

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 11 月 13 日 (13.11.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/136428 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/34 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61K 31/40 (2006.01) C07D 233/64 (2006.01)
 A61K 31/4164 (2006.01) C07D 233/68 (2006.01)
 A61K 31/4178 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
 A61K 31/427 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/4439 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
 A61K 31/506 (2006.01) C07D 413/06 (2006.01)
 A61P 3/04 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
 A61P 3/10 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)

[JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP).
 伊東 昌宏 (ITO, Masahiro) [JP/JP]; 〒5328686 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 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目 1 番 1 号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/058112

(22) 国際出願日: 2008 年 4 月 25 日 (25.04.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2007-120136 2007 年 4 月 27 日 (27.04.2007) JP
 特願2008-106925 2008 年 4 月 16 日 (16.04.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

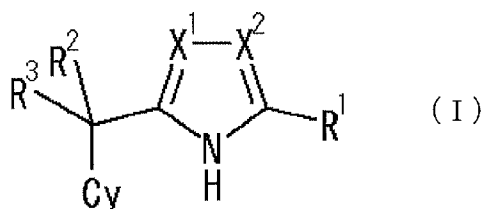
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安間 常雄 (YASUMA, Tsuneo) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 橋本 健太郎 (HASHIMOTO, Kentaro)

添付公開書類:

— 国際調査報告書
 — 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING FIVE-MEMBERED HETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 含窒素 5 員複素環化合物



(57) Abstract: Disclosed is a compound represented by the formula (I) below or a salt thereof. This compound has a glucokinase activating action, and is useful as a pharmaceutical product such as an agent for prevention/treatment of diabetes, obesity and the like. (I) (In the formula, the symbols are as defined in the description.)

(57) 要約: 本発明は、式(I): [式中の各記号は、明細書記載と同意義である。] で表される化合物

もしくはその塩を提供する。本発明化合物は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病、肥満等の予防・治療剤等の医薬として有用である。

明 細 書

含窒素5員複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、グルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の治療剤として有用な含窒素5員複素環化合物に関する。

[0002] (発明の背景)

グルコキナーゼ(本明細書中、「GK」と略称することがある)(EC2. 7. 1. 1)は、哺乳類において見出される4種類のヘキソキナーゼの1つであり、ヘキソキナーゼIVとも呼ばれる。GKは、解糖系の最初のステップであるグルコースのグルコース-6-リン酸への変換を触媒する酵素である。GKは、主に、膵臓 β 細胞および肝臓に存在し、膵臓 β 細胞では、グルコース刺激インスリン分泌を規定する細胞外グルコース濃度のセンサーとして働き、一方、肝臓では、GKの酵素反応が律速となり、グリコーゲン合成や解糖が調節される。GK以外の3つのヘキソキナーゼ(I、IIおよびIII)は、1 mM以下のグルコース濃度で酵素活性が最大に達するのに対し、GKは、グルコースに対して低い親和性を持ち、その K_m 値が8-15mMであり、生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖(5mM)から食後過血糖(10-15mM)の血糖変化に対応して、GKを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

[0003] Matschinskyらが1984年に提唱した、「GKが、膵臓 β 細胞および肝細胞内でグルコースセンサーとして機能する」という仮説は、近年のグルコキナーゼ遺伝子操作マウスでの解析により実証されている(非特許文献1~5参照)。即ち、GKヘテロ欠損マウスは、高血糖状態を呈し、さらに糖刺激によるインスリン分泌反応が障害されていた。GKホモ欠損マウスでは、生後まもなく顕著な高血糖と尿糖を呈して死亡する。一方、GK過剰発現マウス(ヘテロ型)では、血糖値の低下、血中グルコースクリアランス速度の増加、肝グリコーゲン含量増大等が認められた。これらの知見から、GKは全身のグルコースホメオスタシスに重要な働きを担うことが明らかとなった。即ち、GK活性の低下によりインスリン分泌不全と肝糖代謝の低下が起こり、その結果、耐糖能不全や糖尿病を発症し、逆に、GKの活性化あるいは過剰発現によるGK活性の増加は、インスリン分泌促進と肝糖代謝亢進を引き起こし、その結果、全身の糖利用が増加し

て耐糖能の向上をもたらす。

[0004] また、MODY2(Maturity Onset Diabetes of the Young)と呼ばれる若年発症成人型糖尿病の家系を中心にGK遺伝子異常症が報告され、その解析から、ヒトにおいても、GKはグルコースセンサーとして働き、グルコース恒常性に重要な役割を果たしていることが明らかとなった(非特許文献6参照)。GK遺伝子異常症では、GKのグルコースに対する親和性の低下(K_m 値上昇)や V_{max} 低下により、インスリン分泌の血糖閾値が上昇してインスリン分泌能が低下している。肝臓では、GK活性の低下で、グルコース取り込みの低下、糖新生亢進、グリコーゲン合成の低下および肝インスリン抵抗性が認められる。一方、GK活性を上昇させる突然変異を持つ家系も見つかり、このような家系では、血漿インスリン濃度の上昇を伴う絶食低血糖症状がみられる(非特許文献7参照)。

[0005] 上記のように、GKは、ヒトを含む哺乳類において、グルコースセンサーとして機能し、血糖調節に重要な役割を果たしている。一方、多くの2型糖尿病患者において、GKのグルコースセンサーシステムを利用して、血糖をコントロールすることは、新しい糖尿病治療の道を開くものと考えられる。特に、GK活性化物質には、膵臓 β 細胞におけるインスリン分泌促進作用と肝臓における糖取り込み促進および糖放出抑制作用が期待できるので、このような物質は、2型糖尿病の予防・治療薬として有用と考えられる。

[0006] 最近、膵臓 β 細胞型グルコキナーゼが、ラット脳の摂食中枢(Ventromedial Hypothalamus: VMH)に局限して発現していることが明らかにされた。VMHに存在する一部の神経細胞は、グルコースレスポンスニューロンと言われ、体重コントロールに重要な役割を果たす。電気生理学的実験から、このニューロンは、生理的なグルコース濃度変化(5–20mM)に呼応して活性化されるが、このVHMのグルコース濃度感知システムには、膵臓 β 細胞のインスリン分泌と同様にグルコキナーゼを媒介としたメカニズムが想定されているため、膵臓 β 細胞、肝臓と別に、VHMのグルコキナーゼ活性化を行う薬剤は血糖是正効果のみならず、肥満をも、改善できる可能性がある。

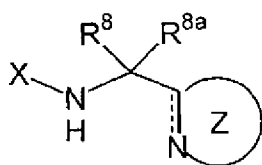
[0007] このように、GK活性化作用を有する薬剤は、糖尿病、および網膜症、腎症、神経

症、虚血性心疾患、動脈硬化症等の糖尿病慢性合併症の予防・治療薬、さらには肥満の予防・治療薬として有用である。

[0008] 一方、含窒素5員複素環化合物とし、以下の化合物が報告されている。しかし、いずれの化合物も、グルコキナーゼ活性化を有することは報告されていない。

特許文献1 (WO2006/062972) には、

[0009] [化1]



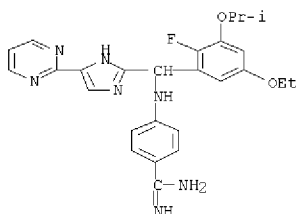
[0010] [式中、 R^8 は0～5個の特定の置換基で置換されたフェニル等であり; R^{8a} はHまたは C_{1-4} アルキルであり;

[0011] [化2]



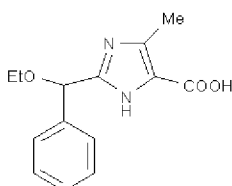
[0012] は、含窒素5～6員ヘテロアリールである。]で示される化合物が、セリンプロテアーゼの選択的阻害剤であり、血栓閉塞性疾患等に有用であることが開示されている。また、この文献には、以下の化合物が開示されている。

[0013] [化3]



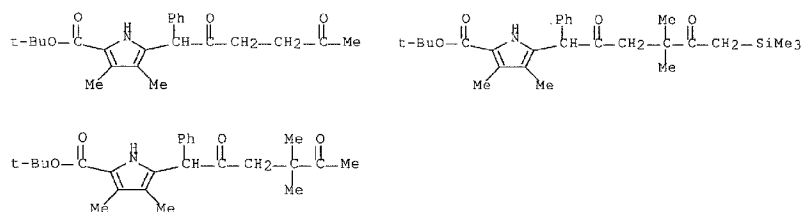
[0014] 非特許文献8(ケミカルアブストラクト登録番号:303791-54-0)には、以下の化合物が開示されている。

[0015] [化4]



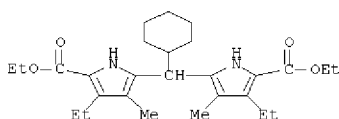
[0016] 非特許文献9(Journal of Organic Chemistry (2005), 70(18), 7243-7251)には、以下の化合物が開示されている。

[0017] [化5]



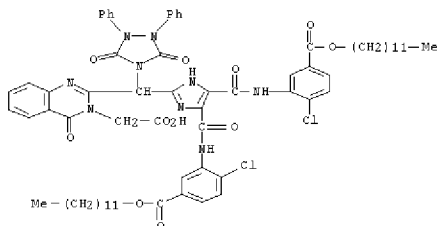
[0018] 非特許文献10(Heterocycles (2005), 65(4), 797-808)には、以下の化合物が開示されている。

[0019] [化6]



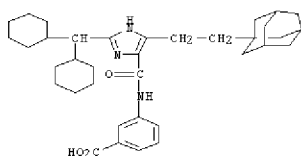
[0020] 特許文献2(JP2002-296739)には、以下の化合物が開示されている。

[0021] [化7]



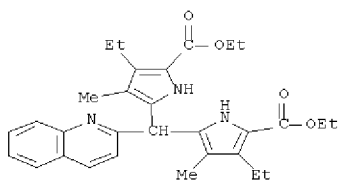
[0022] 特許文献3(WO2000/27823)には、以下の化合物が開示されている。

[0023] [化8]



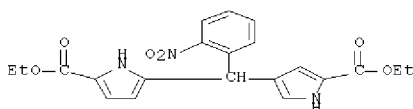
[0024] 非特許文献11(Angewandte Chemie, International Edition (2000), 39(6), 1115-1117)には、以下の化合物が開示されている。

[0025] [化9]



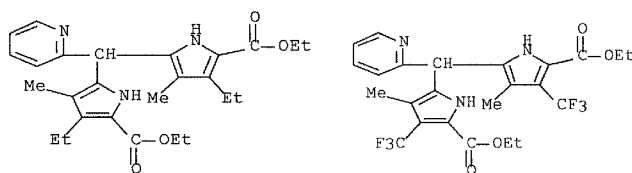
[0026] 非特許文献12 (Tetrahedron (1998), 54(8), 1407-1424)には、以下の化合物が開示されている。

[0027] [化10]



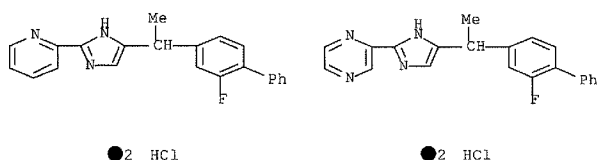
[0028] 非特許文献13 (Inorganic Chemistry (1997), 36(22), 5135-5137)には、以下の化合物が開示されている。

[0029] [化11]



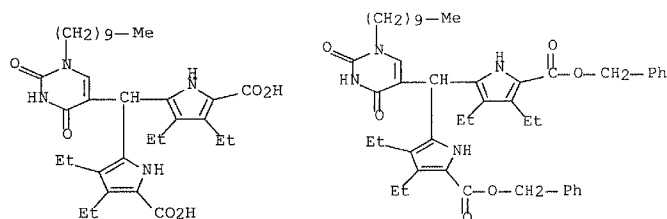
[0030] 特許文献4 (JP05-155882)には、以下の化合物が開示されている。

[0031] [化12]



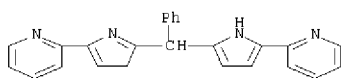
[0032] 非特許文献14 (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1993), (3), 243-5)には、以下の化合物が開示されている。

[0033] [化13]



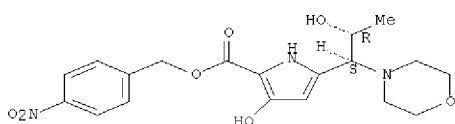
[0034] 非特許文献15 (Tetrahedron (1992), 48(30), 6231-44)には、以下の化合物が開示されている。

[0035] [化14]



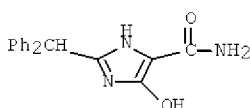
[0036] 非特許文献16 (Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24(5), 639-43)には、以下の化合物が開示されている。

[0037] [化15]



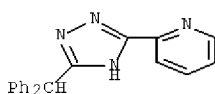
[0038] 特許文献5 (US4,218,457)には、以下の化合物が開示されている。

[0039] [化16]



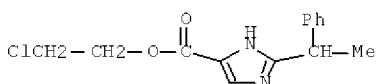
[0040] 非特許文献17 (日本化学会誌 (1975), (2), 334-8)には、以下の化合物が開示されている。

[0041] [化17]



[0042] 特許文献6 (US3256288)には、以下の化合物が開示されている。

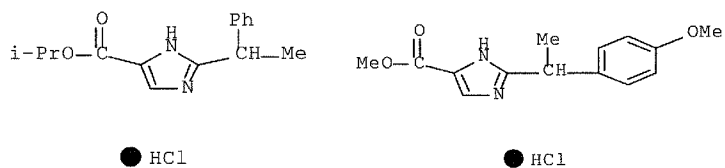
[0043] [化18]



● HCl

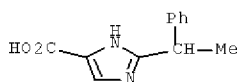
[0044] 特許文献7 (US3354173)には、以下の化合物が開示されている。

[0045] [化19]



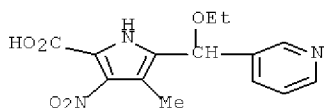
[0046] 非特許文献18 (Journal of Medicinal Chemistry (1965), 8(2), 220-3) には、以下の化合物が開示されている。

[0047] [化20]



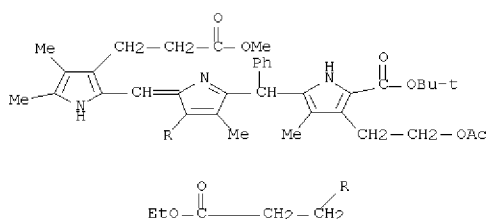
[0048] 非特許文献19 (ケミカルアブストラクト登録番号:930508-86-4) 以下の化合物が開示されている。

[0049] [化21]



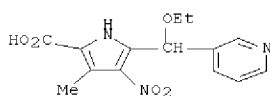
[0050] 非特許文献20 (ケミカルアブストラクト登録番号:746594-95-6) 以下の化合物が開示されている。

[0051] [化22]



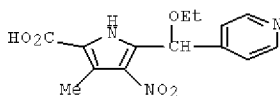
[0052] 非特許文献21 (ケミカルアブストラクト登録番号:438019-51-3) 以下の化合物が開示されている。

[0053] [化23]



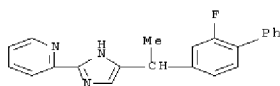
[0054] 非特許文献22 (ケミカルアブストラクト登録番号:438018-38-3) 以下の化合物が開示されている。

[0055] [化24]



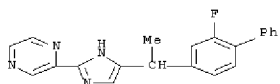
[0056] 非特許文献23(ケミカルアブストラクト登録番号:779297-46-0)以下の化合物が開示されている。

[0057] [化25]



[0058] 非特許文献24(ケミカルアブストラクト登録番号:730926-85-9)以下の化合物が開示されている。

[0059] [化26]



[0060] 特許文献1:国際公開2006/062972号パンフレット

特許文献2:特開2002-296739

特許文献3:国際公開2000/27823号パンフレット

特許文献4:特開平05-155882

特許文献5:米国特許第4218457号

特許文献6:米国特許第3256288号

特許文献7:米国特許第3354173号

非特許文献1:ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(J. Biol. Chem.)1995年、270巻、30253-30256頁

非特許文献2:ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(J. Biol. Chem.)1997年、272巻、22564-22569頁

非特許文献3:ザ ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー(J. Biol. Chem.)1997年、272巻、22570-22575頁

非特許文献4:日本臨床、2002年、60巻、523-534頁

非特許文献5:セル(Cell)1995年、83巻、69-78頁

非特許文献6:ネイチャー(Nature)1992年、356巻、721-722頁

非特許文献7:ニュー イングランド ジャーナル メディシン(New England Journal Medicine)1998年、338巻、226-230頁

非特許文献8:ケミカルアブストラクト登録番号:303791-54-0

非特許文献9:Journal of Organic Chemistry (2005), 70(18), 7243-7251

非特許文献10:Heterocycles (2005), 65(4), 797-808

非特許文献11:Angewandte Chemie, International Edition (2000), 39(6), 1115-1117

非特許文献12:Tetrahedron (1998), 54(8), 1407-1424

非特許文献13:Inorganic Chemistry (1997), 36(22), 5135-5137

非特許文献14:Journal of the Chemical Society, Chemical Communications (1993), (3), 243-5

非特許文献15:Tetrahedron (1992), 48(30), 6231-44)

非特許文献16:Journal of Medicinal Chemistry (1981), 24(5), 639-43

非特許文献17:日本化学会誌 (1975), (2), 334-8

非特許文献18:Journal of Medicinal Chemistry (1965), 8(2), 220-3

非特許文献19:ケミカルアブストラクト登録番号:930508-86-4

非特許文献20:ケミカルアブストラクト登録番号:746594-95-6

非特許文献21:ケミカルアブストラクト登録番号:438019-51-3

非特許文献22:ケミカルアブストラクト登録番号:438018-38-3

非特許文献23:ケミカルアブストラクト登録番号:779297-46-0

非特許文献24:ケミカルアブストラクト登録番号:730926-85-9

発明の開示

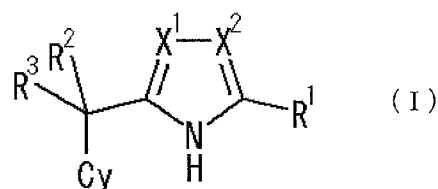
発明が解決しようとする課題

[0061] 本発明は、糖尿病、肥満等の予防・治療剤等の医薬として有用なグルコキナーゼ活性化剤を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0062] 本発明者らは、種々鋭意検討を重ねた結果、以下の式(I):

[0063] [化27]



[0064] [式中、

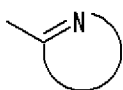
R^1 は、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、 $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[0065] [化28]



[0066] で表される5～6員の含窒素複素環基を示し；

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-\text{OR}^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し；

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは

R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、 $=\text{N}-\text{OR}^7$ または $=\text{CH}-\text{R}^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成してもよく；

Cy は、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示し；

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩(本明細書中「化合物(I)」と略記する場合がある)が

、予想外にも、優れたグルコキナーゼ活性化作用や、in vivoでの優れた作用(優れた薬効、低い毒性、優れた代謝安定性など))を有し、更に安定性等の医薬品としての物性においても優れた性質を有しており、安全でかつ有用な医薬となることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成した。

[0067] 即ち、本発明は、

[1] 式(I)で表される化合物

(但し、

(1) Cyが、ベンゼン環である場合、R²は、ピロリルでなく;

(2) 4-{[(5-エトキシ-2-フルオロ-3-イソプロポキシフェニル)(5-ピリミジン-2-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}ベンゼンカルボキシミドアミド、

2-[エトキシ(フェニル)メチル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、
tert-ブチル 5-(2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-[4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-6-(トリメチルシリル)ヘキシル]-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-(4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

ジエチル 5, 5'-(シクロヘキシルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

[2-{[4, 5-ビス({2-クロロ-5-[(ドデシルオキシ)カルボニル]フェニル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル]}(3, 5-ジオキソ-1, 2-ジフェニル-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル)メチル]-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル]酢酸、

3-({[2-(ジシクロヘキシルメチル)-5-(2-トリシクロ[3. 3. 1. 1³, 7]デカ-1-イルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

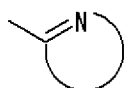
ジエチル 5, 5'-(キノリン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

エチル 4- {[5-(エトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル] (2-ニトロフェニル)メチル} -1H-ピロール-2-カルボキシラート、
ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、
ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-2-カルボキシラート]、
(2-フルオロビフェニル-4-イル) (2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、
(2-フルオロビフェニル-4-イル) (2-ピラジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、
5, 5'-[(1-デシル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)メタンジイル]ビス(3, 4-ジエチル-1H-ピロール-2-カルボン酸)、
ジベンジル 5, 5'-[(1-デシル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)メタンジイル]ビス(3, 4-ジエチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、
4-ニトロベンジル 3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-1-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-ピロール-2-カルボキシラート、
2-(ジフェニルメチル)-4-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、
3-[5-(ジフェニルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピリジン、
2-クロロエチル 2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、
1-メチルエチル 2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、
メチル 2-[1-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、
2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、
5-[エトキシ(ピリジン-3-イル)メチル]-4-メチル-3-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、

tert-ブチル 3-[2-(アセチルオキシ)エチル]-5-{[(2E)-3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-{[3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-4,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル]メチリデン}-4-メチル-2H-ピロール-5-イル](フェニル)メチル}-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、
 5-[エトキシ(ピリジン-3-イル)メチル]-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
 5-[エトキシ(ピリジン-4-イル)メチル]-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
 2-{5-[1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン、および
 2-{5-[1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピラジン
 を除く。)またはその塩;

[0068] [2] R^1 が、置換されていてもよい、式

[0069] [化29]



[0070] で表される5～6員の含窒素複素環基である、上記[1]記載の化合物;

[0071] [3] R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、上記[1]記載の化合物;

[0072] [4] R^3 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である、上記[1]記載の化合物;

[0073] [5] Cyが、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員の芳香環基である、上記[1]記載の化合物;

[0074] [6] Cyが、置換されていてもよい6員の芳香環基である、上記[1]記載の化合物;

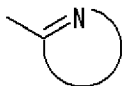
[0075] [7] X^1 が、置換されていてもよい炭素原子または窒素原子であり、かつ X^2 が、置換されていてもよい炭素原子である、上記[1]記載の化合物;

[0076] [8] X^2 が、ハロゲン原子、および1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、上記[7]記載の化合物;

[0077] [9] X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、上記[1]記載の化合物；

[0078] [10] R^1 が、置換されていてもよい、式

[化30]



で表される5～6員の含窒素複素環基であり、

R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、かつ

X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、請求項1記載の化合物；

[11] 3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-フルオロ-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノンまたはその塩；

[12] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩；

[13] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩；

[14] 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,3-ジオールまたはその塩；

[15] 1-アセチル-4-{[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジンまたはその塩；

[16] 1-[6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩；

[17] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1, 2-ジオールまたはその塩;

[18] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]エタノールまたはその塩;

[19] 1-[2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]エタノールまたはその塩;

[20] 3-(2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-{5-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}エチル)シクロペンタンまたはその塩;

[0079] [21] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ;

[0080] [22] 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有する、医薬;

[0081] [23] グルコキナーゼ活性化剤である、上記[22]記載の医薬;

[0082] [24] 糖尿病または肥満の予防または治療用である、上記[22]記載の医薬;

[0083] [25] 化合物(I)またはそのプロドラッグのグルコキナーゼ活性化有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における、グルコキナーゼ活性化方法;

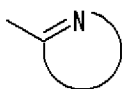
[0084] [26] 化合物(I)またはそのプロドラッグの治療有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における、糖尿病または肥満の予防・治療方法;

[0085] [27] グルコキナーゼ活性化剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;

[0086] [28] 糖尿病または肥満の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;

[0087] [A1] R^1 が、ハロゲン原子、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SOR'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-COOR'$ (R' は水素原子または置換基を示す)、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい、式

[0088] [化31]



[0089] で表される5～6員の含窒素複素環基である、上記[1]記載の化合物；

[0090] [A2] R^2 が置換されていてもよい4～7員環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]記載の化合物；

[0091] [A3] R^3 が水素原子である、上記[1]記載の化合物；

[0092] [A4] X^1 および X^2 が、独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子である、上記[1]記載の化合物；

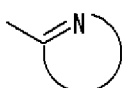
[0093] [A5] R^1 が、

(i) $-COR^4$

(R^4 は、アルキル基、シクロアルキル基、 $-OR^5$ (R^5 は、水素原子、もしくはアルキル基を示す)、またはアミノ基を示す)で表される基であるか、または

(ii) C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、式

[0094] [化32]



[0095] で表される5～6員の含窒素複素環基であり、

R^2 が、4～7員環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

R^3 が、水素原子であり、

Cyが、 C_{1-6} アルキルスルホニルまたは C_{3-7} シクロアルキルスルホニルで置換された6員の芳香環基であり、

X^1 が、炭素原子または窒素原子であり、

X^2 が、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である、上記[1]記載の化合物；

等に関する。

発明の効果

[0096] 本発明のグルコキナーゼ活性化剤は、優れた活性を有し、糖尿病、肥満等の予防

・治療剤等の医薬として有用である。

[0097] (発明の詳細な説明)

本明細書中の「ハロゲン原子」としては、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が挙げられる。

[0098] 本明細書中の「置換されていてもよい炭化水素基」としては、特に断りのない限り、例えば、「置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆ アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆ アルキニル基」、「置換されていてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄ アリール基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆ アラルキル基」等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆ アルキル基」としては、特に断りのない限り、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、ヘキシル等が挙げられる。

[0099] 本明細書中の「C₂₋₆ アルケニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ビニル、プロペニル、イソプロペニル、2-ブテン-1-イル、2-メチル-1-プロペニル、4-ペンテン-1-イル、5-ヘキセン-1-イル等が挙げられる。

[0100] 本明細書中の「C₂₋₆ アルキニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、2-ブチン-1-イル、4-ペンチン-1-イル、5-ヘキシン-1-イル等が挙げられる。

[0101] 本明細書中の「C₃₋₇ シクロアルキル基」としては、特に断りのない限り、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、シクロヘプチル等が挙げられる。

[0102] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリール基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、2-アンスリル等が挙げられる。

[0103] 本明細書中の「C₇₋₁₆ アラルキル基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、3, 3-ジフェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、2-ビフェニルメチル、3-ビフェニルメチル、4-ビフェニルメチル等が挙げられる。

[0104] 本明細書中の「C₁₋₆ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メキシ、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、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

また、本明細書中の「C₁₋₁₀ アルコキシ基」としては、上記C₁₋₆ アルコキシ基に加えて、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ等が挙げられる。

[0105] 本明細書中の「複素環オキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。該複素環オキシ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルオキシ、チアゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、チエニルオキシ、フリルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ、1,1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルオキシ等が挙げられる。

[0106] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリールオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェノキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ等が挙げられる。

[0107] 本明細書中の「C₇₋₁₆ アラルキルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、ベンジルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、1-フェニルエチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「トリ-C₁₋₆ アルキル-シリルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、トリメチルシリルオキシ、tert-ブチル(ジメチル)シリルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「C₁₋₆ アルキルスルホニルオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中の「複素環スルホニルオキシ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたスルホニルオキシ基が挙げられる。該複素環スルホニルオキシ基の好適な例としては、チエニルスルホニルオキシ、フリルスルホニルオキシ等が挙げられる。

[0108] 本明細書中の「C₁₋₆ アルキルチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ等が挙げられる。また、本明細書中の「C₁₋₁₀ アルキルチオ基」としては、上記C₁₋₆ アルキルチオ基に加えて、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ等が挙げられる。

[0109] 本明細書中の「複素環チオ基」としては、後述の「複素環基」で置換されたメルカプト基が挙げられる。該複素環チオ基の好適な例としては、テトラヒドロピラニルチオ、チアゾリルチオ、ピリジルチオ、ピラゾリルチオ、オキサゾリルチオ、チエニルチオ、フリルチオ、テトラヒドロチオピラニルチオ、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニルチオ等が挙げられる。

[0110] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリールチオ基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルチオ、1-ナフチルチオ、2-ナフチルチオ等が挙げられる。

[0111] 本明細書中の「複素環基」としては、特に断りのない限り、例えば、環構成原子として、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子(該硫黄原子は酸化されていてもよい)および酸素原子から選ばれる1~4個のヘテロ原子を含む5~14員(単環、2環又は3環式)複素環基、好ましくは(i) 5~14員(好ましくは5~10員)芳香族複素環基、(ii) 4~10員(好ましくは4~7員)非芳香族複素環基等が挙げられる。

[0112] 具体的には、例えば、チエニル(例: 2-チエニル、3-チエニル)、フリル(例: 2-フリル、3-フリル)、ピリジル(例: 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)、チアゾリル(例: 2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル)、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)、オキサジアゾリル(例: 2-オキサジアゾリル)、キノリル(例: 2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、8-キノリル)、イソキノリル(例: 1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル)、ピラジニル(例: 1-ピラジニル、2-ピラジニル)、ピリミジニル(例: 2-ピリミジニル、4-ピリミジニル)、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)、ピラゾリル(例: 1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル)、ピリダジニル(例: 3-ピリダジニル、4-ピリダジニル)、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)、イソキサゾリル(例: 3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル)、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)、インドリル(例: 1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル)、イ

ンダゾリル(例:1-インダゾリル、3-インダゾリル、5-インダゾリル)、ベンゾフラニル(例、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル)、ベンゾチオフェニル(例、2-ベンゾチオフェニル、3-ベンゾチオフェニル)、ベンゾチアゾリル(例:2-ベンゾチアゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例:2-ベンゾオキサゾリル)、ベンゾイミダゾリル(例:1-ベンゾイミダゾリル、2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾ[b]チエニル(例:2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル)、ベンゾ[b]フラニル(例:2-ベンゾ[b]フラニル、3-ベンゾ[b]フラニル)、ベンゾトリアゾリル(例:1-ベンゾトリアゾリル、5-ベンゾトリアゾリル)、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル(例:2-イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、3-イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、6-イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル)、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル(例:2-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、3-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、5-イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル)、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル(例:2-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、3-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、4-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジニル)、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル(例:2-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、6-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル、7-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジニル)等の芳香族複素環基;

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、3-ピロリジニル)、オキサゾリジニル(例:2-オキサゾリジニル)、ジヒドロオキサジアゾリル(例:2-ジヒドロオキサジアゾリル)、イミダゾリニル(例:1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル)、イミダゾリジニル(例:3-イミダゾリジニル)、ピペリジニル(例:ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-ピペリジニル)、ピペラジニル(例:1-ピペラジニル、2-ピペラジニル)、モルホリニル(例:2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ)、チオモルホリニル(例:2-チオモルホリニル、3-チオモルホリニル、チオモルホリノ)、1-オキシドチオモルホリニル(例:1-オキシドチオモルホリノ)、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル(例:1, 1-ジオキシドチオモルホリノ)、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)、テトラヒドロフラニル(例:2-テトラヒドロフラニル、3-テトラヒドロフラニル)、オキセタニル(例:2-オキセタニル、3-オキセタニル)、オキソピロリジニル(例:2-オキソピロリジニル-1-

イル、2-オキソピロリジン-3-イル、2-オキソピロリジン-4-イル、2-オキソピロリジン-5-イル、3-オキソピロリジン-1-イル)、ジオキソピロリジニル(例:2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル、2, 5-ジオキソピロリジン-3-イル)、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)、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル(例:1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル-2-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル-3-イル、1, 1-ジオキシドテトラヒドロチオピラニル-4-イル)、ジヒドロベンゾフラン(例:2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-6-イル、2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)、ベンゾジオキソリル(例:ベンゾジオキソール-5-イル)、テトラヒドロベンゾ[c]アゼピニル(例:1, 3, 4, 5-テトラヒドロベンゾ[c]アゼピン-2-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-2-イル)等の非芳香族複素環基;

等が挙げられる。

さらに、上記の非芳香族複素環基は、橋かけ式非芳香族複素環基であってもよい。橋かけ式非芳香族複素環基としては、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イル等が挙げられる。

[0113] 本明細書中の「C₁₋₆ アルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。

[0114] 本明細書中の「C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル等が挙げられる。

[0115] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリールスルホニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0116] 本明細書中の「C₁₋₆ アルキルスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等が挙げられる。

[0117] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリールスルフィニル基」としては、特に断りのない限り、例え

ば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル等が挙げられる。

[0118] 本明細書中の「C₁₋₆ アルキルーカルボニル基」としては、特に断りのない限り、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル等が挙げられる。

[0119] 本明細書中の「C₆₋₁₄ アリールーカルボニル基」としては、特に断りのない限り、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、2-ナフチルカルボニル等が挙げられる。

[0120] 本明細書中の「複素環ーカルボニル基」としては、特に断りのない限り、前述の「複素環基」で置換されたカルボニル基が挙げられる。例えば、ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル、チエニルカルボニル、テトラヒドロベンゾ[c]アゼピニルカルボニル、テトラヒドロイソキノリニルカルボニル等が挙げられる。

[0121] 本明細書中の「エステル化されていてもよいカルボキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、カルボキシ基、C₁₋₆ アルコキシーカルボニル基(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)、C₆₋₁₄ アリールオキシーカルボニル基(例:フェノキシカルボニル)、C₇₋₁₆ アラルキルオキシーカルボニル基(例:ベンジルオキシカルボニル、2-フェニルエチルオキシカルボニル)等が挙げられる。

[0122] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基」としては、特に断りのない限り、1~5個の上記「ハロゲン原子」を有していてもよい上記「C₁₋₆ アルキル基」が挙げられる。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、イソブチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。

[0123] 本明細書中の「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1~5個の上記「ハロゲン原子」を有していてもよい上記「C₁₋₆ アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メキシ、エトキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメキシ等が挙げられる。

[0124] 本明細書中の「モノー又はジ- C₁₋₆ アルキルーアミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「C₁₋₆ アルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等が

挙げられる。

- [0125] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{3-7} シクロアルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{3-7} シクロアルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、シクロプロピルアミノ等が挙げられる。
- [0126] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、フェニルアミノ、ジフェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等が挙げられる。
- [0127] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{7-16} アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{7-16} アラルキル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、ベンジルアミノ、2-フェニルエチルアミノ等が挙げられる。
- [0128] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキル-N- C_{6-14} アリール-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{6-14} アリール基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-フェニルアミノ、N-エチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。
- [0129] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキル-N- C_{7-16} アラルキル-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{7-16} アラルキル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-ベンジルアミノ、N-エチル-N-ベンジルアミノ等が挙げられる。
- [0130] 本明細書中の「モノー又はジ-(C_{1-6} アルキル-カルボニル)-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」でモノー又はジ置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、アセチルアミノ等が挙げられる。
- [0131] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキル-N-(C_{1-6} アルキル-カルボニル)-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{1-6} アルキル-カルボニル基」で置換されたアミノ基が挙げられる。例えば、N-アセチル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ等が挙げられる。
- [0132] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基

が挙げられる。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル等が挙げられる。

[0133] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイル等が挙げられる。

[0134] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{3-7} シクロアルキルカルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{3-7} シクロアルキル基」でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等が挙げられる。

[0135] 本明細書中の「モノー又はジ-5~7員複素環カルバモイル基」としては、特に断りのない限り、5~7員複素環基でモノー又はジ置換されたカルバモイル基が挙げられる。ここで、5~7員複素環基としては、上記「複素環基」のうち、5~7員の複素環基が挙げられる。「モノー又はジ-5~7員複素環カルバモイル基」の好適な例としては、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカルバモイル等が挙げられる。

[0136] 本明細書中の「N- C_{1-6} アルキル-N- C_{1-6} アルコキシカルバモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」および上記「 C_{1-6} アルコキシ基」で置換されたカルバモイル基が挙げられる。例えば、N-メチル-N-メトキシカルバモイル等が挙げられる。

[0137] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{1-6} アルキル基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が挙げられる。例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等が挙げられる。

[0138] 本明細書中の「モノー又はジ- C_{6-14} アリールスルファモイル基」としては、特に断りのない限り、上記「 C_{6-14} アリール基」でモノー又はジ置換されたスルファモイル基が挙げられる。例えば、フェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイル、1-ナフチルスルファモイル、2-ナフチルスルファモイル等が挙げられる。

[0139] 本明細書中の「C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルコキシ基」としては、特に断りのない限り、1～5個の上記「C₁₋₆ アルコキシ基」を有する上記「C₁₋₆ アルコキシ基」が挙げられる。例えば、メキシメキシ、エトキシメキシ、イソプロポキシメキシ、tert-ブトキシメキシ、メキシエトキシ、エトキシエトキシ、イソプロポキシエトキシ、tert-ブトキシエトキシ等が挙げられる。

[0140] 本明細書中の「含窒素複素環基」としては、特に断りのない限り、上記「複素環基」のうち少なくとも1個の窒素原子を含む複素環基が挙げられる。

含窒素複素環基の好適な具体例としては、
ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、キノリル、イソキノリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリダジニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピロロピリジニル、トリアゾロピリジニル等の含窒素芳香族複素環基；
アゼチジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、1-オキシドチオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル等の含窒素非芳香族複素環基；
等が挙げられる。

[0141] 本明細書中の「含窒素複素環スルホニル基」としては、特に断りのない限り、上記「含窒素複素環基」を有するスルホニル基が挙げられる。

含窒素複素環スルホニル基の好適な具体例としては、ピリジルスルホニル、チアゾリルスルホニル、オキサゾリルスルホニル、オキサジアゾリルスルホニル、キノリルスルホニル、イソキノリルスルホニル、ピラジニルスルホニル、ピリミジニルスルホニル、ピロリルスルホニル、イミダゾリルスルホニル、ピラゾリルスルホニル、ピリダジニルスルホニル、イソチアゾリルスルホニル、イソキサゾリルスルホニル、トリアゾリルスルホニル、テトラゾリルスルホニル、インドリルスルホニル、インダゾリルスルホニル、ベンゾチアゾリルスルホニル、ベンゾオキサゾリルスルホニル、ベンゾイミダゾリルスルホニル、ベンゾ

トリアゾリルスルホニル、イミダゾピリジニルスルホニル、イミダゾピリミジニルスルホニル、ピロロピリジニルスルホニル、トリアゾロピリジニルスルホニル、アゼチジニルスルホニル、ピロリジニルスルホニル、オキサゾリジニルスルホニル、ジヒドロオキサジアゾリルスルホニル、イミダゾリニルスルホニル、イミダゾリジニルスルホニル、ピペリジニルスルホニル、ピペラジニルスルホニル、モルホリニルスルホニル、チオモルホリニルスルホニル、1-オキシドチオモルホリニルスルホニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニルスルホニル、テトラヒドロキノリニルスルホニル、テトラヒドロイソキノリニルスルホニル等が挙げられる。

- [0142] 本明細書中の「含窒素複素環-アミノ基」としては、特に断りのない限り、上記「含窒素複素環基」でモノ-又はジ-置換されたアミノ基が挙げられる。

含窒素複素環-アミノ基の好適な具体例としては、ピリジルアミノ、チアゾリルアミノ、オキサゾリルアミノ、オキサジアゾリルアミノ、キノリルアミノ、イソキノリルアミノ、ピラジニルアミノ、ピリミジニルアミノ、ピロリルアミノ、イミダゾリルアミノ、ピラゾリルアミノ、ピリダジニルアミノ、イソチアゾリルアミノ、イソキサゾリルアミノ、トリアゾリルアミノ、テトラゾリルアミノ、インドリルアミノ、インダゾリルアミノ、ベンゾチアゾリルアミノ、ベンゾオキサゾリルアミノ、ベンゾイミダゾリルアミノ、ベンゾトリアゾリルアミノ、イミダゾピリジニルアミノ、イミダゾピリミジニルアミノ、ピロロピリジニルアミノ、トリアゾロピリジニルアミノ、アゼチジニルアミノ、ピロリジニルアミノ、オキサゾリジニルアミノ、ジヒドロオキサジアゾリルアミノ、イミダゾリニルアミノ、イミダゾリジニルアミノ、ピペリジニルアミノ、ピペラジニルアミノ、モルホリニルアミノ、チオモルホリニルアミノ、1-オキシドチオモルホリニルアミノ、1, 1-ジオキシドチオモルホリニルアミノ、テトラヒドロキノリニルアミノ、テトラヒドロイソキノリニルアミノ等が挙げられる。

- [0143] 本明細書中の「C₁₋₆ アルキルーカルボニルオキシ」としては、特に断りのない限り、例えば、アセチルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、イソブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、イソペンタノイルオキシ等が挙げられる。

- [0144] 本明細書中の「C₁₋₄ アルケレンジオキシ基」としては、特に断りのない限り、例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等が挙げられる。

- [0145] 本明細書中の「置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基」、「置換されていてもよいC₂

アルケニル基」、「置換されていてもよいC₂₋₆アルキニル基」、「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ基(置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を含む)」、「置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基」、および「置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ基」としては、例えば、

(1)ハロゲン原子;

(2)ヒドロキシ基;

(3)アミノ基;

(4)ニトロ基;

(5)シアノ基;

(6)(a)ハロゲン原子、

(b)ヒドロキシ基、

(c)アミノ基、

(d)ニトロ基、

(e)シアノ基、

(f)C₁₋₆アルキル基(当該C₁₋₆アルキル基は、ハロゲン原子、シアノ基、C₃₋₇シクロアルキル基、およびC₆₋₁₄アリール基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、

(g)C₂₋₆アルケニル基(当該C₂₋₆アルケニル基は、1~3個のハロゲン原子を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基で置換されていてもよい)、

(h)モノー又はジ- C₁₋₆アルキル-アミノ基、

(i)C₆₋₁₄アリール基(当該C₆₋₁₄アリール基は、1~3個のC₁₋₆アルコキシ基を有していてもよい)、

(j)モノー又はジ- C₆₋₁₄アリール-アミノ基、

(k)C₃₋₇シクロアルキル基、

(l)C₁₋₆アルコキシ基、

(m)C₇₋₁₆アラキルオキシ基、

(n)C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルコキシ基、

(o)C₁₋₆アルキルチオ基、

- (p)C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、
- (q)C₁₋₆ アルキルスルホニル基、
- (r)エステル化されていてもよいカルボキシ基、
- (s)カルバモイル基、
- (t)チオカルバモイル基、
- (u)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、
- (v)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基、
- (w)スルファモイル基、
- (x)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-スルファモイル基、
- (y)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-スルファモイル基、
- (z)複素環基、および
- (aa)C₁₋₆ アルキル-カルボニル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい複素環基；

- (7)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-アミノ基(該C₁₋₆ アルキル部分は、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルキルチオおよびC₁₋₆ アルキルスルホニルから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)；
- (8)モノー又はジ- C₃₋₇ シクロアルキル-アミノ基；
- (9)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-アミノ基(該C₆₋₁₄ アリール部分は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)；
- (10)モノー又はジ- C₇₋₁₆ アラルキル-アミノ基；
- (11)N-C₁₋₆ アルキル-N-C₆₋₁₄ アリール-アミノ基；
- (12)N-C₁₋₆ アルキル-N-C₇₋₁₆ アラルキル-アミノ基；
- (13)1ないし3個のC₁₋₆ アルキル基を有していてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基；
- (14)(a)ハロゲン原子、および

- (b)C₁₋₆ 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C₁₋₆ アルコキシ基；

- (15)(a)ヒドロキシ基、および

- (b)C₁₋₆ アルコキシ基

から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいC₁₋₆ アルキルチオ基;

(16) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基を有していてもよいC₁₋₆ アルキルスルフィニル基;

(17)(a)ヒドロキシ基、および

(b)C₁₋₆ 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C₁₋₆ アルキルスルホニル基;

(18)C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル基;

(19)エステル化されていてもよいカルボキシ基;

(20)カルバモイル基;

(21)チオカルバモイル基;

(22)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基;

(23)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基;

(24)モノー又はジ- 5~7員複素環-カルバモイル基;

(25)N-C₁₋₆ アルキル-N-C₁₋₆ アルコキシ-カルバモイル基;

(26)モノー又はジ- (C₁₋₆ アルキル-カルボニル(該C₁₋₆ アルキル部分は、1ないし3個のカルボキシ基を有していてもよい))-アミノ基;

(27)(a)ハロゲン原子、

(b)ヒドロキシ基、

(c)アミノ基、

(d)ニトロ基、

(e)シアノ基、

(f)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、

(g)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-アミノ基、

(h)C₆₋₁₄ アリール基、

(i)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-アミノ基、

(j)C₃₋₇ シクロアルキル基、

(k)C₁₋₆ アルコキシ基、

- (l) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- (m) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基、
- (n) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (o) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (p) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (q) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
- (r) カルバモイル基、
- (s) チオカルバモイル基、
- (t) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
- (v) スルファモイル基、
- (w) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および
- (x) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基
- から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- (28)(a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) アミノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) シアノ基、
- (f) C_{1-6} アルキル基(当該 C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、
- (g) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
- (h) C_{6-14} アリール基、
- (i) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、
- (j) モノー又はジ-(C_{1-6} アルキル-カルボニル)-アミノ基、
- (k) C_{3-7} シクロアルキル基、
- (l) C_{1-6} アルコキシ基(当該 C_{1-6} アルコキシ基は、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい)、

- (m) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- (n) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (o) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (p) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (q) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
- (r) カルバモイル基、
- (s) チオカルバモイル基、
- (t) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
- (u) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
- (v) スルファモイル基、
- (w) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、
- (x) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基、
- (y) C_{1-6} アルキル-カルボニル基、
- (z) 複素環基、および
- (aa) 複素環-カルボニル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

- (29)(a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
 - (c) アミノ基、
 - (d) ニトロ基、
 - (e) シアノ基、
 - (f) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (g) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 - (h) C_{6-14} アリール基、
 - (i) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、
 - (j) C_{3-7} シクロアルキル基、
 - (k) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (l) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、

(m)C₁₋₆ アルキルチオ基、

(n)C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、

(o)C₁₋₆ アルキルスルホニル基、

(p)エステル化されていてもよいカルボキシ基、

(q)カルバモイル基、

(r)チオカルバモイル基、

(s)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、

(t)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基、

(u)スルファモイル基、

(v)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-スルファモイル基、および

(w)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-スルファモイル基

から選ばれる1〜3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；

(30)スルファモイル基；

(31)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-スルファモイル基；

(32)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-スルファモイル基；

(33)(a)ハロゲン原子、

(b)ヒドロキシ基、

(c)アミノ基、

(d)ニトロ基、

(e)シアノ基、

(f)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、

(g)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-アミノ基、

(h)C₆₋₁₄ アリール基、

(i)モノー又はジ- C₆₋₁₄ アリール-アミノ基、

(j)C₃₋₇ シクロアルキル基、

(k)C₁₋₆ アルコキシ基、

(l)C₁₋₆ アルコキシ- C₁₋₆ アルコキシ基、

(m)C₁₋₆ アルキルチオ基、

- (n) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 - (o) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 - (p) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
 - (q) カルバモイル基、
 - (r) チオカルバモイル基、
 - (s) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 - (t) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
 - (u) スルファモイル基、
 - (v) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および
 - (w) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基
- から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；
- (34) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；
 - (35) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；
 - (36) 複素環-カルボニル基；
 - (37) C_{6-14} アリール-カルボニル基；
 - (38) ハロゲン原子およびシアノ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基；
 - (39) 1～3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリールスルフィニル基；
 - (40) 1～3個のハロゲン原子を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；
 - (41) 含窒素複素環スルホニル基；
 - (42) 複素環チオ基；
 - (43) シアノ基およびニトロ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環-アミノ基；
 - (44) tert-ブチル-ジフェニルシリルオキシ基；
 - (45) tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ基；
 - (46) 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-カルボニルオキシ；

等から選ばれる1～5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{2-6} アルケニル基」、「 C_{2-6} アルキニル基」、「 C_{1-10} アルコキシ基(C_{1-6} アルコキシ基を含む)」、「 C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基」および「 C_{1-10} アルキルチオ基」が挙げられる。

[0146] 本明細書中の「置換されていてもよい C_{3-7} 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 C_{7-16} アラルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよい複素環オキシ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基」、「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環スルホニルオキシ基」、「置換されていてもよい複素環チオ基」、「置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基」および「置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルチオ基」としては、例えば、

- (1)ハロゲン原子;
- (2)ヒドロキシ基;
- (3)アミノ基;
- (4)ニトロ基;
- (5)シアノ基;
- (6)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基;
- (7)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基;
- (8)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基;
- (9)(a)ハロゲン原子、
 - (b)ヒドロキシ基、
 - (c)アミノ基、
 - (d)ニトロ基、
 - (e)シアノ基、
 - (f)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (g)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 - (h) C_{6-14} アリール基、
 - (i)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、

- (j)C₃₋₇ シクロアルキル基、
 - (k)C₁₋₆ アルコキシ基、
 - (l)C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルコキシ基、
 - (m)C₁₋₆ アルキルチオ基、
 - (n)C₁₋₆ アルキルスルフィニル基、
 - (o)C₁₋₆ アルキルスルホニル基、
 - (p)エステル化されていてもよいカルボキシ基、
 - (q)カルバモイル基、
 - (r)チオカルバモイル基、
 - (s)モノー又はジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、
 - (t)モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基、
 - (u)スルファモイル基、
 - (v)モノー又はジ-C₁₋₆ アルキル-スルファモイル基、および
 - (w)モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリール-スルファモイル基
- から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄ アリール基；
- (10)(a)ハロゲン原子、
- (b)ヒドロキシ基、
 - (c)アミノ基、
 - (d)ニトロ基、
 - (e)シアノ基、
 - (f)ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基、
 - (g)モノー又はジ-C₁₋₆ アルキル-アミノ基、
 - (h)C₆₋₁₄ アリール基、
 - (i)モノー又はジ-C₆₋₁₄ アリール-アミノ基、
 - (j)C₃₋₇ シクロアルキル基、
 - (k)C₁₋₆ アルコキシ基、
 - (l)C₁₋₆ アルコキシ-C₁₋₆ アルコキシ基、
 - (m)C₁₋₆ アルキルチオ基、

- (n) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (o) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (p) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
 (q) カルバモイル基、
 (r) チオカルバモイル基、
 (s) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 (t) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
 (u) スルファモイル基、
 (v) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および
 (w) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基
 から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
 (11)(a) ハロゲン原子、
 (b) ヒドロキシ基、
 (c) アミノ基、
 (d) ニトロ基、
 (e) シアノ基、
 (f) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 (g) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 (h) C_{6-14} アリール基、
 (i) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、
 (j) C_{3-7} シクロアルキル基、
 (k) C_{1-6} アルコキシ基、
 (l) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
 (m) C_{1-6} アルキルチオ基、
 (n) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 (o) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 (p) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
 (q) カルバモイル基、

- (r)チオカルバモイル基、
 - (s)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 - (t)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
 - (u)スルファモイル基、
 - (v)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および
 - (w)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基
- から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-16} アラルキルオキシ基；
- (12)(a)ハロゲン原子、
- (b)ヒドロキシ基、
 - (c)アミノ基、
 - (d)ニトロ基、
 - (e)シアノ基、
 - (f)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (g)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
 - (h) C_{6-14} アリール基、
 - (i)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、
 - (j) C_{3-7} シクロアルキル基、
 - (k) C_{1-6} アルコキシ基、
 - (l) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
 - (m) C_{1-6} アルキルチオ基、
 - (n) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
 - (o) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
 - (p)エステル化されていてもよいカルボキシ基、
 - (q)カルバモイル基、
 - (r)チオカルバモイル基、
 - (s)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、
 - (t)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、
 - (u)スルファモイル基、

(v) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル基、および

(w) モノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい複素環基；

(13) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基；

(14) モノー又はジ- C_{6-14} アリールアミノ基；

(15) モノー又はジ- C_{7-16} アラルキルアミノ基；

(16) モノー又はジ- $(C_{1-6}$ アルコキシカルボニル)-アミノ基；

(17) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{6-14}$ アリールアミノ基；

(18) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{7-16}$ アラルキルアミノ基；

(19) C_{3-7} シクロアルキル基；

(20) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(21)(a) ヒドロキシ基、

(b) カルボキシ基、

(c) C_{1-6} アルコキシ基、および

(d) 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個の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

(22) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基；

(23) 1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

(24) C_{3-7} シクロアルキルスルホニル基；

(25) エステル化されていてもよいカルボキシ基；

(26) カルバモイル基；

(27) チオカルバモイル基；

(28) モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基(該 C_{1-6} アルキル部分は、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)；

(29) モノー又はジ- C_{6-14} アリールカルバモイル基；

- (30) モノー又はジ-5～7員複素環-カルバモイル基；
- (31) モノー又はジ- C_{3-7} シクロアルキル-カルバモイル基；
- (32) $N-C_{1-6}$ アルキル基- $N-C_{1-6}$ アルコキシ-カルバモイル基；
- (33) スルファモイル基；
- (34) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基；
- (35) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基；
- (36) C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基；
- (37) トリ- C_{1-6} アルキル-シリルオキシ基；
- (38) C_{1-6} アルキル-カルボニル基；
- (39) 複素環-カルボニル基；
- (40)(a) ハロゲン原子、
- (b) ヒドロキシ基、
- (c) アミノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) シアノ基、
- (f) ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (g) モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-アミノ基、
- (h) C_{6-14} アリール基、
- (i) モノー又はジ- C_{6-14} アリール-アミノ基、
- (j) C_{3-7} シクロアルキル基、
- (k) C_{1-6} アルコキシ基、
- (l) C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、
- (m) C_{1-6} アルキルチオ基、
- (n) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、
- (o) C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (p) エステル化されていてもよいカルボキシ基、
- (q) カルバモイル基、
- (r) チオカルバモイル基、

(s)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基、

(t)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-カルバモイル基、

(u)スルファモイル基、

(v)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル-スルファモイル基、および

(w)モノー又はジ- C_{6-14} アリール-スルファモイル基

から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい複素環オキシ基；

(41)1ないし3個のフェニルで置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基；

(42)モノー又はジ- $(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)-アミノ基；

(43) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-(C_{1-6}$ アルキル-カルボニル)-アミノ基；

(44)ホルミル基；

(45)オキシ基；

等から選ばれる1～5個の置換基をそれぞれ置換可能な位置に有していてもよい、「

C_{3-7} シクロアルキル基」、「 C_{6-14} アリール基」、「 C_{7-16} アラルキル基」、「複素環基」、「複素環オキシ基」、「 C_{6-14} アリールオキシ基」、「 C_{7-16} アラルキルオキシ基」、「複素環スルホニルオキシ基」、「複素環チオ基」、「 C_{6-14} アリールチオ基」および「 C_{7-16} アラルキルチオ基」が挙げられる。

[0147] 本明細書中の「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、特に断りのない限り、

(1)置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

(2)置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基；

(3)置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル基；

(4)置換されていてもよい C_{3-7} シクロアルキル基；

(5)置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

(6)置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

(7) C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

(8)複素環-カルボニル基；

(9) C_{6-14} アリール-カルボニル基；

(10)置換されていてもよい複素環基；

(11)スルファモイル基;

(12)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルースルファモイル基;

(13)モノー又はジ- C_{6-14} アリールースルファモイル基;

等から選ばれる1または2個の置換基をそれぞれ有していてもよい「アミノ基」および「カルバモイル基」が挙げられる。

また、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよいカルバモイル基」がそれぞれ2個の置換基を有するアミノ基およびカルバモイル基である場合、これらの置換基は、隣接する窒素原子とともに、含窒素複素環を形成していてもよい。

該「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1または2個のヘテロ原子を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、チアゾリジン、オキサゾリジン等が挙げられる。

[0148] 以下、式(I)で用いられる各記号の定義について詳述する。

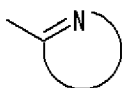
[0149] 式(I)中の R^1 は、

(i) $-COR^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、 $-OR^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[0150] [化33]



[0151] で表される5~6員の含窒素複素環基を示す。

[0152] R^4 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

R^4 で示される「置換されていてもよいシクロアルキル基」としては、例えば、置換され

ていてもよいC₃₋₇ シクロアルキル基が挙げられる。

R⁵で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく、例えば、置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基が挙げられる。

[0153] 前記「5～6員の含窒素複素環基」としては、例えば、

- (1) 1～3個の窒素原子を含有する5～6員の含窒素複素環基；
- (2) 1個の窒素原子、ならびに酸素原子および硫黄原子から選択される1個以上(好ましくは1～2個)のヘテロ原子を含有する5～6員の含窒素複素環基；および
- (3) 2個の窒素原子、および1個の酸素原子または硫黄原子のヘテロ原子を含有する5～6員の含窒素複素環基が挙げられる。

なかでも、5～6員の含窒素芳香族複素環基が好ましく、特に、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-チアゾリル、2-チアジアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジル、2-ピラジニル等が好ましい。

当該「5～6員の含窒素複素環基」は、置換可能な位置に、置換可能な数(好ましくは、1～3個)の置換基で置換されていてもよい。

このような置換基としては、例えば、前述の「置換されていてもよい複素環基」において例示した置換基と同様のものが挙げられる。中でも、ハロゲン原子、-OR'、-SR'、-SOR'、-S(O)₂R'、-COOR' (R'は水素原子または置換基を示す)、置換されていてもよいカルバモイル基および置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基が好ましい。

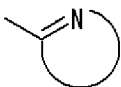
R'で示される置換基としては、例えば、「置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基」、「置換されていてもよい複素環基」、「置換されていてもよいC₆₋₁₄ アリール基」、「置換されていてもよいC₇₋₁₆ アラルキル基」等が挙げられる。

一つの実施形態では、R¹は、好ましくは、-COR⁴(R⁴は、アルキル基、シクロアルキル基、-OR⁵(R⁵は、水素原子、もしくはアルキル基を示す)、またはアミノ基を示す)である。

[0154] 別の実施形態では、R¹は、好ましくは、ハロゲン原子、-OR'、-SR'、-SOR'、-S(O)₂R'、-COOR' (R'は水素原子または置換基を示す)、置換されていてもよいカルバモイル基または置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基で置換されていてもよい

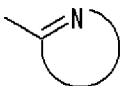
い、式

[0155] [化34]



[0156] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基)であり、より好ましくは、 C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、式

[0157] [化35]



[0158] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基)である。

[0159] さらに別の実施形態では、 R^1 は、好ましくは、

$-COR^4$

(R^4 が、

(1) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル)、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル)、

(3) $-OR^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは C_{1-6} アルキル基(好ましくは、エチル)を示す)、
もしくは

(4)アミノ基

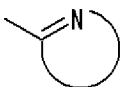
である)

である。

[0160] さらに別の実施形態では、 R^1 は、好ましくは、

置換されていてもよい、式

[0161] [化36]



[0162] で表される5～6員の含窒素複素環基であり、より好ましくは、

(a)(a1)ヒドロキシ基、

(a2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカル

ボニル)、

(a3)ヒドロキシ基、1ないし3個のC₆₋₁₄ アリール基(好ましくは、フェニル)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)、C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)、オキシ基およびハロゲン原子(好ましくは、フッ素)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複素環基(好ましくは、トリアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、1-オキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサジアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)、

(a4)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-アミノ基(該C₁₋₆ アルキル部分は、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ(好ましくは、エチルチオ)およびC₁₋₆ アルキルスルホニル(好ましくは、エチルスルホニル)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)、

(a5)含窒素複素環-アミノ基(好ましくは、アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル-アミノ)、

(a6)tert-ブチル-ジフェニルシリルオキシ基、

(a7)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニル)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C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基(好ましくは、アセチルオキシ)、

(a8)シアノ基、

(a9)カルボキシ基、

(a10)複素環-カルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボニル)、

(a11)カルバモイル基、

(a12)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、

(a13)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、

(a14)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メトキシ、エトキシ)、

(a15)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素)、

(a16) C_{3-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロブチル)、および

(a17)tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ基

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 C_{1-4} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、

(b)ヒドロキシ基および C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)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複素環基(好ましくは、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル)、

(c)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、臭素、塩素)、

(d)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基(好ましくは、ビニル、2-メチル-1-プロペニル)、

(e)ホルミル基、

(f)(f1)ヒドロキシ基、

(f2)カルボキシ基、

(f3) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f4) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)

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} アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ、エチルチオ)、

(g)カルボキシ基、

(h)(h1) C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル)、

(h2) C_{3-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)、

(h3) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(h4)ヒドロキシ基

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} アルコキシ基(好ましくは、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ)、

(i)ヒドロキシ基、

(j) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、メキシカルボニル)、

(k)モノー又はジ- C_{3-7} シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル)ーカルバモイル基、

(l)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、エチル、イソブチル)ーカルバモイル基(該 C_{1-6} アルキル部分は、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、エトキシ)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)、

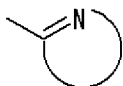
(m)複素環ーカルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボニル)、

(n) C_{1-6} アルキルーカルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(o)カルバモイル基

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、式

[0163] [化37]



[0164] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-チアゾリル、2-チアジアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジリル、2-ピラジニル)である。

[0165] 式(I)中の R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-OR^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示す。

[0166] 式(I)中の R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示す。

あるいは、 R^2 と R^3 とは、

(i)それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii)一緒にあって、 $=N-OR^7$ または $=CH-R^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成する。

[0167] R^2 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0168] R^2 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」の「4～7員環基」としては、4～7

員の同素環基および4～7員の複素環基が挙げられる。これらは飽和または不飽和であってよい。

前記「4～7員の同素環基」としては、4～7員の脂環式炭化水素基、およびフェニルが挙げられる。

前記「4～7員の脂環式炭化水素基」としては、例えば、

- (1) C_{4-7} シクロアルキル基 (例: 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);
- (2) C_{4-7} シクロアルケニル基 (例: シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル); および
- (3) C_{5-7} シクロアルカジエニル基 (例: 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) が挙げられる。

前記「4～7員の複素環基」としては、例えば、酸素原子、硫黄原子 (該硫黄原子は酸化されていてもよい) 及び窒素原子等から選ばれる1個以上 (好ましくは1～4個、さらに好ましくは1～2個) のヘテロ原子を含有する複素環基が挙げられる。

当該「4～7員の複素環基」としては、好ましくは、5～6員の芳香族複素環基または4～7員 (好ましくは5～6員) の非芳香族複素環基 (例: テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン) である。

当該「置換されていてもよい4～7員環基」の「4～7員環基」は、置換可能な位置に、置換可能な数 (好ましくは、1～3個) の置換基で置換されていてもよい。

このような置換基としては、例えば、前述の「置換されていてもよい複素環基」において例示した置換基と同様のものが挙げられる。なかでも、1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基 (好ましくは、エチレンジオキシ)、オキシ基等が好ましい。

[0169] R^6 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

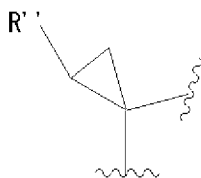
[0170] R^6 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」としては、例えば、 R^2 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」として例示したものが挙げられる。

[0171] R^3 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく

、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0172] R^2 と R^3 とが、それらが結合する炭素原子と一緒に形成する、「置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパン」は、次式で表すことができる。

[0173] [化38]



[0174] (式中、 R'' は置換されていてもよい4～7員環基を示す。)

[0175] R^2 と R^3 とが、それらが結合する炭素原子と一緒に形成する、「置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパン」における「置換されていてもよい4～7員環基」としては、例えば、 R^2 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」として例示したものが挙げられる。

当該「置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパン」の「シクロプロパン」は、置換されていてもよい4～7員環基に加えて、置換可能な位置に、置換可能な数(好ましくは、1～3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、ハロゲン原子、および置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0176] R^2 と R^3 とが、一緒になって、 $=N-OR^7$ または $=CH-R^7$ を形成する場合、 R^7 で示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、直鎖でも分枝鎖でもよく、例えば、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基が挙げられる。

[0177] またこの場合、 R^7 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」としては、例えば、 R^2 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」として例示したものが挙げられる。なかでも好ましくは、4～7員の非芳香族複素環基(例:テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル)である。

[0178] 一つの実施形態では、 R^2 で示される「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、好ましくは、置換されていてもよい4～7員環基である。当該「置換されていてもよい4～7員環基」としては、例えば、 R^2 で示される「置換されていてもよい4～7員環基」として例示したものが挙げられる。

- [0179] この実施形態において、 R^2 は、好ましくは、置換されていてもよい4～7員環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、4～7員環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である。
- [0180] 別の実施形態では、 R^2 で示される「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」が有していてもよい置換基としては、好ましくは、置換されていてもよい4～7員環基であり、より好ましくは、
- (a)(a1)1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)、および
- (a2)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 C_{4-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロペンチル)、
- (b)4～7員(好ましくは5～6員)の非芳香族複素環基(好ましくは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル)
- 等である。
- [0181] この実施形態において、 R^2 は、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、より好ましくは、置換されていてもよい4～7員環基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、
- (a)(a1)1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)、および
- (a2)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 C_{4-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロペンチル)、および
- (b)4～7員(好ましくは5～6員)の非芳香族複素環基(好ましくは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル)、
- から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)である。
- [0182] R^3 は、好ましくは、水素原子または C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)であり、より好ましくは、水素原子である。

[0183] 式(I)中、Cyは、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示す。

[0184] Cyで示される「置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基」の「6員環基」としては、例えば、R²で示される「置換されていてもよい4～7員環基」のうち、6員の環状基(例:フェニル、ピリジル、ピリミジル、ジヒドロピリジニル)が挙げられる。中でも、6員の芳香環基が好ましく、さらに好ましくは、フェニルまたはピリジル(例:2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル)である。

当該「6員環基」は、置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい。かかる「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」としては、例えば、R²で示される「置換されていてもよい4～7員環基」として例示した基のうちの5～6員の環状基に対応する環(例:チオフェン、ピラゾール、チアゾール、ベンゼン、ピリジン)が挙げられる。

当該「6員環基」および当該「5～6員環」は、それぞれ置換可能な位置に、置換可能な数(好ましくは、1～3個)の置換基を有していてもよい。かかる置換基としては、例えば、前述の「置換されていてもよい複素環基」において例示した置換基と同様のものが挙げられる。

[0185] 一つの実施形態において、当該「6員環基」および当該「5～6員環」の置換基は、好ましくは、C₁₋₆ アルキルスルホニル、C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル等である。

この実施形態において、Cyは、好ましくは、C₁₋₆ アルキルスルホニルまたはC₃₋₇ シクロアルキルスルホニルで置換された6員の芳香環基である。

[0186] 別の実施形態において、当該「6員環基」および当該「5～6員環」の置換基は、好ましくは、

(a)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニル(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル)、

(b)C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル(好ましくは、シクロプロピルスルホニル)、

(c)C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニル)、

(d)カルボキシ基、

(e)モノー又はジ- C₃₋₇ シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル) - カルバモイル

基、

(f)複素環－カルボニル基(好ましくは、アゼチジニルカルボニル)、

(g) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)および C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メキシ)でジ置換されたカルバモイル基、

(h)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素)、

(i) C_{1-6} アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ)、

(j) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)

等である。

この実施形態において、Cyは、好ましくは、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員の芳香環基であり、より好ましくは、置換されていてもよい6員の芳香環基であり、さらに好ましくは、

(a)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メキシ)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル)、

(b) C_{3-7} シクロアルキルスルホニル(好ましくは、シクロプロピルスルホニル)、

(c) C_{1-6} アルコキシ－カルボニル基(好ましくは、tert－ブトキシカルボニル)、

(d)カルボキシ基、

(e)モノー又はジ－ C_{3-7} シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル)－カルバモイル基、

(f)複素環－カルボニル基(好ましくは、アゼチジニルカルボニル)、

(g) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)および C_{1-6} アルコキシ基(好ましくは、メキシ)でジ置換されたカルバモイル基、

(h)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素)、

(i) C_{1-6} アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ)、および

(j) C_{1-6} アルキル基(好ましくは、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換された6員の芳香環基(好ましくは、フェニル、ピリジル)である。

[0187] 式(I)中、 X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素

原子を示す。

[0188] X^1 および X^2 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の「炭素原子」が有していてもよい置換基としては、例えば、 R^1 における「5～6員の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基として例示したものが挙げられる。

[0189] 一つの実施形態では、 X^1 および X^2 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の「炭素原子」が有していてもよい置換基は、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換されていてもよいカルバモイル基等であり、なかでもハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基が好ましい。

この実施形態において、 X^1 および X^2 は、好ましくは、独立して、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基または置換されていてもよいカルバモイル基で置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子であり、さらに好ましくは、 X^1 が、炭素原子または窒素原子であり、かつ X^2 が、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である。

[0190] 別の実施形態では、 X^1 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の「炭素原子」が有していてもよい置換基は、好ましくは、

(a) C_{1-6} アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(b)カルボキシ基、

(c)カルバモイル基、

(d)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基、

(e)シアノ基、

(f)モノー又はジ-(C_{1-6} アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル))ーアミノ基、

(g)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、ヨウ素)

等である。

[0191] また、 X^2 で示される「置換されていてもよい炭素原子」の「炭素原子」が有していてもよい置換基は、好ましくは、

(a)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、

(b)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で

置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)等である。

[0192] この実施形態において、X¹とX²の組合わせは、以下が好ましい;

(1) X¹が、置換されていてもよい炭素原子、かつX²が、置換されていてもよい炭素原子である[好ましくは、

X¹が、

(a) C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(b) カルボキシ基、

(c) カルバモイル基、

(d) モノー又はジ- C₁₋₆ アルキルカルバモイル基、

(e) シアノ基、

(f) モノー又はジ- (C₁₋₆ アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル) - アミノ基、および

(g) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、ヨウ素)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子であり、かつ

X²が、

(a) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、および

(b) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である]; または

(2) X¹が窒素原子であり、かつX²が、置換されていてもよい炭素原子である[好ましくは、

X¹が、窒素原子であり、かつ

X²が、

(a) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、および

(b) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である]。

上記のなかでも、 X^1 および X^2 としては、共に置換されていてもよい炭素原子が好ましい。

[0193] 化合物(I)のうち、Cyが、ベンゼン環である場合、 R^2 は、ピロリルでなく;かつ以下の化合物:

4- {[(5-エトキシ-2-フルオロ-3-イソプロポキシフェニル) (5-ピリミジン-2-イル-1H-イミダゾール-2-イル) メチル] アミノ } ベンゼンカルボキシミドアミド、
2-[エトキシ(フェニル)メチル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、
tert-ブチル 5-(2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-[4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-6-(トリメチルシリル)ヘキシル]-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-(4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

ジエチル 5, 5'-(シクロヘキシルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

[2-{[4, 5-ビス({2-クロロ-5-[(ドデシルオキシ)カルボニル]フェニル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル]}(3, 5-ジオキソ-1, 2-ジフェニル-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル)メチル}-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル]酢酸、

3-({[2-(ジシクロヘキシルメチル)-5-(2-トリシクロ[3. 3. 1. 1³, 7]デカ-1-イルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

ジエチル 5, 5'-(キノリン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

エチル 4-{[5-(エトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]}(2-ニトロフェニル)メチル}-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス[4-メチル-3-(トリフルオ

ロメチル)－1H－ピロール－2－カルボキシラート]、
(2－フルオロビフェニル－4－イル)(2－ピリジン－2－イル－1H－イミダゾール－5－イル)メタノール、
(2－フルオロビフェニル－4－イル)(2－ピラジン－2－イル－1H－イミダゾール－5－イル)メタノール、
5, 5'－[(1－デシル－2, 4－ジオキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－イル)メタンジイル]ビス(3, 4－ジエチル－1H－ピロール－2－カルボン酸)、
ジベンジル 5, 5'－[(1－デシル－2, 4－ジオキソ－1, 2, 3, 4－テトラヒドロピリミジン－5－イル)メタンジイル]ビス(3, 4－ジエチル－1H－ピロール－2－カルボキシラート)、
4－ニトロベンジル 3－ヒドロキシ－5－(2－ヒドロキシ－1－モルホリン－4－イルプロピル)－1H－ピロール－2－カルボキシラート、
2－(ジフェニルメチル)－4－ヒドロキシ－1H－イミダゾール－5－カルボキサミド、
3－[5－(ジフェニルメチル)－4H－1, 2, 4－トリアゾール－3－イル]ピリジン、
2－クロロエチル 2－(1－フェニルエチル)－1H－イミダゾール－5－カルボキシラート、
1－メチルエチル 2－(1－フェニルエチル)－1H－イミダゾール－5－カルボキシラート、
メチル 2－[1－(4－メトキシフェニル)エチル]－1H－イミダゾール－5－カルボキシラート、
2－(1－フェニルエチル)－1H－イミダゾール－5－カルボン酸、
5－[エトキシ(ピリジン－3－イル)メチル]－4－メチル－3－ニトロ－1H－ピロール－2－カルボン酸、
tert－ブチル 3－[2－(アセチルオキシ)エチル]－5－{[(2E)－3－(3－エトキシ－3－オキソプロピル)－2－{[3－(3－メトキシ－3－オキソプロピル)－4, 5－ジメチル－1H－ピロール－2－イル]メチリデン}－4－メチル－2H－ピロール－5－イル](フェニル)メチル}－4－メチル－1H－ピロール－2－カルボキシラート、
5－[エトキシ(ピリジン－3－イル)メチル]－3－メチル－4－ニトロ－1H－ピロール

—2—カルボン酸、

5—[エトキシ(ピリジン—4—イル)メチル]—3—メチル—4—ニトロ—1H—ピロール
—2—カルボン酸、

2—{5—[1—(2—フルオロビフェニル—4—イル)エチル]—1H—イミダゾール—2—イル}ピリジン、および

2—{5—[1—(2—フルオロビフェニル—4—イル)エチル]—1H—イミダゾール—2—イル}ピラジン、

ならびにそれらの塩を除く範囲は、新規である。

[0194] 式(I)で表される化合物の好適な具体例としては、以下が挙げられる。

(化合物A)

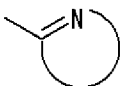
R^1 が、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 は、アルキル基、シクロアルキル基、 $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくはアルキル基を示す)、またはアミノ基を示す)で表される基であるか、または

(ii) C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい、式

[0195] [化39]



[0196] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基)であり、

R^2 が、4～7員環基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、

R^3 が、水素原子であり、

Cyが、 C_{1-6} アルキルスルホニルまたは C_{3-7} シクロアルキルスルホニルで置換された6員の芳香環基であり、

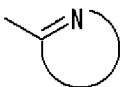
X^1 が、炭素原子または窒素原子であり、かつ

X^2 が、ハロゲン原子または C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい炭素原子である、化合物(I)。

[0197] (化合物B)

R^1 が、置換されていてもよい、式

[0198] [化40]



[0199] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基)であり;

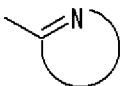
R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり;かつ

X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、化合物(I)。

[0200] (化合物B1)

R^1 が、置換されていてもよい、式

[0201] [化41]



[0202] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基)であり;

R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり;

R^3 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基であり;

Cyが、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員の芳香環基であり(好ましくは、Cyが、置換されていてもよい6員の芳香環基である);

X^1 が、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子であり、かつ X^2 が、置換されていてもよい炭素原子である、化合物(I)。

(化合物B2)

X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、化合物(B1)。

(化合物B3)

X^1 が、窒素原子であり、かつ X^2 が、ハロゲン原子、および1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、化合物(B1)。

[0203] (化合物C1)

R^1 が、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 が、

(1) C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル)、

(2) C_{3-7} シクロアルキル基 (好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル)、

(3) $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは C_{1-6} アルキル基を示す)、もしくは

(4) アミノ基

である) で表される基であるか、または

(ii)(a)(a1) ヒドロキシ基、

(a2) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、

(a3) ヒドロキシ基、1ないし3個の C_{6-14} アリール基 (好ましくは、フェニル) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (好ましくは、メチル)、 C_{1-6} アルキルカルボニル基 (好ましくは、アセチル)、オキシ基およびハロゲン原子 (好ましくは、フッ素) 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複素環基 (好ましくは、トリアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、1-オキシドチオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサジアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)、

(a4) モノ-又はジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (該 C_{1-6} アルキル部分は、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、エチルチオ) および C_{1-6} アルキルスルホニル (好ましくは、エチルスルホニル) 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)、

(a5) 含窒素複素環アミノ基 (好ましくは、アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-イルアミノ)、

(a6) tert-ブチル-ジフェニルシリルオキシ基、

(a7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (好ましくは、tert-ブトキシカルボニル) 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C₁₋₆ アルキル-カルボニルオキシ基(好ましくは、アセチルオキシ)

、

(a8)シアノ基、

(a9)カルボキシ基、

(a10)複素環-カルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボニル)、

(a11)カルバモイル基、

(a12)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、

(a13)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、

(a14)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メキシ、エトキシ)、

(a15)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素)、

(a16)C₃₋₇ シクロアルキル基(好ましくは、シクロブチル)、および

(a17)tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ基

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C₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、

(b)ヒドロキシ基およびC₁₋₆ 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複素環基(好ましくは、ジオキソラニル、テトラヒドロピラニル)、

(c)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、臭素、塩素)、

(d)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₂₋₆ アルケニル基(好ましくは、ビニル、2-メチル-1-プロペニル)、

(e)ホルミル基、

(f)(f1)ヒドロキシ基、

(f2)カルボキシ基、

(f3)C₁₋₆ アルコキシ基、および

(f4)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)

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C₁₋₆ アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ、エチルチオ)、

(g)カルボキシ基、

(h)(h1)C₆₋₁₄ アリール基(好ましくは、フェニル)、

(h2)C₃₋₇ シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)、

(h3)C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(h4)ヒドロキシ基

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C₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ)、

(i)ヒドロキシ基、

(j)C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、メキシカルボニル)、

(k)モノー又はジ- C₃₋₇ シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル)-カルバモイル基、

(l)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキル(好ましくは、エチル、イソブチル)-カルバモイル基(該C₁₋₆ アルキル部分は、ヒドロキシ基およびC₁₋₆ アルコキシ(好ましくは、エトキシ)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)、

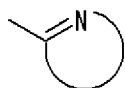
(m)複素環-カルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボニル)、

(n)C₁₋₆ アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(o)カルバモイル基

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、式

[0204] [化42]



[0205] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環基であり、より好ましくは、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-チアゾリル、2-チアジアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジリル、2-ピラジニル)であり;

R²が、

(a)(a1)1ないし3個のフェニル基で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキレンジオキシ基(好ましくは、エチレンジオキシ)、および

(a2)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C₄₋₇ シクロアルキル基(好ましくは、シクロペンチル)、および

(b)4~7員(好ましくは5~6員)の非芳香族複素環基(好ましくは、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)であり;

R³が、水素原子またはC₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)であり;

Cyが、

(a)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニル(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル)、

(b)C₃₋₇ シクロアルキルスルホニル(好ましくは、シクロプロピルスルホニル)、

(c)C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニル)、

(d)カルボキシ基、

(e)モノー又はジ- C₃₋₇ シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル)-カルバモイル基、

(f)複素環-カルボニル基(好ましくは、アゼチジニルカルボニル)、

(g)C₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)およびC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メトキシ)でジ置換されたカルバモイル基、

(h)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素)、

(i)C₁₋₆ アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ)、および

(j)C₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)

から選ばれる1ないし3個の置換基で置換された6員の芳香環基(好ましくは、フェニル、ピリジル)であり;

X¹が、

- (1)(a)C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、
 (b)カルボキシ基、
 (c)カルバモイル基、
 (d)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキルカルバモイル基、
 (e)シアノ基、
 (f)モノー又はジ- (C₁₋₆ アルコキシカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル)
)-アミノ基、および
 (g)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、ヨウ素)
 から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子、または
 (2)窒素原子であり;かつ
 X²が、
 (a)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、および
 (b)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)
 で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)
 から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、化合物(I)。

[0206] (化合物C2)

- R¹が、
 -COR⁴
 (R⁴が、
 (1)C₁₋₆ アルキル基(好ましくは、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル)、
 (2)C₃₋₇ シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル)、
 (3)-OR⁵(R⁵は、水素原子、もしくはC₁₋₆ アルキル基を示す)、もしくは
 (4)アミノ基
 である)で表される基である、化合物(C1)。

[0207] (化合物C3)

- R¹が、
 (a)(a1)ヒドロキシ基、
 (a2)C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、メトキシカルボニル、

エトキシカルボニル)、

(a3)ヒドロキシ基、1ないし3個のC₆₋₁₄ アリール基(好ましくは、フェニル)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキル基(好ましくは、メチル)、C₁₋₆ アルキルカルボニル基(好ましくは、アセチル)、オキシ基およびハロゲン原子(好ましくは、フッ素)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複素環基(好ましくは、トリアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、1-オキシドチオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサジアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)、

(a4)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキルアミノ基(該C₁₋₆ アルキル部分は、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルキルチオ(好ましくは、エチルチオ)およびC₁₋₆ アルキルスルホニル(好ましくは、エチルスルホニル)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)、

(a5)含窒素複素環アミノ基(好ましくは、アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イルアミノ)、

(a6)tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、

(a7)C₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、tert-ブトキシカルボニル)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C₁₋₆ アルキルカルボニルオキシ基(好ましくは、アセチルオキシ)、

(a8)シアノ基、

(a9)カルボキシ基、

(a10)複素環カルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボニル)、

(a11)カルバモイル基、

(a12)モノー又はジ- C₁₋₆ アルキルカルバモイル基、

(a13)1ないし3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆ アルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル、エチルスルホニル)、

(a14)1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メキシ)で置換されていてもよいC₁₋₆ アルコキシ基(好ましくは、メキシ、エトキシ)、

(a15)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素)、

(a16) C_{3-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロブチル)、および

(a17)tert-ブチル-ジメチルシリルオキシ基

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 C_{1-4} アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、

(b)ヒドロキシ基および 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複素環基(好ましくは、ジオキサニル、テトラヒドロピラニル)、

(c)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、臭素、塩素)、

(d)1ないし3個の C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基(好ましくは、ビニル、2-メチル-1-プロペニル)、

(e)ホルミル基、

(f)(f1)ヒドロキシ基、

(f2)カルボキシ基、

(f3) C_{1-6} アルコキシ基、および

(f4) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)

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} アルキルチオ基(好ましくは、メチルチオ、エチルチオ)、

(g)カルボキシ基、

(h)(h1) C_{6-14} アリール基(好ましくは、フェニル)、

(h2) C_{3-7} シクロアルキル基(好ましくは、シクロプロピル)、

(h3) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(h4)ヒドロキシ基

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} アルコキシ基(好ましくは、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ)、

(i)ヒドロキシ基、

(j) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(好ましくは、メキシカルボニル)、

(k)モノ-又はジ- C_{3-7} シクロアルキル(好ましくは、シクロプロピル)-カルバモイル

基、

(l)モノー又はジ- C_{1-6} アルキル(好ましくは、エチル、イソブチル)ーカルバモイル基
(該 C_{1-6} アルキル部分は、ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、エトキシ)
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)、

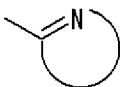
(m)複素環ーカルボニル基(好ましくは、モルホリノカルボニル、アゼチジニルカルボ
ニル)、

(n) C_{1-6} アルキルーカルボニル基(好ましくは、アセチル)、および

(o)カルバモイル基

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、式

[0208] [化43]



[0209] で表される5～6員の含窒素複素環基(好ましくは、5～6員の含窒素芳香族複素環
基であり、より好ましくは、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、2-チアゾリル、2-チア
ジアゾリル、3-ピラゾリル、2-ピリジリル、2-ピラジニル)である、化合物(C1)。

[0210] (化合物C4)

X^1 が、

(1)(a) C_{1-6} アルコキシーカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)、

(b)カルボキシ基、

(c)カルバモイル基、

(d)モノー又はジ- C_{1-6} アルキルーカルバモイル基、

(e)シアノ基、

(f)モノー又はジ-(C_{1-6} アルコキシーカルボニル(好ましくは、メトキシカルボニル)
)-アミノ基、および

(g)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、ヨウ素)

から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子であり;かつ

X^2 が、

(a)ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、および

(b) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、化合物(C1)、化合物(C2)または化合物(C3)。

[0211] (化合物C5)

X¹が、窒素原子であり;かつ

X²が、

(a) ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素、臭素)、および

(b) 1ないし3個のC₁₋₆ アルコキシカルボニル基(好ましくは、エトキシカルボニル)で置換されていてもよいC₁₋₄ アルキル基(好ましくは、メチル)から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、化合物(C1)、化合物(C2)または化合物(C3)。

[0212] (化合物D)

3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-フルオロ-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノン;

1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]エタン-1, 2-ジオール;

1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1, 2-ジオール;

2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1, 3-ジオール;

1-アセチル-4-{[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジン;

1-[6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ

−2H−ピラン−4−イル)エチル}−1H−ピロール−2−イル)ピリジン−3−イル]
エタン−1, 2−ジオール;

1−[6−(5−{1−[4−(シクロプロピルスルホニル)フェニル]−2−(テトラヒドロ−2
H−ピラン−4−イル)エチル}−1H−ピロール−2−イル)ピリジン−3−イル]−2
−メチルプロパン−1, 2−ジオール;

1−[2−(5−{1−[4−(シクロプロピルスルホニル)フェニル]−2−(テトラヒドロ−2
H−ピラン−4−イル)エチル}−1H−ピロール−2−イル)−1, 3−チアゾール−5
−イル]エタノール;

1−[2−(5−{1−[3−クロロ−4−(メチルスルホニル)フェニル]−2−(テトラヒドロ
−2H−ピラン−4−イル)エチル}−1H−ピロール−2−イル)−1, 3−チアゾール
−5−イル]エタノール;および

3−(2−[3−クロロ−4−(メチルスルホニル)フェニル]−2−{5−[5−(ヒドロキシ
メチル)ピリジン−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}エチル)シクロペンタノン;
ならびにそれらの塩。

[0213] 化合物(I)における塩としては、薬理学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。

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。

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、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。

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。

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。

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。

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。

[0214] 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。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、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-メチルー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、tert-ブチル化された化合物等);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、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、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等);化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、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-メチルー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、メチルアミド化された化合物等)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。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店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。

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

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、式(I)で表される化合物およびその塩は互変異性体を生じるが、いずれの互変異性体も本発明の範囲に含まれ、式(I)で表される化合物およびその塩は、溶媒和物、水和物、無溶媒和物および無水和物のいずれであっても良い。

[0215] 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、サル等)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。

ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、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。

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、 α 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等が挙げられる。

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、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤の好適な例としては、 α 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等が挙げられる。

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等が挙げられる。

[0216] 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、綿実油等が挙げられる。

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、酢酸ナトリウム等が挙げられる。

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；例えば、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等が挙げられる。

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、ブドウ糖等が挙げられる。

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等が挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコール等が挙げられる。

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、ソルビン酸等が挙げられる。

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。

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、ベンガラ）等が挙げられる。

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、アスパルテーム、ステビア等が挙げられる。

[0217] 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の経口剤;および注射剤(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)、外用剤(例、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤)、ペレット、経鼻剤、経肺剤(吸入剤)、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的(例、局所、直腸、静脈投与等)に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤(例、徐放性マイクロカプセル)であってもよい。

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。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

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。

[0218] 本発明化合物は、優れたGK活性化作用を有し、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト)に対し、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。また、本発明化合物は、選択的なGK活性化作用を有するため、毒性(例、急性毒性、慢性毒性、心毒性、癌原性、遺伝毒性)が低く、副作用も少ない。

本発明化合物は、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)の予防・治療剤;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、低HDL血症、食後高脂血症)の予防・治療剤;動脈硬化の予防・治療剤;耐糖能不全[IGT(Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤;および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

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新たな判定基準が報告されている。

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126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿

におけるグルコース濃度)が200mg/dl以上、随時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が200mg/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110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験(75gOGTT)2時間値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が140mg/dl未満を示す状態」(正常型)でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

[0219] また、糖尿病の判定基準については、ADA(米国糖尿病学会)およびWHOから、新たな判定基準が報告されている。

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126mg/dl以上、あるいは、75g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200mg/dl以上を示す状態である。

また、ADAおよびWHOの上記報告によれば、耐糖能不全とは、75g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140mg/dl以上200mg/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100mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose)と呼ぶ。一方、WHOは、該IFG (Impaired Fasting Glucose)を空腹時血糖値(静脈血漿におけるグルコース濃度)が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態とし、IFG (Impaired Fasting Glycaemia)と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな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 Glycaemia)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 Glycaemia)から糖尿病への進展を防止することもできる。

[0220] 本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、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]、肥満、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、高血圧、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)、糖代謝異常、脂質代謝異常、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム(2型糖尿病、耐糖能不全あるいはインスリン抵抗性の内、少なくとも一つを有し、肥満、脂質代謝異常、高血圧あるいは微量アルブミン尿の内、少なくとも2つ以上を併せ持つ状態)、クッシング症候群、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌)、過敏性腸症候群、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、膵炎、炎症性大腸疾患、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))、内臓肥満症候群等の予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、インスリン抵抗性の改善、インスリン分泌の促進または増加、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防または治療、心不全合併症の予防または治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防または治療、多毛症の予防または治療、高アンドロゲン血症の予防または治療、膵(β 細胞)機能改善、膵(β 細胞)再生、膵(β 細胞)再生促進等にも用いられる。

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。

本発明化合物は、とりわけ2型糖尿病、肥満型糖尿病等の予防・治療剤として有用である。

[0221] 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、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/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。

本発明化合物は、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、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて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。

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。

なお、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）、レグリキサ（Reglixane）（JTT-501）、ネトグリタゾン（Netoglitazone）（MC C-555）、DRF-2593、エダグリタゾン（Edaglitazone）（BM-13.1258）、KRP-297、R-1197 02、リボグリタゾン（Rivoglitazone）（CS-011）、FK-614、WO99/58510に記載の化合物（例えば、(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸）、WO01/38325に記載の化合物、テサグリタザール（Tesaglitazar）（AZ-242）、ラガグリタザール（Ragaglitazar）（NN-622）、ムラグリタザール（Muraglitazar）（BMS-298585）、ONO-5816、LM-4156、MBX-102、ナベグリタザール（Naveglitazar）（LY-519818）、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン（Balaglitazone）（NN-2344）、T-131またはその塩、THR-0921）、PPAR γ アゴニスト、PPAR γ アンタゴニスト、PPAR γ / α デュアルアゴニスト、 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)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(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、クロルプロパミド、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、セナグリニド、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]、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤(例、バナジン酸ナトリウム)、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)またはその塩(好ましくは、安息香酸塩)、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98、ヴィダグリプチン(Vidagliptin)(LAF-237)、P93/01、TS-021、MK-431、サクサグリプチン(Saxagliptin)(BMS-477118))、 β 3アゴニスト(例、AJ-9677)、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)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095)、11 β -HSD1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(例、WO 01/25228、WO03/42204、WO98/44921、WO98/45285、WO99/22735に記載の化合物)等が挙げられる。

- [0222] 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、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、CT-112、ラニレスタット(AS-3201))、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、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))、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、ピマゲジン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド(ALT766)、ALT-711、EXO-226、ピリドリル(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸)、脳血管拡張剤(例、チアブリド、メキシレチン)、ソマトスタチン受容体作動薬(例、BIM23

190)、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) 阻害薬が挙げられる。

高脂血症治療剤としては、例えば、HMG-CoA還元酵素阻害剤(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、ピタバスタチン、ロスバスタチンまたはそれらの塩(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-オキシ-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)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe))、陰イオン交換樹脂(例、コレスチラミン)、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))、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))等が挙げられる。

[0223] 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)、アンジオテンシンII受容体拮抗剤(例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、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、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキシ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)、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)、カリウムチャンネル開口薬(例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121)、クロニジン等が挙げられる。

抗肥満剤としては、例えば、中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス;MCH受容体拮抗薬(例、SB-568849;SNAP-7941;WO01/82925およびWO01/87834に記載の化合物);ニューロペプチドY拮抗薬(例、CP-422935);カンナビノイド受容体拮抗薬(例、SR-141716、SR-147778);グレリン拮抗薬)、脂肪リパーゼ阻害薬(例、オルリスタット、ATL-962)、 β 3

アゴニスト(例、AJ-9677)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子))、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849)、摂食抑制薬(例、P-57)等が挙げられる。

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、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、トリアムテレン)、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。

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド等が挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロン等が好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL))、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン)等が挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12等のインターロイキンが好ましい。

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、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)、抗ロビン薬(例、アルガトロバン(aragatroban))、血栓溶解薬(例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラザー(alteplase)、ナテプラザー(nateplase)、モンテプラザー(montepase)、パミテプラザー(pamiteplase))、血小板凝集抑制薬(例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride)、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)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride))等が挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、リセドロン酸二ナトリウム(risedronate disodium)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えば、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)等が挙げられる。

[0224] さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン)、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン)、メクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体等も本発明化合物と併用することができる。

[0225] 併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)等である。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、

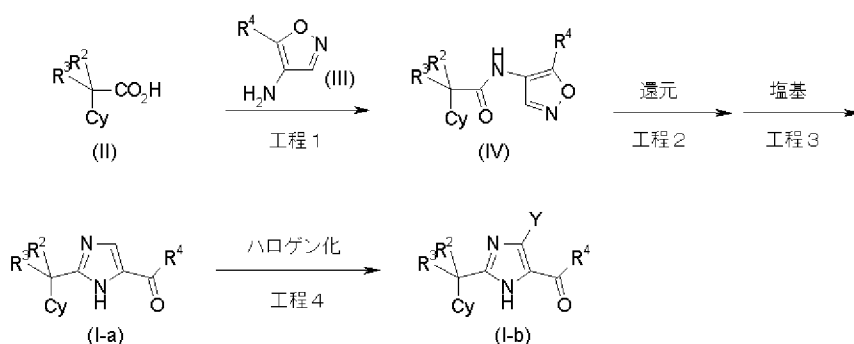
それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)およびビッグアニド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病性合併症治療剤、高脂血症治療剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

[0226] 化合物(I)は、例えば、以下の反応式に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

[0227] 式(I)で表される化合物のうち、イミダゾール誘導体は、例えば、以下の反応式1に示す方法により、製造することができる。

反応式1

[0228] [化44]



[0229] [式中、Yはハロゲン原子を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

本法では、化合物(II)にアミノイソキサゾール化合物(III)を反応させて化合物(IV)を製造し、該化合物(IV)のイソキサゾール環を還元的に開裂したのち、塩基中で反応させることにより化合物(I-a)を製造し、次いで該化合物(I-a)をハロゲン化反応に付して化合物(I-b)を製造する。

化合物(II)は、例えば、WO00/58293、WO2006/016178などに記載の公知の方法に準じて合成することができる。

化合物(III)は、公知の方法に準じて合成することができる。

[0230] 工程1

化合物(IV)は、化合物(II)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体また

はその塩と化合物(III)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(II)のカルボキシ基における反応性誘導体としては、例えば、

- 1) 酸塩化物;
- 2) 酸アジ化物;
- 3) 酸(例えば、ジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸;ジアルキル亜リン酸;亜硫酸;チオ硫酸;硫酸;メタンスルホン酸等のスルホン酸;酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸;安息香酸等の芳香族カルボン酸)との混合酸無水物;
- 4) 対称酸無水物;
- 5) イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド;
- 6) 例えば、シアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル;
- 7) N-ヒドロキシ化合物(例、N, N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール)とのエステル;

等が挙げられる。これら反応性誘導体は、使用する化合物(II)の種類によって任意に選択することができる。

化合物(II)の反応性誘導体の好適な塩としては、例えば、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;アンモニウム塩;トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩;等のような塩基塩が挙げられる。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド；水等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

この反応において、化合物(II)を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド、N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド、N, N'-ジエチルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド等のカルボジイミド；N, N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール)；亜リン酸トリアルキル；ポリリン酸エチル、ポリリン酸イソプロピル等のポリリン酸エステル；オキシ塩化リン；ジフェニルホスホリルアジド；塩化チオニル；塩化オキサリル；クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル；トリフェニルホスフィン；1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ(4, 5-b)ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート(HATU)；N-ヒドロキシベンゾトリアゾール；1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール；N, N'-ジメチルホルムアミドと、塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製した、いわゆるビルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。

本反応は、所望により塩基の存在下で行ってもよい。このような塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；水

酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；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-ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機塩基類；メチルリチウム、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等の有機リチウム類；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が挙げられる。

化合物(III)の使用量は、化合物(II) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。塩基の使用量は、化合物(II) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

反応温度は、通常、-30℃～100℃である。反応時間は、通常、0. 5～20時間である。

[0231] また、化合物(II)の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物(II)とクロロ炭酸エステル(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル)を塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)の存在下に反応させ、さらに化合物(II)と反応させてもよい。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類；ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド等が挙げられる。これらの溶媒は2種

以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

クロロ炭酸エステルの使用量は、化合物(III) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。

反応温度は、通常、 -30°C ～ 100°C である。反応時間は、通常、0.5～20時間である。

[0232] 化合物(I-a)は、化合物(IV)を工程2及び工程3に付すことにより製造することができる。

[0233] 工程2

該還元反応は、水素添加反応により行うことができる。この場合、例えばパラジウム炭素、パラジウム黒、二酸化白金、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの触媒が用いられる。該触媒の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約5～約1000重量%、好ましくは約10～約300重量%である。水素添加反応は、ガス状水素の代わりに種々の水素源を用いることによっても行われる。このような水素源としては、例えばギ酸、ギ酸アンモニウム、ギ酸トリエチルアンモニウム、ホスフィン酸ナトリウム、ヒドラジンなどが挙げられる。水素源の使用量は、化合物(IV) 1モルに対し、約1～約10モル、好ましくは約1～約5モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常 -20°C ～ 100°C 、好ましくは 0°C ～ 80°C である。ガス状水素を用いる場合の反応内圧は、通常1気圧～100気圧、好ましくは

1気圧～10気圧である。

[0234] 工程3

本工程では、工程2で得られた生成物を塩基と反応させることにより、化合物(I-a)を製造することができる。

該反応に用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属；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-ブトキシドなどの炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジンなどの有機塩基類などが挙げられる。塩基の使用量は、工程2で得られた化合物1モルに対し、約0.5～10モル、好ましくは約0.5～6モルである。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；水などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は、工程2で得られた化合物、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約10分間～約100時間、好ましくは約30分間～約24時間である。反応温度は通常-20～200℃、好ましくは20～100℃である。

[0235] 工程4

化合物(I-b)は化合物(I-a)をハロゲン化反応に付すことにより製造することができる。

該ハロゲン化反応に用いるハロゲン化試薬としては、以下の試薬が挙げられる。フッ素化剤としては、フッ素ガス、トリフルオロボラン、フッ化硫酸セシウム、フッ化キセノン、ヒポフルオライト類、N-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホネート、N-フルオロビス(トリフルオロメタンスルホニル)イミド、フッ化コバルトなどが挙げられる。塩素化剤としては、塩素ガス、N-クロロコハク酸イミドなどが挙げられる。臭素化剤と

しては、臭素、ジオキサンー臭素錯体、N-ブロモコハク酸イミドなどが挙げられる。ヨウ素化剤としては、ヨウ素、N-ヨードコハク酸イミドなどが挙げられる。

用いるハロゲン化剤の種類によっては、光照射、ラジカル開始剤の添加などにより反応を促進することができる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；アセトン、エチルメチルケトンなどのケトン類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

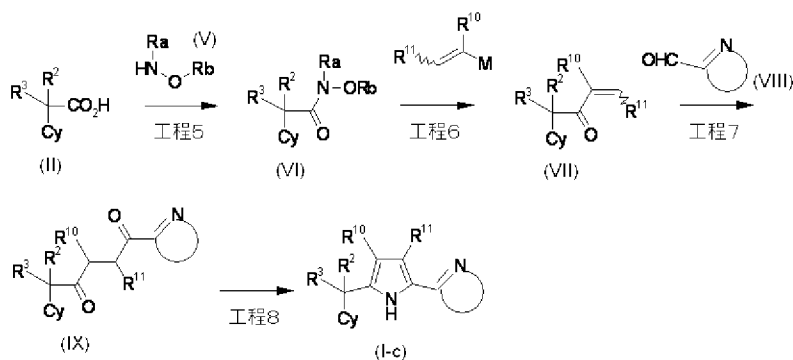
反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-30～100℃、好ましくは0～80℃である。

ハロゲン化剤の使用量は、化合物(I-a) 1モルに対し、約0.5～約5モル、好ましくは約1～約3モルである。

[0236] 式(I)で表される化合物のうち、ピロール誘導体は、例えば、以下の反応式2に示す方法により製造することができる。

反応式2

[0237] [化45]



[0238] [式中、RaおよびRbは置換されていてもよいアルキル基を示し、R¹⁰およびR¹¹は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、Mは、Na、K、Li、MgCl、MgBr、ZnClまたはZnBrを示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

R¹⁰、R¹¹、RaまたはRbで示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、前述の「置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基」と同様のものが挙げられる。

[0239] 本法では、該化合物(II)にヒドロキシルアミン化合物(V)またはその塩を反応させて化合物(VI)を製造し、該化合物(VI)をアルケニル金属試薬と反応させてエノン化合物(VII)を製造する。次いで、該化合物(VII)をアルデヒド化合物(VIII)と反応させてジケトン化合物(IX)を製造し、該化合物(IX)を閉環反応に付して化合物(I-c)を製造する。

化合物(V)は、公知の方法に準じて合成することができる。

化合物(VIII)は、公知の方法に準じて合成することができる。

[0240] 工程5

本工程では、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(II)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とヒドロキシルアミン化合物(V)またはその塩とを反応させて化合物(VI)を製造する。

[0241] 工程6

本工程では、工程5で得られた化合物(VI)をアルケニル金属試薬と反応させてエノン化合物(VII)を製造する。

アルケニル金属試薬の好適な例としては、ビニルリチウム、1-プロペニルリチウム等の有機リチウム類；臭化ビニルマグネシウム、塩化ビニルマグネシウム、臭化1-プロペニルマグネシウム等のグリニャール試薬類が挙げられる。

本反応は反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリックトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエ

タンなどのハロゲン化炭化水素類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-70～100℃、好ましくは0～80℃である。

アルケニル金属試薬の使用量は、化合物(VI)1モルに対し、約0.5～約5モル、好ましくは約1～約3モルである。

[0242] 工程7

本工程では、工程6で得られたエノン化合物(VII)をチアゾリウム塩および塩基の存在下にアルデヒド化合物(VIII)と反応させてジケトン化合物(IX)を製造する。

チアゾリウム塩の好適な例としては、塩化3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム、臭化3-エチル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムなどが挙げられる。

塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルイソプロピルアミンなどの有機塩基類、炭酸カルシウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウムなどの無機塩基類が挙げられる。

本反応は無溶媒で行うか、または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール類;ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類;ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常0～200℃、好ましくは50～100℃である。

チアゾリウム塩および塩基の使用量は、化合物(VII) 1モルに対し、それぞれ、約0.5～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

[0243] 工程8

本工程では、工程7で得られたジケトン化合物(IX)をアンモニアまたはアンモニウム塩の存在下に閉環反応に付してピロール化合物(I-c)を製造する。

アンモニウム塩の好適な例としては、硫酸アンモニウム、炭酸アンモニウムなどの無機酸のアンモニウム塩類、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウムなどの有機酸のアンモニウム塩類が挙げられる。

本反応は無溶媒で行うか、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、tert-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；シクロヘキサン、ヘキサンなどの飽和炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ギ酸、酢酸、プロパン酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸などの有機酸類などの溶媒もしくはそれらの混合溶媒などが好ましい。

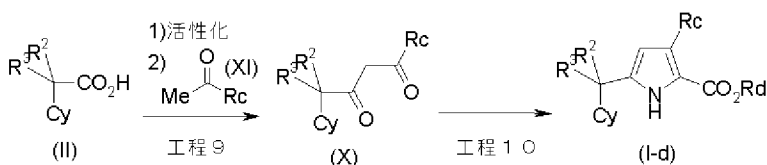
反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

アンモニアまたはアンモニウム塩の使用量は、化合物(IX) 1モルに対し、約0.5～約10モル、好ましくは約1～約3モルである。

[0244] 式(I)で表される化合物のうち、ピロール誘導体は、例えば、以下の反応式3に示す方法によって製造することもできる。

反応式3

[0245] [化46]



[0246] [式中、Rcは水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状基、もしくは置換されていてもよいカルボキシ基を、Rdは置換されていてもよいアルキル基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0247] RcまたはRdで示される「置換されていてもよいアルキル基」としては、RaまたはRbで示される「置換されていてもよいアルキル基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

Rcで示される「置換されていてもよい環状基」としては、置換されていてもよいC₃₋₇シクロアルキル基、置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基、置換されていてもよい複素環基等が挙げられる。

Rcで示される「置換されていてもよいカルボキシ基」としては、エステル化されていてもよいカルボキシ基等が挙げられる。

[0248] 工程9

化合物(X)は、化合物(II)のカルボキシ基における反応性誘導体とケトン化合物(XI)とを塩基存在下に反応させることにより製造することができる。

化合物(XI)は、公知の方法に準じて合成することができる。

[0249] 化合物(II)のカルボキシ基における反応性誘導体としては、例えば、

- 1) 塩化オキサリルなどとの反応で製造する酸無水物、
- 2) イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミドなどが挙げられる。

反応に用いる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化金属；リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が挙げられる。

ケトン化合物(XI)の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。塩基の使用量は、化合物(II)1モルに対して、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。反応時間は、通常、0.5~20時間で

ある。

また、化合物(II)の反応性誘導体として混合酸無水物を用いる場合、化合物(II)と塩化オキサリルとを塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム)の存在下に反応させ、さらにケトン化合物(XI)と反応させてもよい。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことが好ましい。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類；n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等のアミド類；アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；スルホラン；ヘキサメチルホスホルアミド等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

[0250] 工程10

化合物(I-d)は、化合物(X)を、例えば、

- 1) 金属錯体存在下でイソニトリル酢酸エステルと、
 - 2) 酸または塩基存在下でグリシンエステルまたはアミノマロン酸エステルと、または
 - 3) 亜鉛、塩基および酸存在下でヒドロキシイミノ酢酸エステルと、
- 反応させることにより製造することができる。

上記1)の金属錯体としては、ロジウムカルボニル錯体が好ましい。金属錯体の使用量は、化合物(X)1モルに対して、通常、0.01~1モル、好ましくは0.01~0.3モルである。イソニトリル酢酸エステルの使用量は、化合物(X)1モルに対して、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

上記2)の酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類が好ましく、塩基としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンなどの有機塩基類が好ましい。酸の使用量は、化合物(X)1モルに対して、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。

塩基の使用量は、化合物(X) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。グリシンエステルまたはアミノマロン酸エステルの使用量は、化合物(X) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。反応温度は、通常、 -30°C ～ 100°C である。

上記3)の酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸などの有機酸類が好ましく、塩基としては、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどの有機酸との金属塩類が好ましい。酸の使用量は、化合物(X) 1モルに対して、通常、1～100モル、好ましくは1～30モルである。塩基の使用量は、化合物(X) 1モルに対して、通常、1～10モル、好ましくは1～3モルである。亜鉛およびヒドロキシイミノ酢酸エステルの使用量は、化合物(X) 1モルに対して、それぞれ、1～10モル、好ましくは1～3モルである。反応温度は、通常、 -30°C ～ 100°C である。

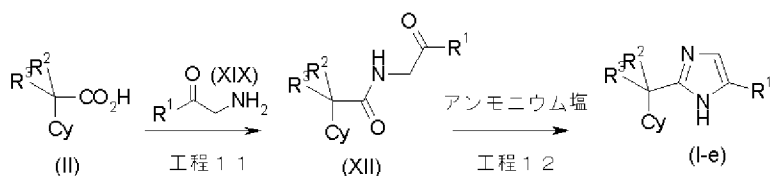
本反応は無溶媒で行うか、または反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、*t*-ブチルアルコールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホリクトリアミドなどのアミド類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などの溶媒あるいはそれらの混合溶媒などが好ましい。

反応時間は用いる試薬や溶媒により異なるが、通常10分間～100時間、好ましくは30分間から50時間である。反応温度は通常 0°C ～ 200°C 、好ましくは 0°C ～ 100°C である。

[0251] 式(I)で表される化合物のうち、イミダゾール誘導体は、例えば、以下の反応式4に示す方法によって製造することもできる。

反応式4

[0252] [化47]



[0253] [式中の各記号は前記と同意義を示す。]

[0254] 工程11

化合物(XII)は、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(II)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とアミン化合物(XIX)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(XIX)は、公知の方法に準じて合成することができる。

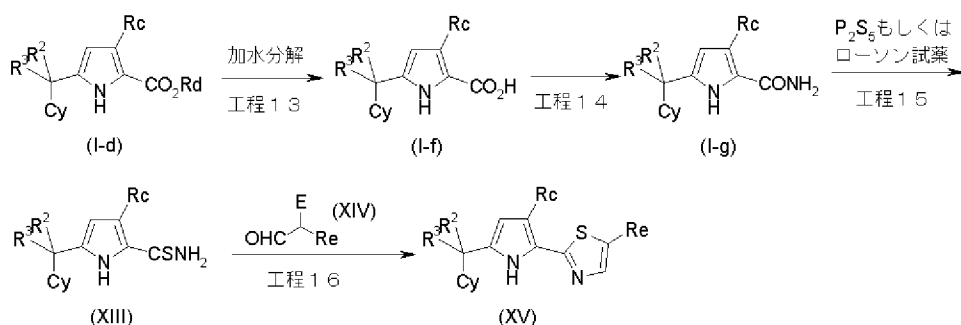
[0255] 工程12

化合物(I-e)は、反応式2の工程8の方法に準じて、化合物(XII)を閉環反応に付すことにより製造することができる。

[0256] 化合物(I)のR¹が置換されていてもよいチアゾリル基である化合物(XV)は、以下の方法で製造することもできる。

[0257] 反応式5

[0258] [化48]



[0259] [式中、Eは脱離基を示し、Reは水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状基、もしくは置換されていてもよいカルボキシ基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0260] Eで示される「脱離基」としては、例えば、ハロゲン原子;ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ);C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる置換基を1~3個有して

いてもよいC₆₋₁₀ アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ);C₁₋₆ アルコキシスルホニルオキシ基;C₆₋₁₀ アリールオキシスルホニルオキシ基等が挙げられる。

Reで示される「置換されていてもよいアルキル基」は、RaまたはRbで示される「置換されていてもよいアルキル基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

Reで示される「置換されていてもよい環状基」および「置換されていてもよいカルボキシ基」は、それぞれRcで示される「置換されていてもよい環状基」および「置換されていてもよいカルボキシ基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

[0261] 工程13

化合物(I-f)は、化合物(I-d)を加水分解反応に付すことにより製造することができる。該加水分解反応は、酸または塩基を用い、常法に従って行われる。

[0262] 酸としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸類;三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等のルイス酸類;トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸類等が挙げられる。ここで、ルイス酸は、チオールまたはスルフィドと併用することもできる。

塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム等の水酸化アルカリ金属;炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属;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-ブトキシド等のアルカリ金属C₁₋₆ アルコキシド;トリエチルアミン、イミダゾール、ホルムアミジン等の有機塩基類等が挙げられる。

これら酸または塩基の使用量は、化合物(I-d)1モルに対して、通常、約0.5~10モル、好ましくは約0.5~6モルである。

加水分解反応は、無溶媒下あるいは反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類;シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類;ギ酸、酢酸等の有機酸類;テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類;アセトニトリル

、プロピオニトリル等のニトリル類;アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;水等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応時間は、通常、10分～60時間、好ましくは10分～12時間である。反応温度は、通常、 $-10\sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

[0263] 工程14

化合物(I-g)は、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(I-f)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をアンモニアまたは1-ヒドロキシベンズトリアゾール-アンモニア錯体と反応させることにより製造することができる。

[0264] 工程15

化合物(XIII)は、化合物(I-g)と五硫化二リンまたはローソン試薬とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、無溶媒下あるいは反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類;シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

五硫化二リンまたはローソン試薬の使用量は、化合物(I-g)1モルに対して、通常、0.5～10モル、好ましくは0.5～3モルである。

反応温度は、通常、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。反応時間は、通常、0.5～20時間である。

[0265] 工程16

化合物(XV)は、化合物(XIII)と化合物(XIV)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(XIV)は、公知の方法に準じて合成することができる。

本反応は、所望により酸触媒または塩基の存在下に行われる。

該酸触媒としては、例えば、塩酸、硫酸等の鉱酸;三ハロゲン化ホウ素(例えば、三

塩化ホウ素、三フッ化ホウ素)、四ハロゲン化チタニウム(例えば、四塩化チタニウム、四臭化チタニウム)、ハロゲン化アルミニウム(例えば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム)等のルイス酸;酢酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が挙げられる。

該塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられる。

本反応は、無溶媒下または反応に不活性な溶媒中で行われる。このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類;シクロヘキサン、ヘキサン等の飽和炭化水素類;N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホルアミド等のアミド類等が挙げられる。これらの溶媒は2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(XIV)および酸触媒の使用量は、化合物(XIII)1モルに対して、それぞれ、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。

反応時間は、化合物(XIII)、化合物(XIV)、および酸触媒の種類や量によって異なるが、通常、約1時間~約100時間、好ましくは約1時間~約50時間である。反応温度は、通常、約-20~約120℃、好ましくは約0~約80℃である。

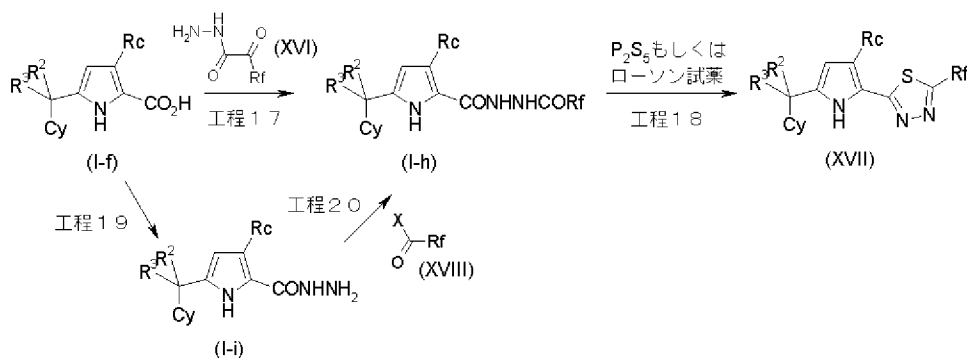
化合物(XIV)および塩基の使用量は、化合物(XIII)1モルに対して、それぞれ、通常、1~10モル、好ましくは1~3モルである。

反応時間は、化合物(XIII)、化合物(XIV)、および塩基の種類や量によって異なるが、通常、約1時間~約100時間、好ましくは約1時間~約50時間である。反応温度は、通常、約-20~約120℃、好ましくは約0~約80℃である。

[0266] 化合物(I)のR¹が置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾリル基である化合物(XVII)は、以下の方法で製造することもできる。

反応式6

[0267] [化49]



[0268] [式中、Xはハロゲン原子を、R_fは水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい環状基、もしくは置換されていてもよいカルボキシ基を示し、他の各記号は前記と同意義を示す。]

[0269] R_fで示される「置換されていてもよいアルキル基」は、R_aまたはR_bで示される「置換されていてもよいアルキル基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

R_fで示される「置換されていてもよい環状基」および「置換されていてもよいカルボキシ基」は、それぞれR_cで示される「置換されていてもよい環状基」および「置換されていてもよいカルボキシ基」において例示したものと同様のものが挙げられる。

[0270] 工程17

化合物(I-h)は、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(I-f)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩と化合物(XVI)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(XVI)は、公知の方法に準じて合成することができる。

[0271] 工程18

化合物(XVII)は、反応式5の工程15の方法に準じて、化合物(I-h)と五硫化二リンもしくはローソン試薬とを反応させることにより製造することができる。

[0272] 工程19

化合物(I-i)は、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(I-f)もしくはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩にヒドラジンまたはその塩を反応させることにより製造することができる。

[0273] 工程20

化合物(I-h)は、反応式1の工程1の方法に準じて、化合物(I-i)と化合物(XVII)

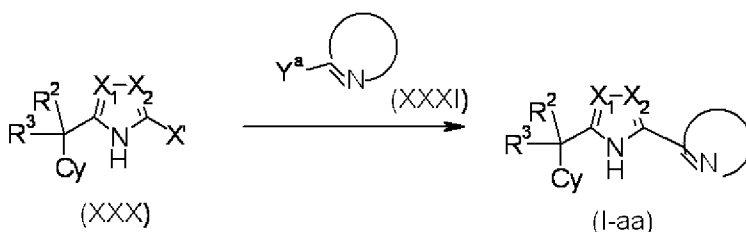
I)とを反応させることによって製造することができる。

化合物(XVIII)は、公知の方法に準じて合成することができる。

[0274] 化合物(I)で表される化合物のうち、下式(I-aa)で表される化合物は、例えば、以下の反応式7に示す方法により製造することができる。

反応式7

[0275] [化50]



[0276] [式中、X'は脱離基を示し;Y^aは金属(例:カリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム、銅、水銀、亜鉛、タリウム、ホウ素、スズ等(これらの金属は、アルキル化、水酸化、アルコキシ化、または錯体化していてもよい))を示し;他の各記号は前記と同意義を示す。]

X'で示される「脱離基」としては、Eで示される「脱離基」において例示したものと同様のものが挙げられる。Xの好適な具体例としては、ヨウ素、臭素、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、フェニルスルホニルオキシ基、m-ニトロフェニルスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

本法では、化合物(XXX)に化合物(XXXI)を塩基の存在下に反応させて、化合物(I-aa)を製造する。

当該塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ金属；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等の水酸化アルカリ土類金属；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の炭酸アルカリ金属；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸水素アルカリ金属；リン酸三カリウム、リン酸三ナトリウム等のリン酸アルカリ金属；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6のアルカリ金属アルコキシド；トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリ

ン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン等の有機塩基類;メチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等の有機リチウム類;リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類等が用いられる。

化合物(XXX)と化合物(XXXI)との反応は、反応に不活性な溶媒を用いて行うのが有利である。

このような溶媒としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類;ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類;ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸*n*-ブチル等のエステル類;ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン等のハロゲン化炭化水素類;*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類;ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類;アセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等;ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類;スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等の溶媒、またはこれら2種以上の混合溶媒等が挙げられる。

本反応は、一般に、金属触媒を用いて促進させることができる。

該金属触媒としては、さまざまな配位子を有する金属複合体が用いられる。

このような金属複合体としては、例えば、パラジウム化合物[例:酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、酢酸パラジウム(II)と1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンの複合体等];ニッケル化合物[例:テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル(II)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)ニッケル(II)等];ロジウム化合物[例、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(III)等];コバルト化合物;銅化合物[例、酸化銅、塩化銅(II)等];白金化合物等が挙げられる。これらのなかでも、パラジウム化合物、ニッケル化合物および銅化合物が好ましい。

金属触媒の使用量は、化合物(XXX) 1モルに対し、通常、約0.000001～5モル、好ましくは、約0.0001～1モルである。

本反応において、酸素に不安定な金属触媒を用いる場合には、不活性なガス(例、アルゴン、窒素)気流中で反応を行うことが好ましい。

化合物(XXXI)の使用量は、化合物(XXX) 1モルに対し、通常、約0.8～10モル、好ましくは、約0.9～2モルである。また、塩基の使用量は、化合物(XXX) 1モルに対し、約1～約20モル、好ましくは約1～約5モルである。

反応温度は、通常、約 -10°C ～約 250°C 、好ましくは、約 0°C ～約 150°C である。

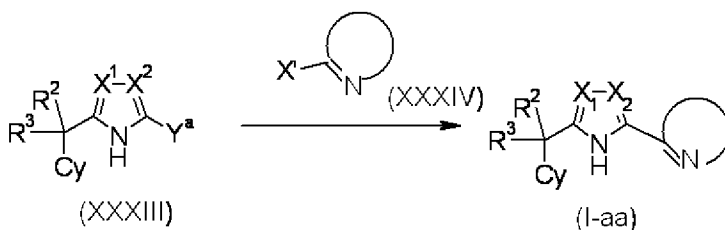
反応時間は、化合物(XXX)、化合物(XXXI)、金属触媒、塩基又は溶媒の種類；反応温度等により異なり得るが、通常、約1分間～約200時間、好ましくは、約5分間～約100時間である。

化合物(XXX)および化合物(XXXI)は、自体公知の方法に準じて合成することができる。

[0277] 化合物(I)で表される化合物のうち、下式(I-aa)で表される化合物は、例えば、以下の反応式8に示す方法によって製造することもできる。

反応式8

[0278] [化51]



[0279] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(I)は、化合物(XXXIII)に化合物(XXXIV)を塩基の存在下に反応させて製造することができる。本反応は、上記反応式7の方法に準じて行うことができる。

化合物(XXXIII)および化合物(XXXIV)は、自体公知の方法に準じて合成することができる。

[0280] 上記反応生成物および化合物(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。該化学反応の

例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、アミド化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

[0281] 上記製造法において、原料化合物が、置換基として、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、カルボニル基またはメルカプト基を有する場合、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。

[0282] アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、プロピオニル)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)、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_{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)、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)、 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。

[0283] カルボキシル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。

[0284] 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} アルコキシ基または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。

[0285] カルボニル基の保護基としては、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。

[0286] メルカプト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} アリアルオキシ-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)、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} アルコキシ基または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。

[0287] また、上記の各製造法により得られる本発明化合物は、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等の公知の手段により単離精製することができる。また、上記の各製造法において用いられる各原料化合物は、前記と同様の公知の手段によって単離精製することができる。一方、これら原料化合物を単離することなく、そのまま反応混合物として、次の工程の原料として用いてもよい。

[0288] 本発明化合物の製造に際し、原料化合物が塩を形成し得る場合には、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば、化合物(I)における塩として例示したものが挙げられる。

[0289] 本発明化合物が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも本発明化合物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、本発明化合物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本発明化合物に包含される。

[0290] 本発明化合物は、結晶であってもよい。

本発明化合物の結晶(以下、本発明の結晶と略記することがある)は、本発明化合物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Buchi、B-545型)またはDSC(示差走査熱量分析)装置(SEIKO、EXSTAR6000)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つてもよい。

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

[0291] 本発明は、以下の参考例、実施例、試験例および製剤例によって、さらに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。

以下の参考例、実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。％は、収率はmol/mol％を、カラムクロマトグラフィーで用いられる溶媒は体積％を、その他は重量％を示す。プロトンNMRスペクトルで、OHやNHプロトン等ブロードで確認できないものについてはデータに記載していない。

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)

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)

CDCl_3 : 重クロロホルム

DMSO-d_6 : d_6 -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

以下の参考例および実施例において、マイクロウェーブ合成装置、マスペクトル(MS)および核磁気共鳴スペクトル(NMR)は以下の条件により測定した。

マイクロウェーブ合成装置: バイオテージ社 イニシエーター。

MS測定機器: ウォーターズ社 ZMD、ウォーターズ社 ZQ2000またはマイクロマス社プラットフォームII。

イオン化法: 電子衝撃イオン化法(Electron Spray Ionization: ESI)、または大気圧化学イオン化法(Atmospheric Pressure Chemical Ionization: APCI)。特記なき場合、ESIを用いた。

NMR測定機器: バリアン社 Varian Gemini 200(200MHz)、Varian Gemini 300(300MHz)、ブルカー・バイオスピン社 AVANCE 300。

また、以下の参考例および実施例において、分取HPLCによる精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行なう場合がある。

分取HPLC機器: ギルソン社ハイスループット精製システム

カラム: YMC Combiprep ODS-A S-5 μm , 20 X 50 mm

溶媒: A液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有水、

B液; 0.1% トリフルオロ酢酸 含有アセトニトリル

グラジエントサイクル: 0.00分(A液/B液=90/10), 1.20分(A液/B液=90/10), 4.75分(A液/B液=0/100), 7.30分(A液/B液=0/100), 7.40分(A液/B液=90/10), 7.50分(A液/B液=90/10)。

流速: 25 ml/min、検出法: UV 220nm

または、

機器: Waters 大量分取システム(UV Purification System)

カラム:Develosil ODS-UG-10

溶媒:A液;0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液;0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエントサイクル:0.00分(A液/B液=95/5), 1.00分(A液/B液=95/5), 2.00分(A液/B液=80/20), 5.00分(A液/B液=5/95), 5.10分(A液/B液=0/100), 7.00分(A液/B液=100/0)

流速:150 ml/min、検出法:UV 220nm

[0292] 以下の参考例および実施例において、キラル分取HPLCはYMC製 K-Prepを用い、また超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)によるキラル分取はメラー・トレド社製 Multigram IIを用いて行った。

[0293] 参考例1A グルコキナーゼ(GK)発現ベクターの構築

ヒト肝臓型GKのアミノ末端にGST(Glutathione S-transferase)を付加したタンパク質(GST-hLGK1)を大腸菌で発現させるためのプラスミドDNAを以下のように作製した。

まず、ヒト肝臓cDNA(クローンテック社Marathon Ready cDNA)を鋳型として、2種類の合成DNA(5'-CAGCTCTCCATCCAAGCAGCCGTTGCT-3' (配列番号:1)および5'-GGCGGCCTGGGTCCTGACAAG-3' (配列番号:2))を用いてPCR(Polymerase Chain Reaction)を行い、得られたDNA断片をTOPO TA Cloning Kit(インビトロジェン社)を用いてクローニングした。得られるプラスミドDNAを鋳型として、開始コドンの直前にBamHI siteを付加した合成DNA(5'-GGATCCATGCCCAGACCAAGATCCCAACTCCCACAACCCAACTCCCAGGTAGAGCAGATCCTGGCAGAG-3' (配列番号:3))および終止コドンの直後にEcoRI siteを付加した合成DNA(5'-GAATTCTGGCCCAGCATACAGGC-3' (配列番号:4))を用いてPCRを行った。得られたDNA断片を、BamHIとEcoRIで切断したpGEX6P-2(アマシャムバイオサイエンス社)にサブクローニングし、ヒト肝GK発現用プラスミド(pGEX6P-2/hLGK1)を得た。

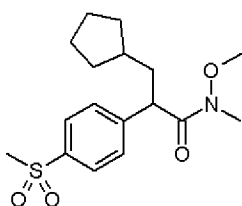
[0294] 参考例2A GST-hLGK1の発現と精製

参考例1Aで得たpGEX6P-2/hLGK1を用いて形質転換したBL21株(ストラッタジーン社)を、100 μ g/mlアンピシリン含有LB培地50mlが入った200ml三角フラスコ中で、37°Cで14時間振とう培養した。培養液25mlを100 μ g/mlアンピシリン含有LB培地225ml

で希釈し、1L三角フラスコ中、37℃でさらに1時間振とう培養した。培養後の三角フラスコを氷上で冷却後、100mMのIsopropyl-Thio- β -D-Galactopyranoside(IPTG)125 μ Lを添加し(終濃度50 μ M)、17℃で20時間培養した。培養液を遠心後、得られる菌体を超音波破碎し、上清からGlutathione Sepharose 4B(アマシャムバイオサイエンス社)を用いて目的とするタンパク(GST-hLGK1)を精製した。

[0295] 参考例1 3-シクロペンチル-N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

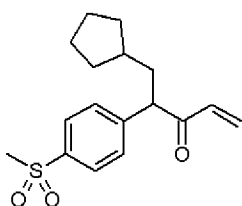
[0296] [化52]



[0297] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(2.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(80mL)にトリエチルアミン(3.10mL)を加えて中和した後に、3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(5.95g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(5.80g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(4.10g)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温まで加温した後、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルによって希釈し、水、1規定塩酸水溶液、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(6.07g、収率89%)を無色アモルファス晶として得た。MS:340(MH⁺)。

[0298] 参考例2 5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-ペンタ-1-エン-3-オン

[0299] [化53]

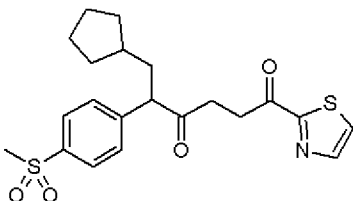


[0300] 3-シクロペンチル-N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパ

ンアミド(1.34g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)にビニルマグネシウムブロミド(11.8mL:1.0Mテトラヒドロフラン溶液)を室温下で滴下した。反応混合物を室温下で終夜攪拌した後に、1規定塩酸を加えさらに30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(790mg、収率65%)を無色アモルファス晶として得た。MS:307(MH⁺)。

[0301] 参考例3 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

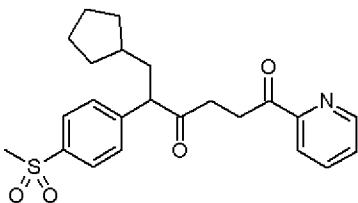
[0302] [化54]



[0303] 5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(790mg)のエタノール溶液(5mL)に1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(275 μL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(80mg)、トリエチルアミン(160 μL)を加え、加熱還流下8時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(850mg、収率79%)を無色アモルファス晶として得た。MS:420(MH⁺)。

[0304] 参考例4 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ピリジン-2-イルヘキサン-1,4-ジオン

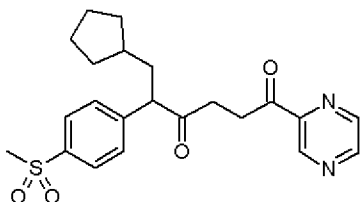
[0305] [化55]



[0306] 参考例3の方法に従い、5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)とピリジン-2-カルバルデヒド(115 μ L)より、題記化合物(275mg、収率68%)を無色アモルファス晶として得た。MS:414(MH^+)。

[0307] 参考例5 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ピラジン-2-イルヘキサン-1,4-ジオン

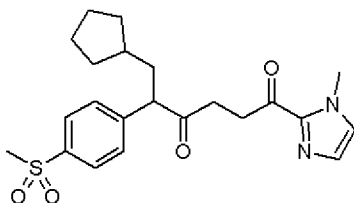
[0308] [化56]



[0309] 参考例3の方法に従い、5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)とピラジン-2-カルバルデヒド(130mg)より、題記化合物(340mg、収率84%)を無色アモルファス晶として得た。MS:415(MH^+)。

[0310] 参考例6 6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-1,4-ジオン

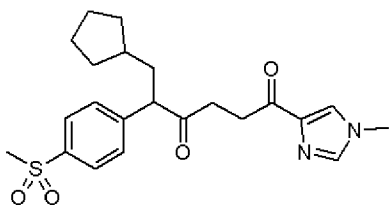
[0311] [化57]



[0312] 参考例3の方法に従い、5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(200mg)と1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド(90mg)より、題記化合物(160mg、収率59%)を無色アモルファス晶として得た。MS:417(MH^+)。

[0313] 参考例7 6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-1,4-ジオン

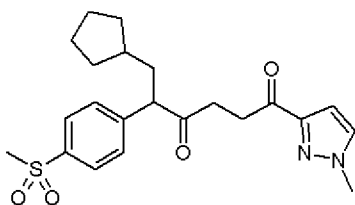
[0314] [化58]



[0315] 参考例3の方法に従い、5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)と1-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(130mg)より、題記化合物(180mg、収率44%)を無色アモルファス晶として得た。MS:417(MH^+)。

[0316] 参考例8 6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサ-1,4-ジオン

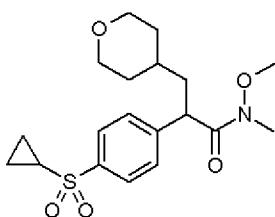
[0317] [化59]



[0318] 参考例3の方法に従い、5-シクロペンチル-4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)と1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(130mg)より、題記化合物(325mg、収率80%)を無色アモルファス晶として得た。MS:417(MH^+)。

[0319] 参考例9 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

[0320] [化60]



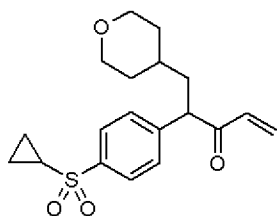
[0321] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(3.90g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液にトリエチルアミン(5.60mL)を加えて中和した後に、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(11.23g)のN,N-ジメチ

ルホルムアミド(50mL)溶液、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(9.60g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(6.80g)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温まで加温した後、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルによって希釈し、水、1規定塩酸水溶液、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(10.2g、収率81%)を無色アモルファス晶として得た。MS:382(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 – 1.08 (2 H, m), 1.23 – 1.72 (8 H, m), 2.03 – 2.14 (1 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 3.17 (3 H, s), 3.25 – 4.37 (2 H, m), 3.54 (3 H, m), 3.88 – 3.97 (2 H, m), 4.23 – 4.32 (1 H, m), 7.49 – 7.54 (2 H, m), 7.81 – 7.86 (2 H, m)。

[0322] 参考例10 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0323] [化61]



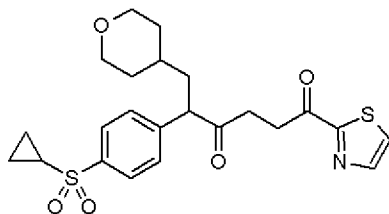
[0324] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(10.2g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液にビニルマグネシウムブロミド(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、73mL)を氷冷下で滴下した。反応混合物を室温下で終夜攪拌した後に、1M塩酸(80mL)を加えさらに30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(4.25g、収率46%)を無色結晶として得た。融点92–93°C。MS:349(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 – 1.09 (2 H, m), 1.22 – 1.76 (8 H, m), 2.04 – 2.15 (1 H, m), 2.41 – 2.51 (1 H, m), 3.23 – 3.34 (2 H, m), 3.86 – 3.96 (2 H, m), 4.14

(1 H, t, J=7.4 Hz), 5.77 (1 H, dd, J=2.9, 8.9 Hz), 6.25 - 6.42 (2 H, m), 7.38 - 7.44 (2 H, m), 7.83 - 7.88 (2 H, m)。

[0325] 参考例11 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサエン-1,4-ジオン

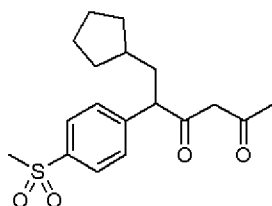
[0326] [化62]



[0327] 参考例3の方法に従い、4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)から、題記化合物(330mg、収率83%)を無色アモルファス晶として得た。MS:462(MH⁺)。

[0328] 参考例12 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサエン-2,4-ジオン

[0329] [化63]

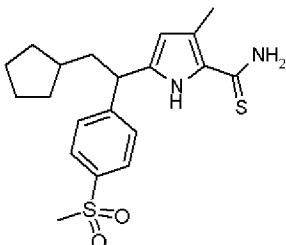


[0330] 3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(5.00g)のジクロロメタン溶液(15mL)に、氷冷下、塩化オキサリル(7.30mL)と触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え30分間攪拌した。反応混合物を濃縮した後、残留物をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、室温下、トリエチルアミン(9.4mL)を加えて30分間攪拌した。生成した沈殿物をろ過によって取り除いた後、別途、テトラヒドロフラン中(15mL)でアセトン(1.08g)と水素化カリウム(2.71g:30%wt)より調製したエノラートを-78°Cでろ液に加え、1時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温まで加温した後、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸を加えて30分間攪拌した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を分取用高速液体クロマトグラフィーに付し、題記化合物(1.60g、収率28%)

)を無色アモルファス晶として得た。MS:337(MH⁺)。

[0331] 参考例13 5-[2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボチオアミド

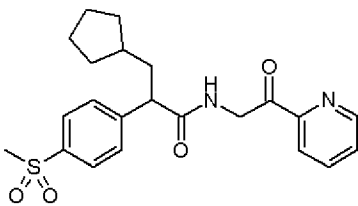
[0332] [化64]



[0333] 5-[2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド(135mg)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)にローソン試薬(156mg)を加え、55℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(120mg、収率86%)を黄色アモルファス晶として得た。MS:391(MH⁺)。

[0334] 参考例14 3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(2-オキシ-2-ピリジン-2-イルエチル)プロパンアミド

[0335] [化65]

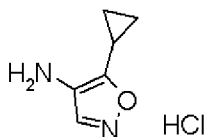


[0336] 3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(564mg)のジクロロメタン溶液(10mL)に、氷冷下塩化オキサリル(0.82mL)と触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを加え、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残留した塩化オキサリルを取り除いた後、残留物を再びジクロロメタンに溶かし、コリジン(0.76mL)と2-アミノ-1-ピリジン-2-イルエタノン2塩酸塩(400mg)を加えて、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後に水、1規定塩酸、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄した。乾燥(MgSO₄)後濃縮し、残留物を分取用高速液体クロマトグラフィー

ーに付し、題記化合物(350mg、収率44%)を無色アモルファス晶として得た。MS: 415(MH⁺)。

[0337] 参考例15 5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩

[0338] [化66]

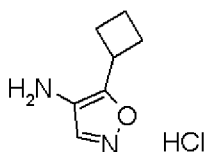


[0339] 1-シクロプロピルエタノン(60g)とN,N,N',N',N'',N''-ヘキサメチルメタントリアミン(103g)の混合物を120℃にて20時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残留物の水溶液(200mL)に、塩化ヒドロキシアニモニウム(75g)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル)に通し、得られた粗生成物をトリフルオロ酢酸無水物(310mL)に溶解させ、硝酸アンモニウム(51.3g)を徐々に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)に通し、得られた粗生成物を水(1300mL)に懸濁し、塩化アンモニウム(624g)及び亜鉛粉末(250g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~60:40、容積比)で精製した。精製物を4N塩酸の酢酸エチル溶液で処理して、題記化合物(23.8g、5段階の収率25%)を淡桃色結晶として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.00 - 1.07 (2 H, m), 1.08 - 1.18 (2 H, m), 2.36 - 2.47 (1 H, m), 8.63 (1 H, s), 10.29 (2 H, brs)。

[0340] 参考例16 5-シクロブチルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩

[0341] [化67]

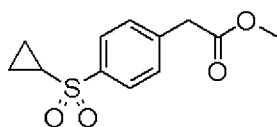


[0342] 参考例1の方法に従い、1-シクロブチルエタノン(29.7g)より、題記化合物(2.36g、5段階の収率5%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.83 – 2.12 (2 H, m), 2.23 – 2.38 (4 H, m), 3.79 – 4.09 (1 H, m), 8.61 (1 H, s), 9.86 (2 H, brs)。

[0343] 参考例17 [4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]酢酸メチル

[0344] [化68]



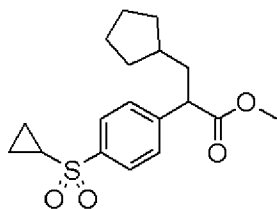
[0345] [4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル](オキシ)酢酸エチル(10.5g)のテトラヒドロフラン(160mL)及びメタノール(80mL)混合溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(40mL)を加え、室温にて48時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を -78°C に冷却した後、ヒドラジン・一水和物(8.65mL)を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応混合物を 80°C で10分間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物に水酸化カリウム(6.00g)を加え、 100°C で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をメタノール(200mL)に溶解させ、濃硫酸(5mL)を加えて、16時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(6.80g、72%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 – 1.08 (2 H, m), 1.31 – 1.39 (2 H, m), 2.40 – 2.5

0 (1 H, m), 3.70 - 3.76 (5 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.5 Hz)。

[0346] 参考例18 3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸メチル

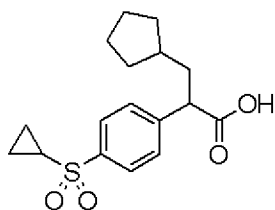
[0347] [化69]



[0348] ジイソプロピルアミン(1.67mL)の無水テトラヒドロフラン(15mL)及び1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(5mL)混合溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(7.38mL)を滴下し、 -78°C にて30分撹拌した。反応混合物に[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]酢酸メチル(2.85g)の無水テトラヒドロフラン(15mL)及び1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(5mL)混合溶液を加え、 -78°C にて30分撹拌した。反応混合物にヨードメチルシクロペンタン(2.81g)の無水テトラヒドロフラン溶液(10mL)を加え、 -78°C にて1時間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~30:70、容積比)で精製して、題記化合物(1.95g、収率52%)を無色油状物として得た。MS:337(MH^{+})。

[0349] 参考例19 3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸

[0350] [化70]

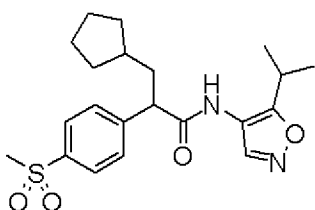


[0351] 3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸メチル(1.95g)のテトラヒドロフラン(40mL)及びメタノール(20mL)混合溶液に、2N水酸化ナ

トリウム水溶液(10mL)を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をヘキサノージエチルエーテルで再結晶し、題記化合物(1.67g, 89%)を無色結晶として得た。MS:323(MH⁺)。

[0352] 参考例20 3-シクロペンチル-N-(5-イソプロピルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

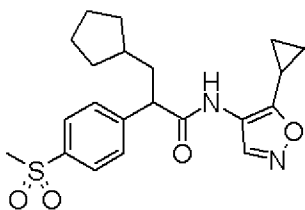
[0353] [化71]



[0354] 3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(2.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(15mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(3.49mL)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロリン酸塩(2.82g)、5-イソプロピルイソキサゾール-4-アミン塩酸塩(1.15g)を加え、室温にて48時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサノール=30:70~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(2.50g, 92%)を無色アモルファス晶として得た。MS:405(MH⁺)。

[0355] 参考例21 3-シクロペンチル-N-(5-シクロプロピルイソキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

[0356] [化72]

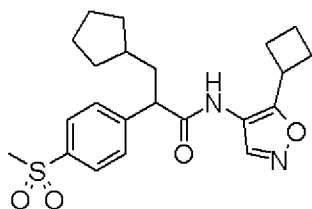


[0357] 参考例20の方法に従い、3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロ

パン酸(2.35g)と5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(1.40g)より、
題記化合物(2.58g、81%)を無色アモルファス晶として得た。MS:403(MH⁺)。

[0358] 参考例22 N-(5-シクロブチルイソオキサゾール-4-イル)-3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

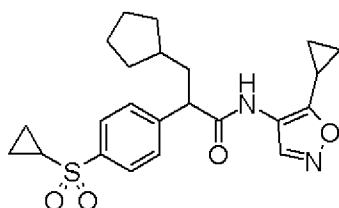
[0359] [化73]



[0360] 参考例20の方法に従い、3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパン酸(1.82g)と5-シクロブチルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(1.13g)より、
題記化合物(2.38g、93%)を無色アモルファス晶として得た。MS:417(MH⁺)。

[0361] 参考例23 3-シクロペンチル-N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパンアミド

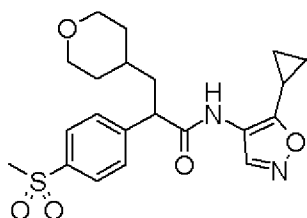
[0362] [化74]



[0363] 参考例20の方法に従い、3-シクロペンチル-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパン酸(1.67g)と5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(0.915g)より、題記化合物(1.81g、82%)を無色アモルファス晶として得た。MS:429(MH⁺)。

[0364] 参考例24 N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

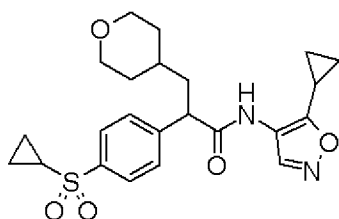
[0365] [化75]



[0366] 参考例20の方法に従い、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(1.67g)と5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(2.15g)より、題記化合物(4.45g、83%)を無色アモルファス晶として得た。MS:419(MH⁺)。

[0367] 参考例25 N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

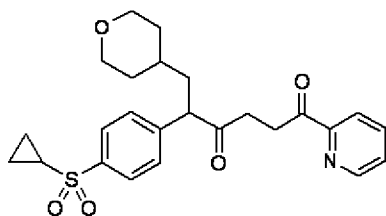
[0368] [化76]



[0369] 参考例20の方法に従い、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(1.70g)と5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(0.887g)より、題記化合物(1.90g、85%)を黄色油状物として得た。MS:445(MH⁺)。

[0370] 参考例26 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0371] [化77]

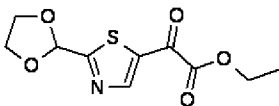


[0372] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(300mg)のエタノール(5mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(100 μL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(25mg)、トリエチルアミン(52 μL)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記

化合物(220mg、収率56%)を褐色油状物として得た。MS:456(MH⁺)。

[0373] 参考例27 [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル](オキシ)酢酸エチル

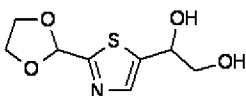
[0374] [化78]



[0375] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール(14.2g)のテトラヒドロフラン(400mL)溶液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(62mL)を-78℃でゆっくり加えた。反応混合物を30分間攪拌した後に、シュウ酸ジエチル(16.5g)を加えて、さらに2時間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:3、容積比)溶出部から、題記化合物(12.2g、収率52%)を淡黄色油状物として得た。MS:258(MH⁺)。

[0376] 参考例28 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール

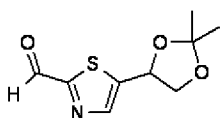
[0377] [化79]



[0378] [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル](オキシ)酢酸エチル(2.00g)のエタノール(20mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.50g)をゆっくり加えた。反応混合物を室温下で1時間攪拌した後に、6M塩酸を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮して題記化合物(1.50g、収率89%)を無色油状物として得た。MS:218(MH⁺)。

[0379] 参考例29 5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

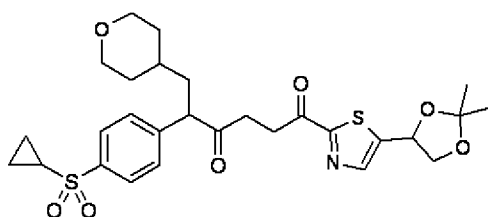
[0380] [化80]



[0381] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール(1. 50g)のアセトン(10mL)溶液に水(1mL)とp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(0. 52g)を加えて加熱還流下で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、粗生成物(1. 20g)を得た。得られた粗生成物(1. 20g)のアセトン(80mL)溶液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1. 80g)を加え、加熱還流下で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮した後に酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:3、容積比)溶出部から、題記化合物(0. 50g、収率34%)を黄色油状物として得た。MS:214(MH⁺)。

[0382] 参考例30 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0383] [化81]



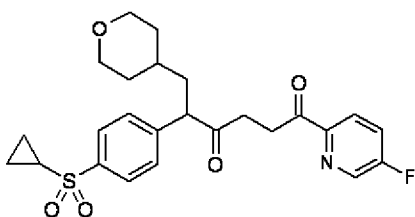
[0384] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(2. 00g)のエタノール(20mL)溶液に5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(1. 50g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(170mg)、トリエチルアミン(345 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(950mg、収率30%)

を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 562 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 – 1.10 (2 H, m), 1.20 – 1.41 (6 H, m), 1.46 (3 H, s), 1.52 (3 H, s), 1.60 – 1.78 (2 H, m), 1.96 – 2.14 (1 H, m), 2.40 – 2.55 (1 H, m), 2.67 – 2.82 (1 H, m), 2.83 – 3.01 (1 H, m), 3.19 – 3.35 (3 H, m), 3.36 – 3.52 (1 H, m), 3.80 – 4.05 (4 H, m), 4.38 (1 H, dd, J=6.2, 8.5 Hz), 5.36 (1 H, t, J=6.2 Hz), 7.44 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (1 H, s), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz)。

[0385] 参考例31 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン

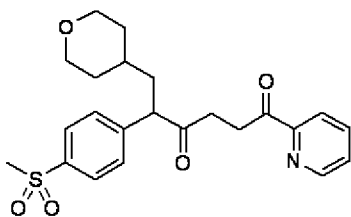
[0386] [化82]



[0387] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (300mg) のエタノール (5mL) 溶液に5-フルオロピリジン-2-カルバルデヒド (130mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (26mg)、トリエチルアミン (52 μL) を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取用HPLCに付し、題記化合物 (65mg、収率16%) を褐色油状物として得た。MS: 474 (MH⁺)。

[0388] 参考例32 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン

[0389] [化83]

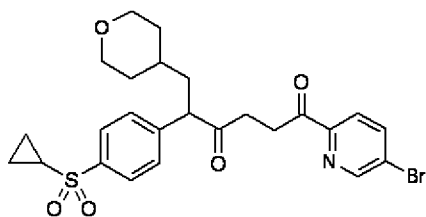


[0390] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エ

ン-3-オン(500mg)のエタノール(5mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(180 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(46mg)、トリエチルアミン(95 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(525mg、収率79%)を無色油状物として得た。MS:430(MH⁺)。

[0391] 参考例33 1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0392] [化84]

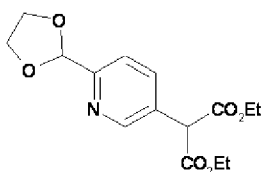


[0393] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.00g)のエタノール(10mL)溶液に5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド(640mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(85mg)、トリエチルアミン(175 μ L)を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(1.29g、収率84%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:536(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 – 1.12 (2 H, m), 1.27 – 1.44 (5 H, m), 1.58 – 1.77 (3 H, m), 1.96 – 2.15 (1 H, m), 2.41 – 2.55 (1 H, m), 2.65 – 2.81 (1 H, m), 2.84 – 2.98 (1 H, m), 3.21 – 3.40 (3 H, m), 3.43 – 3.57 (1 H, m), 3.92 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.03 (1 H, t, J=7.6 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.83 – 7.91 (3 H, m), 7.93 – 8.00 (1 H, m), 8.71 (1 H, d, J=2.3 Hz)。

[0394] 参考例34 [6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]マロン酸ジエチル

[0395] [化85]

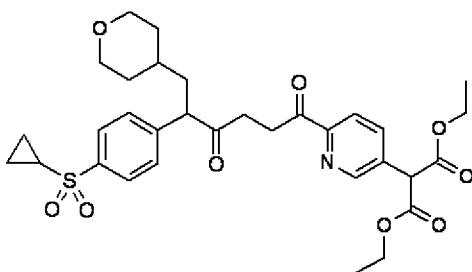


[0396] 5-ブロモ-2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン (2.00g) の1,4-ジオキサン (30mL) 溶液にマロン酸ジエチル (1.6mL)、酢酸パラジウム(II) (195mg)、ジ-tert-ブチル (2'-メチルビフェニル-2-イル)ホスファン (600mg)、リン酸三カリウム (4.30g) を加え、アルゴン雰囲気下で終夜加熱還流した。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトろ過によって取り除いた。ろ液を濃縮した後に、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (1.95g、収率72%) を褐色油状物として得た。MS: 310 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (6 H, t, J=7.2 Hz), 4.02 - 4.31 (8 H, m), 4.64 (1 H, s), 5.87 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.90 (1 H, dd, J=2.3, 8.1 Hz), 8.58 (1 H, d, J=1.9 Hz)。

[0397] 参考例35 (6-{5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-4-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノイル}ピリジン-3-イル)マロン酸ジエチル

[0398] [化86]

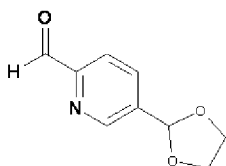


[0399] [6-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-3-イル]マロン酸ジエチル (1.00g) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に3M塩酸 (10mL) を加え、50°Cで4時間攪拌した。室温に冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、粗生成物 (170mg) を得

た。得られた粗生成物(170mg)および4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(200mg)のエタノール(5mL)溶液に3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(17mg)、トリエチルアミン(35 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(150mg、収率43%)を無色アモルファス固体として得た。MS:614(MH⁺)。

[0400] 参考例36 5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

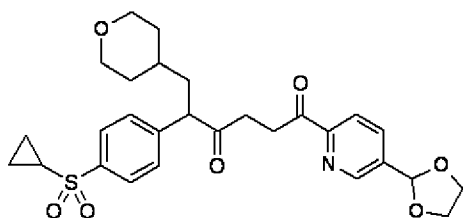
[0401] [化87]



[0402] 2-ブロモ-5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン(9.60g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液にn-ブチリチウムの1.6Mヘキサン溶液(28.7mL)を-78°Cでゆっくり加えた。反応混合物を30分間攪拌した後に、N,N-ジメチルホルムアミド(3.9mL)のテトラヒドロフラン(50mL)を加え、室温まで昇温させて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル溶液で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(2.70g、収率36%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:180(MH⁺)。

[0403] 参考例37 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

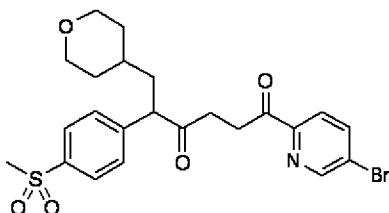
[0404] [化88]



[0405] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(4.40g)のエタノール(50mL)溶液に5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(2.70g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(375mg)、トリエチルアミン(755 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(4.40g、収率67%)を無色アモルファス固体として得た。MS:528(MH^+)。

[0406] 参考例38 1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

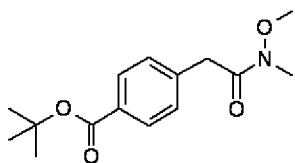
[0407] [化89]



[0408] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(3.00g)のエタノール(50mL)溶液に5-ブロモピリジン-2-カルバルデヒド(2.10g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(280mg)、トリエチルアミン(560 μ L)を加え、加熱還流下、終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.89g、収率82%)を無色アモルファス固体として得た。MS:510(MH^+)。

[0409] 参考例39 4-(2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキシエチル)安息香酸tert-ブチル

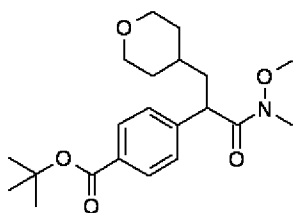
[0410] [化90]



[0411] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(5.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液にトリエチルアミン(7.1mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に[4-(tert-ブトキシカルボニル)フェニル]酢酸(10.0g)、1-エチルー3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(12.2g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.60g)を氷冷下で加えた後に、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(9.50g、収率80%)を無色アモルファス固体として得た。MS:280(MH⁺)。

[0412] 参考例40 4-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)エチル}安息香酸tert-ブチル

[0413] [化91]

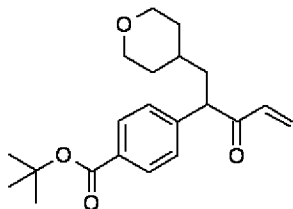


[0414] リチウムジイソプロピルアミド(2Mテトラヒドロフラン溶液、6.9mL)をテトラヒドロフラン(20mL)で希釈し、4-{2-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-オキソエチル}安息香酸tert-ブチル(3.70g)のテトラヒドロフラン(20mL)および1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(12mL)の混合溶液を-78℃で加え、1時間攪拌した。反応混合物に4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(3.30g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を-78℃で加えて3時間攪拌した後、室温までゆっくりと昇温し、終夜攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.81g、収率76%)を無色アモルファス固体として得た。MS:378(M

H⁺)。

[0415] 参考例41 4-[2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ブタ-3-エン-1-イル]安息香酸tert-ブチル

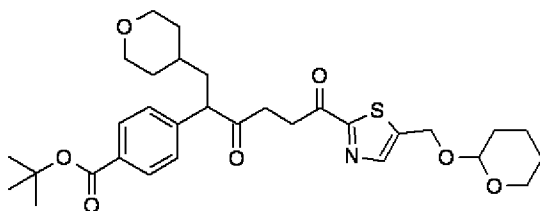
[0416] [化92]



[0417] 4-{2-[メキシ(メチル)アミノ]-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)エチル}安息香酸tert-ブチル(3.81g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、30mL)を -78°C で加え、45分間攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温まで昇温させ、さらに4時間攪拌した。反応混合物に過剰量の1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:3、容積比)溶出部から、題記化合物(3.20g、収率91%)を無色アモルファス固体として得た。MS:345(MH⁺)。

[0418] 参考例42 4-[2,5-ジオキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-5-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ペンチル]安息香酸tert-ブチル

[0419] [化93]

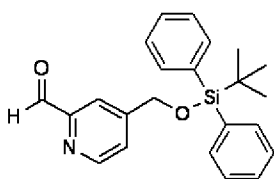


[0420] 4-[2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ブタ-3-エン-1-イル]安息香酸tert-ブチル(1.50g)のエタノール(15mL)溶液に5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(1.20g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(130mg)、トリエチル

アミン(260 μ L)を加え、加熱還流下、4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.37g、収率95%)を無色アモルファス固体として得た。MS:488(MH^+)。

[0421] 参考例43 4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)ピリジン-2-カルバルデヒド

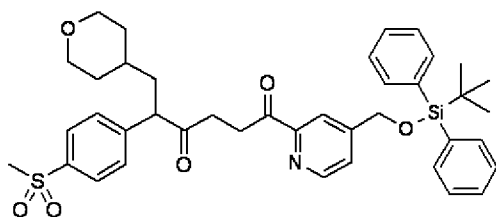
[0422] [化94]



[0423] 2-ブロモ-4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)ピリジン(8.50g)のジエチルエーテル(80mL)溶液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(13.0mL)を -78°C でゆっくり加えた。反応混合物を30分間攪拌した後に、N,N-ジメチルホルムアミド(1.85mL)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、室温まで昇温させて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:4、容積比)溶出部から、題記化合物(2.16g、収率29%)を無色アモルファス固体として得た。MS:376(MH^+)。

[0424] 参考例44 1-[4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)ピリジン-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

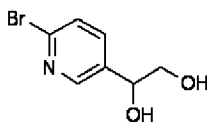
[0425] [化95]



[0426] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.00g)のエタノール(15mL)溶液に4-([*tert*-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)ピリジン-2-カルバルデヒド(1.40g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(95.0mg)、トリエチルアミン(190 μ L)を加え、アルゴン雰囲気下で加熱還流下4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.90g、収率88%)を褐色油状物として得た。MS:698(MH^+)。

[0427] 参考例45 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール

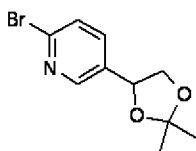
[0428] [化96]



[0429] (6-ブロモピリジン-3-イル)(オキシ)酢酸エチル(1.00g)のエタノール(20mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(250mg)をゆっくり加えた。反応混合物を室温下で4時間攪拌した後に、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮して題記化合物(650mg、収率77%)を無色油状物として得た。MS:220(MH^+)。

[0430] 参考例46 2-ブロモ-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン

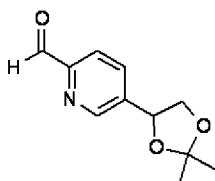
[0431] [化97]



[0432] 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1,2-ジオール(4.20g)のアセトン(80mL)溶液にp-トルエンスルホン酸ピリジニウム(1.50g)を加え、加熱還流下で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮して、題記化合物(4.12g、収率72%)を淡黄色固体として得た。MS:260(MH^+)。

[0433] 参考例47 5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

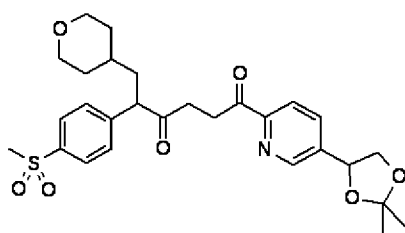
[0434] [化98]



[0435] 2-ブロモ-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン (4.12g) のジエチルエーテル (100mL) 溶液に n-ブチルリチウムの 1.6M ヘキサン溶液 (10mL) を -78°C でゆっくり加えた。反応混合物を 30 分間攪拌した後に、N, N-ジメチルホルムアミド (1.40g) を加えた。反応混合物を 1 時間かけて室温まで昇温させ、終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、題記化合物 (900mg、収率 27%) を淡黄色油状物として得た。MS: 208 (MH^+)。

[0436] 参考例48 1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0437] [化99]

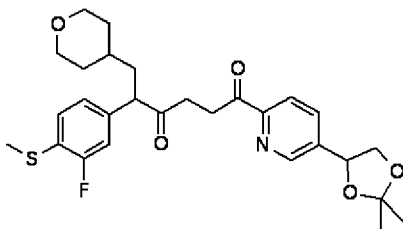


[0438] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (500mg) のエタノール溶液 (10mL) に 5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド (350mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド (45.0mg)、トリエチルアミン ($93\mu\text{L}$) を加え、加熱還流下 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (232mg、収率 28%) を淡黄色アモ

ルファス固体として得た。MS: 530 (MH⁺)。

[0439] 参考例49 1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

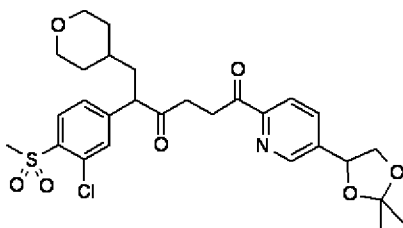
[0440] [化100]



[0441] 4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(430mg)のエタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)混合溶液に5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(290mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(41.0mg)、トリエチルアミン(84 μ L)を加え、アルゴン雰囲気下で、加熱還流下4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(510mg、収率71%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 516 (MH⁺)。

[0442] 参考例50 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0443] [化101]

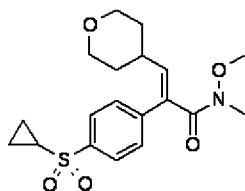


[0444] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペン

タ-1-エン-3-オン(500mg)のエタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)混合溶液に5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(320mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(42.0mg)、トリエチルアミン(84 μ L)を加え、アルゴン雰囲気下で加熱還流下4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(620mg、収率78%)を淡褐色アモルファス固体として得た。MS:566(MH⁺)。

[0445] 参考例51 (2E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド

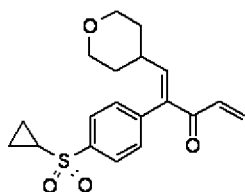
[0446] [化102]



[0447] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(350mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にトリエチルアミン(500 μ L)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に(2E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エン酸(1.00g)、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(860mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(600mg)を氷冷下で加えた後に、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸、飽和重曹水、および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮して、題記化合物の粗生成物(1.15g)を無色結晶として得た。MS:380(MH⁺)。

[0448] 参考例52 (1E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1,4-ジエン-3-オン

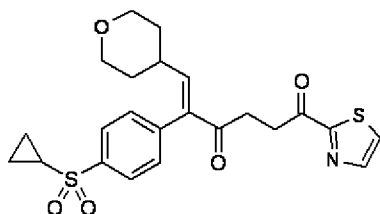
[0449] [化103]



[0450] (2E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド(1.13g)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、9mL)を氷冷下に加え、室温まで昇温させた後に終夜攪拌した。反応混合物に過剰量の1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(426mg、収率41%)を無色油状物として得た。MS:347(MH^+)。

[0451] 参考例53 (5E)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサ-5-エン-1,4-ジオン

[0452] [化104]

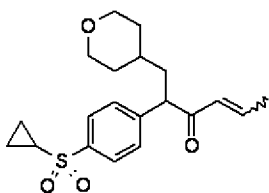


[0453] (1E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1,4-ジエン-3-オン(425mg)のエタノール(5mL)溶液に1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(130 μL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(36.0mg)、トリエチルアミン(75 μL)を加え、加熱還流下4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(278mg、収率49%)を無色アモルファス固体として得た。MS:460(MH^+)。

[0454] 参考例54 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

イル)ヘキサ-4-エン-3-オン

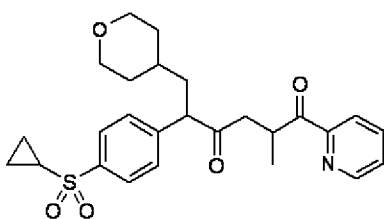
[0455] [化105]



[0456] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(1.00g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に臭化1-プロペニルマグネシウム(0.5Mテトラヒドロフラン溶液、17.2mL)を氷冷下に加え、室温まで昇温させた後に3時間攪拌した。反応混合物を濃塩酸(5mL)と氷(100g)の混合物に注ぎ、15分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(632mg、収率61%)を無色油状物として得た。MS:363(MH^+)。

[0457] 参考例55 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0458] [化106]

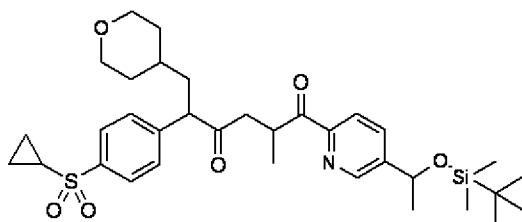


[0459] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-4-エン-3-オン(200mg)のエタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)混合溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(71.0mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(16.0mg)、トリエチルアミン($33\mu\text{L}$)を加え、アルゴン雰囲気下、 80°C で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(180mg、収率69%)

を淡黄色油状物として得た。MS:470(MH⁺)。

[0460] 参考例56 1-[5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

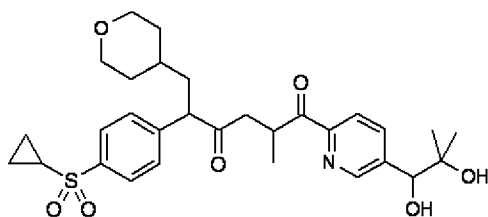
[0461] [化107]



[0462] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-4-エン-3-オン(180mg)のエタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)混合溶液に5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カルバルデヒド(158mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(14.7mg)、トリエチルアミン(29.9μL)を加え、アルゴン雰囲気下で加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(180mg、収率58%)を淡黄色油状物として得た。MS:628(MH⁺)。

[0463] 参考例57 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0464] [化108]

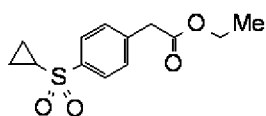


[0465] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-4-エン-3-オン(200mg)のエタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(3mL)混

合溶液に5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド(129mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(16.4mg)、トリエチルアミン(33.2 μ L)を加え、アルゴン雰囲気下で加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(235mg、収率76%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:558(MH^+)。

[0466] 参考例58 [4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]酢酸エチル

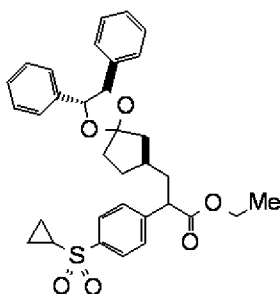
[0467] [化109]



[0468] [4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル](オキシ)酢酸エチル(20.1g)のテトラヒドロフラン(140mL)及びメタノール(70mL)混合溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(70mL)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えて、酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を -78°C に冷却した後、ヒドラジーン水和物(17.3mL)を加え、攪拌しながら室温まで昇温した。反応混合物を 80°C で10分間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物に、水酸化カリウム(12.0g)を加え、 100°C で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に1M塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のエタノール(500mL)溶液に氷冷下にて、塩化チオニル(6.23mL)を加え、室温まで昇温させた後、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物をヘキサノールから再結晶して、題記化合物(13.7g、収率72%)を無色結晶として得た。融点 $102-104^\circ\text{C}$ 。

[0469] 参考例59 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸エチル

[0470] [化110]

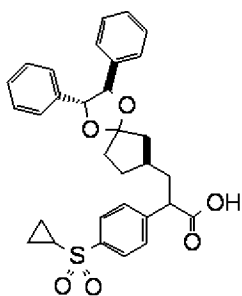


[0471] 参考例18と同様にして、[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]酢酸エチル(13. 7g)及び(2R,3R,7S)-7-(エトキシカルボニル)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン(23. 6g)から、題記化合物(20. 2g、収率71%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.98 – 1.07 (2 H, m), 1.18 – 1.27 (3 H, m), 1.31 – 1.39 (2 H, m), 1.42 – 1.60 (2 H, m), 1.68 – 1.82 (1 H, m), 1.86 – 2.10 (3 H, m), 2.15 – 2.39 (3 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 3.71 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 4.04 – 4.24 (2 H, m), 4.64 – 4.73 (2 H, m), 7.15 – 7.24 (4 H, m), 7.27 – 7.35 (6 H, m), 7.49 – 7.57 (2 H, m), 7.81 – 7.90 (2 H, m)。

[0472] 参考例60 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸

[0473] [化111]



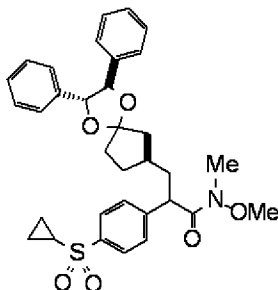
[0474] 参考例19と同様にして、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸エチル(20. 2g)から、題記化合物(19. 2g、定量的)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0.97 – 1.14 (4 H, m), 1.32 – 1.48 (1 H, m), 1.64 – 1.76 (1 H, m), 1.77 – 1.99 (4 H, m), 2.03 – 2.16 (2 H, m), 2.17 – 2.29 (1 H, m), 2.79 – 2.90 (1 H, m), 3.72 – 3.79 (1 H, m), 4.66 – 4.74 (2 H, m), 7.15 – 7.24 (4 H, m), 7.29 – 7.

40 (6 H, m), 7.58 – 7.66 (2 H, m), 7.82 – 7.90 (2 H, m), 12.64 (1 H, s)。

[0475] 参考例61 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパン酸アミド

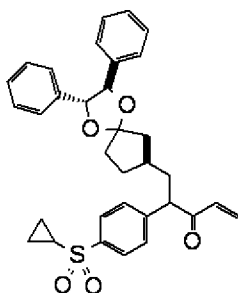
[0476] [化112]



[0477] 参考例1と同様にして、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸(5.52g)から、題記化合物(6.00g、定量的)を無色油状物として得た。MS: 576 (MH⁺)。

[0478] 参考例62 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン

[0479] [化113]



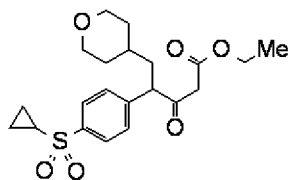
[0480] 参考例2と同様にして、2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパン酸アミド(6.00g)から、題記化合物(3.13g、収率52%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 0.97 – 1.07 (2 H, m), 1.31 – 1.39 (2 H, m), 1.42 – 1.55 (1 H, m), 1.67 – 1.82 (1 H, m), 1.82 – 2.09 (3 H, m), 2.10 – 2.40 (4 H, m), 2.39 – 2.51 (1 H, m), 4.03 – 4.12 (1 H, m), 4.63 – 4.74 (2 H, m), 5.72 – 5.80 (1 H, m), 6.26 – 6.44 (2 H, m), 7.14 – 7.24 (4 H, m), 7.27 – 7.37 (6 H, m), 7.39 – 7.49 (2 H, m), 7.81 – 7.

90 (2 H, m)。

[0481] 参考例63 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタン酸エチル

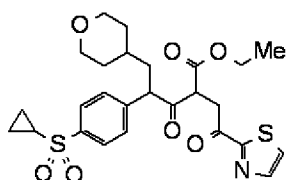
[0482] [化114]



[0483] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(5.71g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(3.29g)を加え、窒素雰囲気下とした後、室温で2時間攪拌した。反応溶液に二塩化マグネシウム(1.61g)及びマロン酸モノエチルエステルカリウム塩(2.88g)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~60:40、容積比)で精製して、題記化合物(4.45g、収率64%)を無色油状物として得た。MS:409(MH⁺)。

[0484] 参考例64 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[2-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタン酸エチル

[0485] [化115]

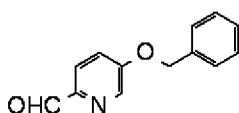


[0486] 水素化ナトリウム(60%、油性、241mg)のテトラヒドロフラン(15mL)懸濁液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタン酸エチル(2.05g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を加え、反応溶液を0℃で15分間攪拌した。0℃にて反応液に2-ブロモ-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エタノン(1.24g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液を滴下した。反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて20時間攪拌した。反応混合物

に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)及び分取HPLCで精製して、題記化合物(0.637g、収率24%)を無色油状物として得た。MS:534(MH⁺)。

[0487] 参考例65 5-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-カルバルデヒド

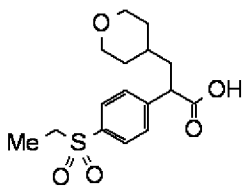
[0488] [化116]



[0489] 6-ブロモピリジン-3-オール(4.20g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて水素化ナトリウム(60%、油性、1.06g)を加え、0℃で15分間攪拌した。反応混合物に臭化ベンジル(3.15mL)を加え、室温まで昇温させた後、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~50:50、容積比)で精製して、無色油状物を得た。得られた油状物のトルエン(10mL)溶液を、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(8.4mL)と塩化ブチルマグネシウムの2.0Mテトラヒドロフラン溶液(3.4mL)から調製したトリブチルマグネシウムアート錯体のトルエン-テトラヒドロフラン-ヘキサン混合溶液に-10℃にて加え、-10℃で2.5時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(1.59mL)を加え、室温まで昇温させた後、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(1.00g、収率17%)を無色油状物として得た。MS:214(MH⁺)。

[0490] 参考例66 2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸

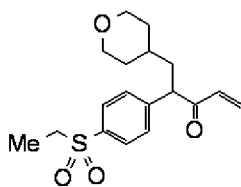
[0491] [化117]



[0492] 1-ブロモ-4-(エチルスルホニル)ベンゼン(1.50g)の1,4-ジオキサン(20mL)溶液に、マロン酸ジエチル(1.16g)、リン酸カリウム(3.84g)、ビフェニル-2-イル(ジ-tert-ブチル)ホスフィン(108mg)及び酢酸パラジウム(II)(40mg)を加えた。反応溶液をアルゴン雰囲気下とした後、12時間加熱還流した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~50:50、容積比)で精製して、無色油状物を得た。得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて水素化ナトリウム(60%、油性、213mg)を加え、0℃にて15分間攪拌した。0℃にて反応溶液に4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(1.15g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を加え、90℃にて3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~40:60、容積比)で精製して、無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(40mL)及びメタノール(20mL)混合溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、60℃で3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、1M塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(1.33g、収率67%)を無色結晶として得た。MS:327(MH⁺)。

[0493] 参考例67 4-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

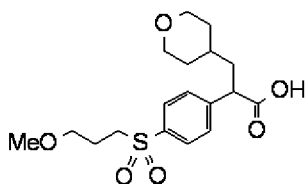
[0494] [化118]



[0495] 2-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸 (1. 30g) のN, N-ジメチルホルムアミド(20mL) 溶液にN-メトキシメタンアミン塩酸塩 (582mg)、トリエチルアミン(1. 67mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(840mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(670mg)を加え、室温にて3日間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~0:100、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(40mL) 溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて臭化ビニルマグネシウムの1. 0M テトラヒドロフラン溶液(12mL)を加えた。反応溶液を室温まで昇温した後、室温にて1時間撹拌した。反応混合物を1M塩酸に加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~80:20、容積比)で精製して、題記化合物(1. 20g、収率90%)を無色油状物として得た。MS:337(MH⁺)。

[0496] 参考例68 2-[4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸

[0497] [化119]

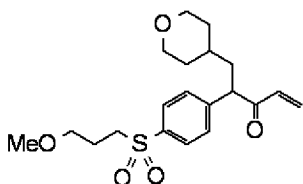


[0498] 1-ブロモ-4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]ベンゼン(5. 62g)から、参考例66と同様にして、題記化合物(6. 10g、収率84%)を無色油状物として得た。MS:371(MH⁺)。

[0499] 参考例69 4-[4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラ

ン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

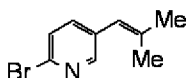
[0500] [化120]



[0501] 2-{4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル}-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(6.10g)から、参考例67と同様にして、題記化合物(4.44g、収率72%)を無色油状物として得た。MS:381(MH⁺)。

[0502] 参考例70 2-ブロモ-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン

[0503] [化121]

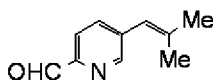


[0504] ヨウ化(1-メチルエチル)(トリフェニル)ホスホニウム(72.2g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液に氷冷下にて、tert-ブトキシカリウム(20.1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)溶液を加え、0℃にて30分間攪拌した。0℃にて、反応溶液に6-ブロモピリジン-3-カルバルデヒド(20.8g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)溶液を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:99~40:60、容積比)で精製して、題記化合物(16.2、収率68%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.84 (3 H, d, J=1.3 Hz), 1.92 (3 H, d, J=1.3 Hz), 6.14 (1 H, s), 7.34 - 7.45 (2 H, m), 8.22 (1 H, d, J=2.3 Hz)。

[0505] 参考例71 5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0506] [化122]



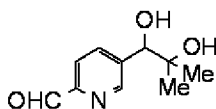
[0507] 窒素雰囲気下にて、塩化ブチルマグネシウムの2.0Mテトラヒドロフラン溶液(11.

2mL)をテトラヒドロフラン(200mL)で希釈した。反応溶液を -10°C まで冷却した後、*n*-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(28.1mL)を滴下し、 -10°C にて10分間攪拌した。反応溶液に2-ブロモ-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン(11.9g)のテトラヒドロフラン溶液(50mL)を滴下し、 -10°C にて30分間攪拌した。反応溶液にN,N-ジメチルホルムアミド(8.65mL)を加え、 -10°C にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:99~10:90、容積比)で精製して、題記化合物(7.47g、収率83%)を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.93 (3 H, s), 1.99 (3 H, s), 6.29 (1 H, s), 7.71 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.93 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 8.65 (1 H, s), 10.06 (1 H, s)。

[0508] 参考例72 5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0509] [化123]

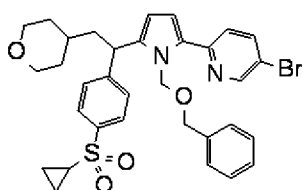


[0510] 5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(9.40g)のジメチルスルホキシド(230mL)及び水(1.89mL)混合溶液に、 0°C にてN-ブロモコハク酸イミド(18.7g)を加えた。反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、4.5M硫酸水溶液を加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(9.00g、収率79%)を淡黄色油状物として得た。MS:196(MH^+)。

[0511] 参考例73 2-(1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェ

ニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-ブロモピリジン

[0512] [化124]

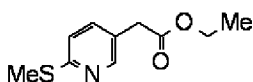


[0513] 5-ブロモ-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン (3.00g) のN, N-ジメチルホルムアミド (25mL) 溶液に氷冷下にて、水素化ナトリウム (60%、油性、279mg) を加え、0℃にて10分間攪拌した。反応溶液に[(クロロメキシ)メチル]ベンゼン (0.970mL) を加え、0℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~50:50、容積比)で精製して、題記化合物 (2.91g、収率79%) を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 0.96 - 1.06 (2 H, m), 1.22 - 1.41 (4 H, m), 1.45 - 1.68 (5 H, m), 1.69 - 1.82 (1 H, m), 1.97 - 2.10 (1 H, m), 2.35 - 2.47 (1 H, m), 3.14 - 3.35 (2 H, m), 3.79 - 3.95 (2 H, m), 4.21 - 4.48 (3 H, m), 5.31 (1 H, d, $J=10.6$ Hz), 6.09 (1 H, d, $J=10.6$ Hz), 6.32 (1 H, d, $J=3.8$ Hz), 6.60 (1 H, d, $J=3.8$ Hz), 7.03 - 7.12 (2 H, m), 7.22 - 7.31 (3 H, m), 7.43 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.72 - 7.78 (3 H, m), 8.41 (1 H, d, $J=2.3$ Hz)。

[0514] 参考例74 [6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]酢酸エチル

[0515] [化125]

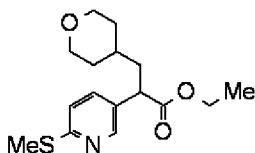


[0516] (6-クロロピリジン-3-イル)酢酸エチル (10.7g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100mL) 溶液にナトリウムメタンチオラート (11.3g) を加え、室温で23時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水

硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(4.55g、収率40%)を無色油状物として得た。MS:212(MH^+)。

[0517] 参考例75 2-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル

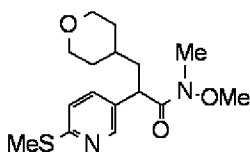
[0518] [化126]



[0519] N,N-ジイソプロピルアミン(3.65mL)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、 $-78^{\circ}C$ にてn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(16.1mL)を加え、 $-78^{\circ}C$ で30分間攪拌した。反応溶液に[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]酢酸エチル(4.55g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を滴下し、 $-78^{\circ}C$ で30分間攪拌した。反応溶液に4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン(5.83mL)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を加え、 $-78^{\circ}C$ にて2時間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温した後、室温で3日間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(3.90g、収率59%)を淡黄色油状物として得た。MS:310(MH^+)。

[0520] 参考例76 N-メトキシ-N-メチル-2-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸アミド

[0521] [化127]

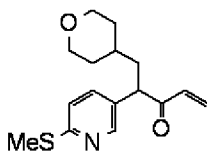


[0522] 2-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル(3.90g)のテトラヒドロフラン(80mL)及びメタノール(40mL)混合溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、 $50^{\circ}C$ で2時間攪拌した。反応混合

物に10%クエン酸水溶液を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のN, N-ジメチルホルムアミド(25mL)溶液にN-メトキシメタンアミン塩酸塩(1.36g)、トリエチルアミン(5.28mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.66g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.13g)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~0:100、容積比)及び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(2.80g、収率68%)を無色油状物として得た。MS:325(MH⁺)。

[0523] 参考例77 4-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

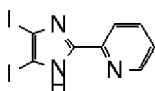
[0524] [化128]



[0525] N-メトキシ-N-メチル-2-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸アミド(2.80g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて臭化ビニルマグネシウムの1.0Mテトラヒドロフラン溶液を加え、0℃にて30分間、室温にて6時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(1.00g、収率34%)を無色油状物として得た。MS:292(MH⁺)。

[0526] 参考例78 2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

[0527] [化129]

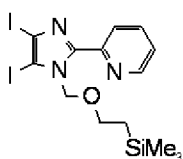


[0528] 2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(11.3g)のN, N-ジメチルホルムアミド(250mL)溶液に、N-ヨードコハク酸イミド(37.5g)を加え、室温にて24時間、80℃にて4

時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)及び塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、題記化合物(26.8g、収率86%)を淡褐色結晶として得た。融点177–179°C。

[0529] 参考例79 2-(4,5-ジヨード-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

[0530] [化130]

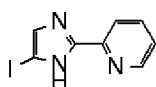


[0531] 2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(8.00g)のN,N-ジメチルホルムアミド(80mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて水素化ナトリウム(60%、油性、972mg)を加え、0°Cで15分間攪拌した。反応溶液に[2-(クロロメトキシ)エチル](トリメチル)シラン(4.28mL)を加え、0°Cで30分間攪拌した。反応溶液を室温まで昇温した後、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 1:99~40:60、容積比)で精製して、題記化合物(9.00g、収率85%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ -0.12 (9 H, s), 0.79 – 0.90 (2 H, m), 3.43 – 3.58 (2 H, m), 6.21 (2 H, s), 7.25 – 7.32 (1 H, m), 7.75 – 7.82 (1 H, m), 8.13 – 8.18 (1 H, m), 8.57 – 8.62 (1 H, m)。

[0532] 参考例80 2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

[0533] [化131]

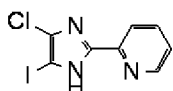


[0534] 2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(18.6g)のN,N-ジメチルホルムアミド(200mL)及び水(100mL)混合溶液に亜硫酸ナトリウム(35.4g)を加え

、120℃にて24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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1:99～20:80、容積比）で精製して、題記化合物（11.2g、収率88%）を無色結晶として得た。融点175–179℃。

[0535] 参考例81 2-(4-クロロ-5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

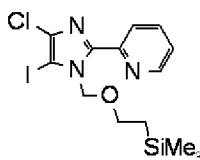
[0536] [化132]



[0537] 5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液（180mL）に水酸化ナトリウム（737mg）を加え、完全に溶解させた。反応溶液に2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン（5.00g）を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸を加えてpHを3～4に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 30:70～100:0、容積比）で精製して、題記化合物（3.57g、収率63%）を無色結晶として得た。融点188–189℃。

[0538] 参考例82 2-(4-クロロ-5-ヨード-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

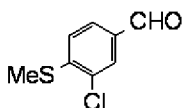
[0539] [化133]



[0540] 参考例79と同様にして、2-(4-クロロ-5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン（3.52g）から題記化合物（4.55g、収率91%）を無色油状物として得た。MS:436（MH⁺）。

[0541] 参考例83 3-クロロ-4-(メチルスルファニル)ベンズアルデヒド

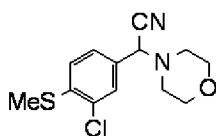
[0542] [化134]



[0543] 3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒド(50.0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(350mL)溶液を-10℃まで冷却し、ナトリウムメタンチオラート(25g)を加えた。反応溶液を室温まで昇温した後、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(33.6g、収率59%)を無色結晶として得た。母液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~30:70、容積比)で精製して、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(12.3g、収率21%)を無色結晶として得た。融点58-59℃。

[0544] 参考例84 [3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル](モルホリン-4-イル)アセトニトリル

[0545] [化135]

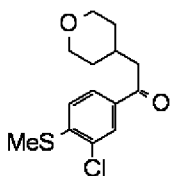


[0546] 3-クロロ-4-(メチルスルファニル)ベンズアルデヒド(12.3g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、モルホリン(13.4mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(10.8g)及びシアン化カリウム(4.50g)の水(10mL)溶液を加え、16時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、題記化合物(14.0g、収率95%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 2.50 (3 H, s), 2.58 (4 H, t, $J=4.6$ Hz), 3.66 - 3.81 (4 H, m), 4.76 (1 H, s), 7.17 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43 (1 H, dd, $J=1.3, 8.3$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=1.3$ Hz)。

[0547] 参考例85 1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン

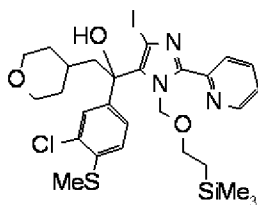
[0548] [化136]



[0549] [3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル](モルホリン-4-イル)アセトニトリル (2. 70 g) のN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて水素化ナトリウム(60%、油性、420mg)を加え、0℃にて10分間撹拌した。反応溶液に4-(ヨードメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン (2. 37g) のN, N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液を加え、0℃で30分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~70:30、容積比)で精製して、黄色油状物を得た。得られた油状物および80%酢酸水溶液(100mL)の混合物を100℃で8時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(2. 20g、収率81%)を黄色結晶として得た。MS:285(MH⁺)。

[0550] 参考例86 1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(4-ヨード-2-(ピリジン-2-イル)-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール

[0551] [化137]

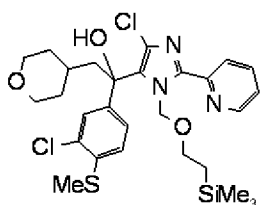


[0552] 2-(4,5-ジヨード-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(1. 53g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて臭化エチルマグネシウムの3. 0Mジエチルエーテル溶液(1. 01mL)を加え、

反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて30分間攪拌した。反応溶液に0℃にて1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(691mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液を滴下し、反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(0.521g、収率31%)を無色油状物として得た。MS:686(MH⁺)。

[0553] 参考例87 1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(4-クロロ-2-ピリジン-2-イル-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール

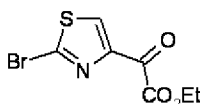
[0554] [化138]



[0555] 参考例86と同様にして、2-(4-クロロ-5-ヨード-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン(2.35g)及び1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノン(1.28g)から、題記化合物(1.47g、収率55%)を無色アモルファス固体として得た。MS:594(MH⁺)。

[0556] 参考例88 (2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル

[0557] [化139]

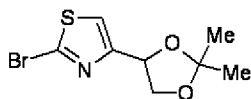


[0558] (2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)酢酸エチル(8.33g)、臭化銅(II)(9.80g)およびアセトニトリル(60mL)の混合物に0℃で亜硝酸tert-ブチル(7.16g)を1時間かけて加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:6、容積比

)溶出部から、題記化合物(7.17g、収率65%)を黄色油状物として得た。MS:266 (MH⁺)。

[0559] 参考例89 2-ブロモ-4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール

[0560] [化140]

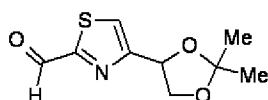


[0561] (2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキソ)酢酸エチル(7.17g)のエタノール(50 mL)溶液に0°Cで水素化ホウ素ナトリウム(2.28g)をゆっくり加えた後、0°Cで1時間、次いで室温で2時間攪拌した。反応混合物にクエン酸(11.6g)の水(30mL)溶液をゆっくり加えた。水素ガスの発生が終了した後、無機塩をろ別し、ろ液を酢酸エチルで5回抽出した。酢酸エチル層を集め、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、無色油状物(6.55g)を得た。得られた油状物(6.55g)、2,2-ジメトキシプロパン(5.64g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.26g)およびアセトン(80mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:6、容積比)溶出部から、題記化合物(6.10g、収率85%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (3 H, s), 1.52 (3 H, s), 3.99 (1 H, dd, J=6.3, 8.4 Hz), 4.37 (1 H, dd, J=6.6, 8.4 Hz), 5.20 (1 H, ddd, J=0.9, 6.3, 6.6 Hz), 7.23 (1 H, d, J=0.9 Hz)。

[0562] 参考例90 4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

[0563] [化141]



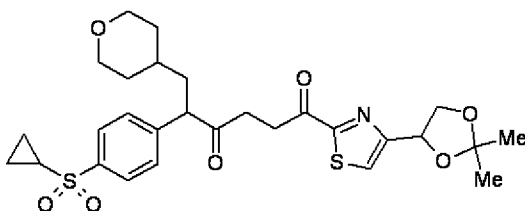
[0564] 2-ブロモ-4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール(3.00g)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(7.8mL)を-70°Cで、ゆっくり加えた。反応混合物を-70°Cで1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(2.50g)を加えた。反応混合物を室温まで昇

温させ、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:5、容積比)溶出部から、題記化合物(1.03g、収率42%)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (3 H, s), 1.53 (3 H, s), 4.05 (1 H, dd, $J=6.6, 8.4$ Hz), 4.44 (1 H, dd, $J=6.6, 8.4$ Hz), 5.33 (1 H, t, $J=6.6$ Hz), 7.72 (1 H, d, $J=1.1$ Hz), 9.94 (1 H, t, $J=1.1$ Hz)。

[0565] 参考例91 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

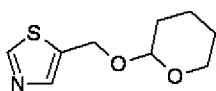
[0566] [化142]



[0567] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.50g)、4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.37g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(43mg)、トリエチルアミン(0.09mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.47g、収率60%)を黄色油状物として得た。MS: 562(MH^+)。

[0568] 参考例92 5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール

[0569] [化143]



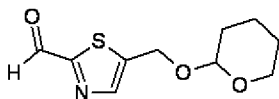
[0570] 2-クロロ-5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール(10.4g)、10%パラジウム炭素(50%含水、2.0g)、炭酸カリウム(6.2g)およびメタノール

(10mL)の混合物を水素雰囲気下(5気圧)、60℃で10時間攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を濃縮し、残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(6.97g、収率79%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 – 1.90 (6 H, m), 3.52 – 3.60 (1 H, m), 3.84 – 3.93 (1 H, m), 4.72 (1 H, t, J=3.3 Hz), 4.77 (1 H, d, J=12.6 Hz), 4.94 (1 H, dd, J=0.9, 12.6 Hz), 7.80 (1 H, d, J=0.9 Hz), 8.78 (1 H, s)。

[0571] 参考例93 5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

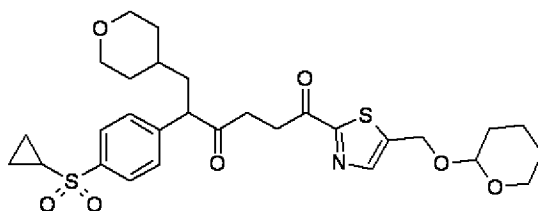
[0572] [化144]



[0573] 5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール(7.44g)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(25.6mL)を-70℃でゆっくり加えた。反応混合物を-70℃で30分間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(8.0g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:4、容積比)溶出部から、題記化合物(6.91g、収率82%)を黄色油状物として得た。MS:228(MH⁺)。

[0574] 参考例94 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン

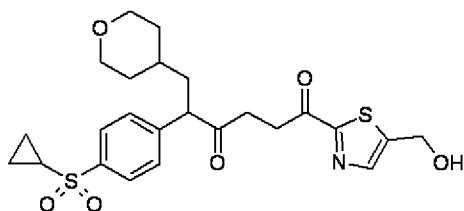
[0575] [化145]



[0576] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.84g)、5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(1.32g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(0.14g)、トリエチルアミン(0.32mL)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(10mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.43g、収率80%)を黄色油状物として得た。MS:576(MH⁺)。

[0577] 参考例95 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

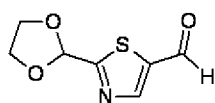
[0578] [化146]



[0579] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-[5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン(3.35g)、1M塩酸(6mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(1.83g、収率73%)を無色油状物として得た。MS:492(MH⁺)。

[0580] 参考例96 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド

[0581] [化147]

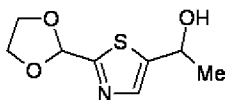


[0582] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール(10.00g)のテトラヒドロフラン(150mL)溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(44mL)を-70°Cでゆっくり加えた。反応混合物を-70°Cで1時間攪拌した後、N,N-ジメチルホ

ルムアミド(14g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(6.64g、収率56%)を無色油状物として得た。MS:186(MH^+)。

[0583] 参考例97 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

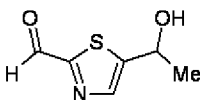
[0584] [化148]



[0585] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド(2.25g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に窒素雰囲気下、メチルリチウムの1.13Mジエチルエーテル溶液(12.0mL)を0°Cでゆっくり加えた。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(1.96g、収率80%)を無色油状物として得た。MS:202(MH^+)。

[0586] 参考例98 5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

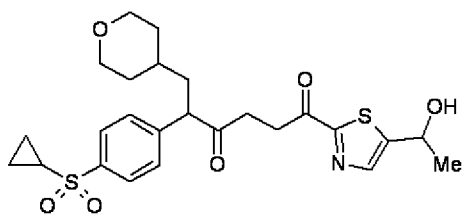
[0587] [化149]



[0588] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(1.96g)、1M塩酸(8mL)およびアセトン(20mL)の混合物を加熱還流下、3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.60g、収率39%)を無色油状物として得た。MS:158(MH^+)。

[0589] 参考例99 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

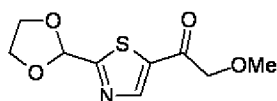
[0590] [化150]



[0591] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.00g)、5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.47g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(77mg)、トリエチルアミン(0.16mL)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.36g、収率94%)を無色油状物として得た。MS:506(MH⁺)。

[0592] 参考例100 1-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メトキシエタノン

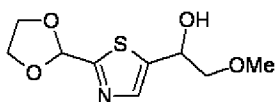
[0593] [化151]



[0594] 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,3-チアゾール(2.20g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(9.6mL)を-70℃でゆっくり加えた。反応混合物を-70℃で1時間攪拌した後、メトキシ酢酸メチル(2.91g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.00g、収率62%)を黄色結晶として得た。融点65-66℃。

[0595] 参考例101 1-[2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メトキシエタノール

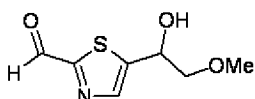
[0596] [化152]



[0597] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メトキシエタノン(2.0 g)のテトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.18g)をゆつくり加えた後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(1.84g、収率91%)を無色油状物として得た。MS:232(MH⁺)。

[0598] 参考例102 5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

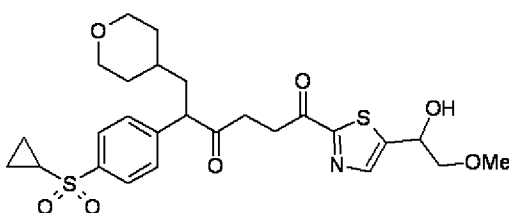
[0599] [化153]



[0600] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メトキシエタノール(1.84g)、1M塩酸(8mL)およびアセトン(20mL)の混合物を加熱還流下、3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.04g、収率70%)を無色油状物として得た。MS:188(MH⁺)。

[0601] 参考例103 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0602] [化154]

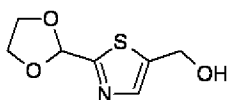


[0603] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペン

タ-1-エン-3-オン(1.00g)、5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.56g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(77mg)、トリエチルアミン(0.16mL)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.46g、収率95%)を無色油状物として得た。MS:536(MH⁺)。

[0604] 参考例104 [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール

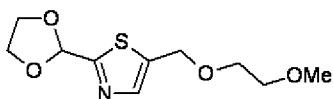
[0605] [化155]



[0606] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド(7.00g)のメタノール(30mL)溶液に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.53g)をゆっくり加えた後、0℃で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(6.59g、収率93%)を無色油状物として得た。MS:188(MH⁺)。

[0607] 参考例105 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール

[0608] [化156]

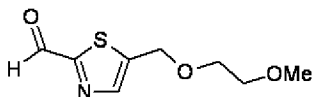


[0609] [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(1.02g)、1-ブロモ-2-メトキシエタン(1.14g)、テトラヒドロフラン(6mL)およびN,N-ジメチルアセトアミド(6mL)の混合物に0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、0.28g)をゆっくり加えた。反応混合物を室温で、終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留

物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:3、容積比)溶出部から、題記化合物(0.40g、収率29%)を無色油状物として得た。MS:246(MH⁺)。

[0610] 参考例106 5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

[0611] [化157]

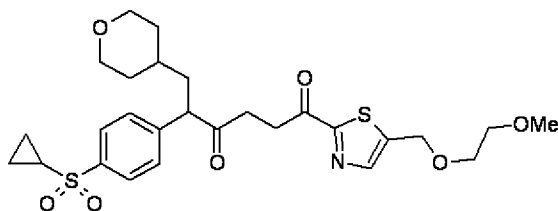


[0612] 2-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール(0.40g)、1M塩酸(2mL)およびアセトン(10mL)の混合物を加熱還流下、4時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.26g、収率81%)を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (3 H, s), 3.55 - 3.60 (2 H, m), 3.67 - 3.71 (2 H, m), 4.84 (2 H, d, J=0.6 Hz), 7.97 (1 H, s), 9.93 (1 H, s)。

[0613] 参考例107 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-{5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0614] [化158]

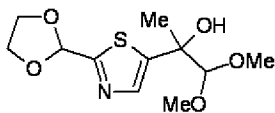


[0615] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.43g)、5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.26g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(32mg)、トリエチルアミン(0.07mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(4mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサ

ン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.52g、収率79%)を無色油状物として得た。MS:550(MH⁺)。

[0616] 参考例108 2-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-1,1-ジメトキシプロパン-2-オール

[0617] [化159]



[0618] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール(1.00g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(4.5mL)を-70℃でゆっくり加えた。反応混合物を-70℃で30分間攪拌した後、1,1-ジメトキシプロパン-2-オン(1.50g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.58g、収率90%)を黄色油状物として得た。MS:276(MH⁺)。

[0619] 参考例109 5-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメトキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

[0620] [化160]

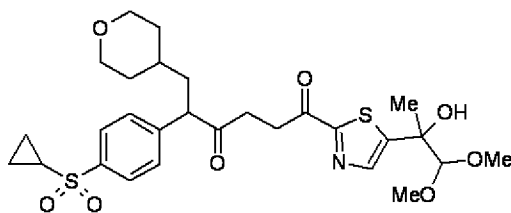


[0621] 2-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-1,1-ジメトキシプロパン-2-オール(1.58g)、1M塩酸(5mL)およびアセトン(15mL)の混合物を60℃で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.94g、収率71%)を無色結晶として得た。融点98-99℃。

[0622] 参考例110 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメトキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)

ヘキサン-1,4-ジオン

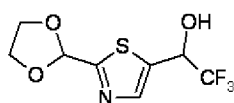
[0623] [化161]



[0624] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (1.00g)、5-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメトキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (0.73g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (77mg)、トリエチルアミン (0.16mL)、テトラヒドロフラン (8mL) およびエタノール (8mL) の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (1.14g、収率69%) を無色油状物として得た。MS: 580 (MH⁺)。

[0625] 参考例111 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノール

[0626] [化162]

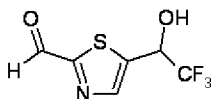


[0627] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール (2.00g) のテトラヒドロフラン (50mL) 溶液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液 (8.7mL) を-70℃でゆっくり加えた。反応混合物を-70℃で30分間攪拌した後、トリフルオロ酢酸エチル (5.4g) を加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物をメタノール (30mL) に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム (0.27g) を少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (2.5

6g、収率79%)を黄色油状物として得た。MS:256(MH⁺)。

[0628] 参考例112 5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

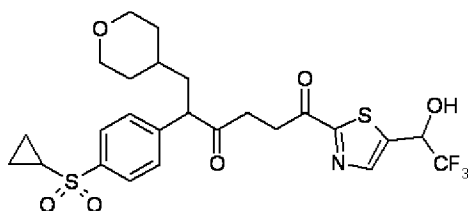
[0629] [化163]



[0630] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2,2,2-トリフルオロエタノール(2.56g)、1M塩酸(10mL)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を加熱還流下、6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.69g、収率80%)を無色結晶として得た。融点64-66°C。

[0631] 参考例113 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン

[0632] [化164]

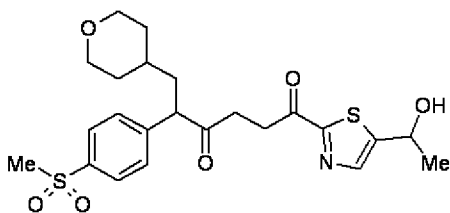


[0633] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.30g)、5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.20g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(23mg)、トリエチルアミン(0.05mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(2mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.45g、収率90%)を無色油状物として得た。MS:560(MH⁺)。

[0634] 参考例114 1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスル

ホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

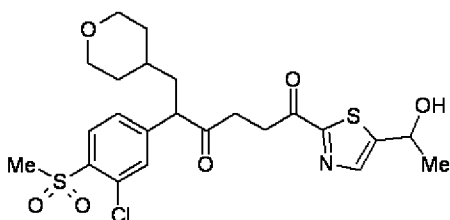
[0635] [化165]



[0636] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.50g)、5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.28g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(43mg)、トリエチルアミン(0.09mL)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.57g、収率75%)を無色油状物として得た。MS:480(MH⁺)。

[0637] 参考例115 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0638] [化166]



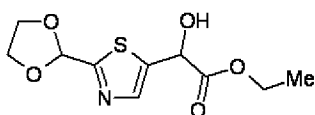
[0639] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.56g)、5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.30g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(43mg)、トリエチルアミン(0.09mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(4mL)の混合物を加熱還流下、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.66g、収率81%)を淡黄色油状物として得た。MS:514(MH

⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 – 1.38 (3 H, m), 1.50 – 1.72 (6 H, m), 1.98 – 2.10 (1 H, m), 2.64 (1 H, t, J=5.0 Hz), 2.73 – 2.99 (2 H, m), 3.20 – 3.50 (7 H, m), 3.86 – 4.02 (3 H, m), 5.16 – 5.25 (1 H, m), 7.34 (1 H, td, J=1.5, 8.1 Hz), 7.44 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.78 (1 H, dd, J=0.9, 2.7 Hz), 8.08 (1 H, dd, 1.5, 8.1 Hz)。

[0640] 参考例116 [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル](ヒドロキシ)酢酸エチル

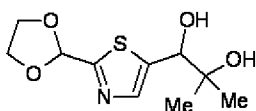
[0641] [化167]



[0642] 水素化ホウ素ナトリウム(6.18g)およびDL-酒石酸(24.5g)のテトラヒドロフラン(250mL)懸濁液を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル](オキソ)酢酸エチル(10.49g)を加えた後、室温で2日間攪拌した。反応混合物を氷(100g)にゆっくり注ぎ込んだ後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(8.43g、収率80%)を無色油状物として得た。MS:260(MH⁺)。

[0643] 参考例117 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

[0644] [化168]

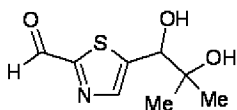


[0645] [2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル](ヒドロキシ)酢酸エチル(1.37g)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液に臭化メチルマグネシウムの3Mジエチルエーテル溶液(7.0mL)を0℃でゆっくり加えた。反応混合物を室温で、1時間攪拌した後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.33g、収率25%)を無色結晶として得た。融点130–131°C。

[0646] 参考例118 5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

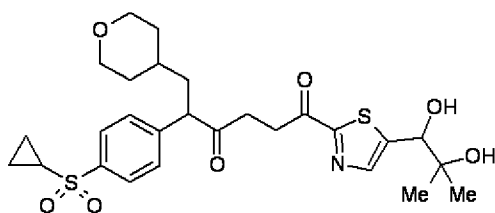
[0647] [化169]



[0648] 1-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール(0.33g)、1M塩酸(1mL)、水(2mL)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物を60°Cで6時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.21g、収率77%)を黄色油状物として得た。MS:202(MH⁺)。

[0649] 参考例119 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン

[0650] [化170]

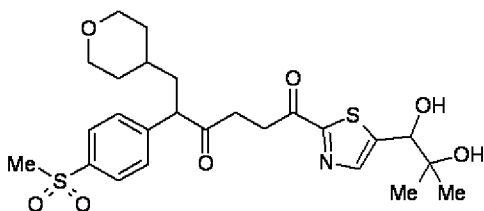


[0651] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.35g)、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.21g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(27mg)、トリエチルアミン(0.06mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(4mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.52g、収率95%)を無色油状物として得た。MS:550(MH

⁺)。

[0652] 参考例120 1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

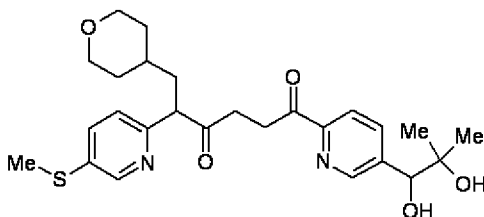
[0653] [化171]



[0654] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.50g)、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(0.32g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(43mg)、トリエチルアミン(0.09mL)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランで溶出した後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.51g、収率61%)を無色油状物として得た。MS: 524(MH⁺)。

[0655] 参考例121 1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0656] [化172]

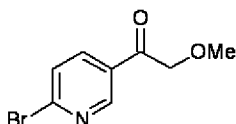


[0657] 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.50g)、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド(0.32g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール

-3-イウム クロリド(43mg)、トリエチルアミン(0.09mL)、テトラヒドロフラン(6mL)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.51g、収率61%)を無色油状物として得た。MS:524(MH⁺)。

[0658] 参考例122 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシエタノン

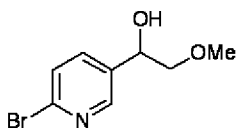
[0659] [化173]



[0660] 2,5-ジブロモピリジン(50.0g)のジエチルエーテル(1L)懸濁液に窒素雰囲気下、n-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(140mL)を-70℃で20分かけて加えた。反応混合物を-70℃で30分間攪拌した後、メトキシ酢酸メチル(44.0g)を、-70~-45℃で15分かけて加えた。反応混合物を室温まで昇温させ、2M塩酸(110mL)を加え、ジエチルエーテル層を分液した。水層を酢酸エチルで抽出し、ジエチルエーテル層と合わせ、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物に冷エーテルを加え、生じた結晶をろ取、冷エーテルで洗浄後、乾燥し、題記化合物(15.85g、収率33%)を無色結晶として得た。融点110-112℃。

[0661] 参考例123 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシエタノール

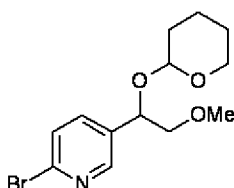
[0662] [化174]



[0663] 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシエタノン(15.85g)、テトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(15mL)の混合物に室温で水素化ホウ素ナトリウム(0.97g)をゆっくり加えた後、室温で30分間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(15.26g、収率96%)を黄色油状物として得た。MS:234(MH⁺)。

[0664] 参考例124 2-ブロモ-5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン

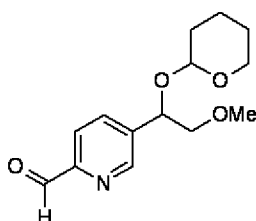
[0665] [化175]



[0666] 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-メトキシエタノール(15.26g)、p-トルエンスルホン酸1水和物(0.63g)およびテトラヒドロフラン(65mL)の混合物に3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(7.76g)を室温で、30分かけて加えた後、2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:3、容積比)溶出部から、題記化合物(19.66g、収率94%)を無色油状物として得た。MS:318(MH^+)。

[0667] 参考例125 5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-カルバルデヒド

[0668] [化176]

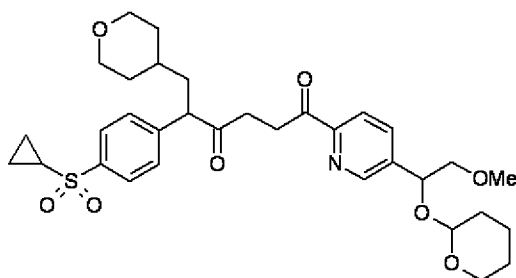


[0669] -20°C に冷却したテトラヒドロフラン(250mL)に塩化ブチルマグネシウムの2Mテトラヒドロフラン溶液(11.2mL)およびn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(28.0mL)を順次、加えた。反応混合物を -20°C で10分間攪拌した後、2-ブロモ-5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン(17.66g)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液を $-20\sim-10^\circ\text{C}$ で20分かけて加えた。反応混合物を -10°C で30分間攪拌した後、N,N-ジメチルホルムアミド(8.2g)を加えた。反応混合物を室温まで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(9.48g、収率64%)を黄色油状物として得た。MS:266(MH^+)。

[0670] 参考例126 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

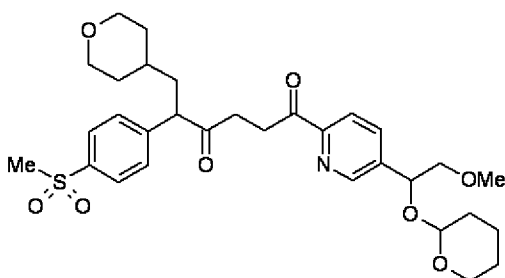
[0671] [化177]



[0672] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.50g)、5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.42g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(38mg)、トリエチルアミン(0.1mL)、テトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(5mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.70g、収率79%)を淡黄色油状物として得た。MS:614(MH^+)。

[0673] 参考例127 1-[5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

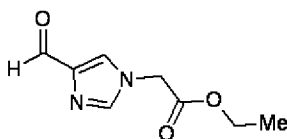
[0674] [化178]



[0675] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.07g)、5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-カルバルデヒド(0.97g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(90mg)、トリエチルアミン(0.23mL)、テトラヒドロフラン(8mL)およびエタノール(8mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.05g、収率54%)を黄色油状物として得た。MS:588(MH⁺)。

[0676] 参考例128 (4-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸エチル

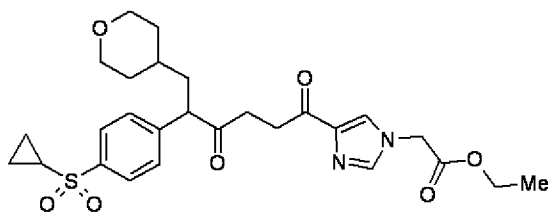
[0677] [化179]



[0678] 水素化ナトリウム(60%、油性、1.40g)のテトラヒドロフラン(80mL)懸濁液に1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド(3.00g)を室温で、ゆっくり加えた。反応混合物を水素ガスの発生が終了するまで、室温で攪拌した後、ブromo酢酸エチル(4.5mL)を30分かけて加えた。反応混合物を室温で、終夜攪拌した後、エタノール(5mL)を加えた。不溶物をろ別し、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(5:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.94g、収率69%)を黄色油状物として得た。MS:183(MH⁺)。

[0679] 参考例129 (4-[5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-4-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノイル]-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸エチル

[0680] [化180]

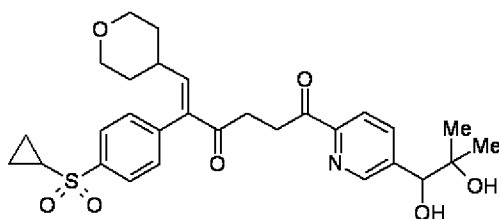


[0681] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.77g)、(4-ホルミル-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸エチル(0.

45g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(60mg)、トリエチルアミン(0.12mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(4mL)の混合物を加熱還流下、1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.90g、収率77%)を黄色油状物として得た。MS:531(MH⁺)。

[0682] 参考例130 (5E)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-5-エン-1,4-ジオン

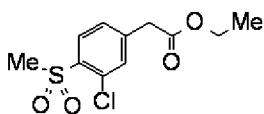
[0683] [化181]



[0684] (1E)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1,4-ジエン-3-オン(4.16g)、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド(2.58g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(0.32g)、トリエチルアミン(0.84mL)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(10mL)の混合物を加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.70g、収率79%)を黄色結晶として得た。融点102-104℃。

[0685] 参考例131 [3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]酢酸エチル

[0686] [化182]



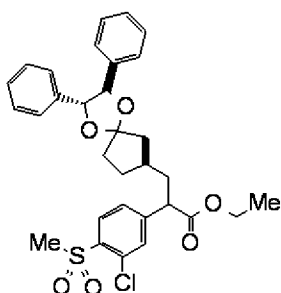
[0687] [3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]酢酸(35.5g)のエタノール(410mL)溶液に、氷冷下にて塩化チオニル(23.9mL)を加え、室温まで昇温させた後、室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残留物の酢酸エチル(330mL)溶液に、氷冷下にてm-クロロ安息香酸(74.0g)を加え、0°Cにて30分、室温にて1時間攪拌した。反応溶液に氷冷下にてm-クロロ安息香酸(74.0g)を追加し、室温にて2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及び1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~50:50、容積比)で精製して、題記化合物(40.0g、収率88%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 3.26 (3 H, s), 3.68 (2 H, s), 4.19 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.39 (1 H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8.1$ Hz)。

[0688] 参考例132 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸エチル

[0689] [化183]



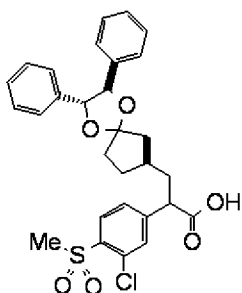
[0690] 参考例18と同様にして、[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]酢酸エチル(14.1g)及び(2R,3R,7S)-7-(ヨードメチル)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナン(23.6g)から、題記化合物(19.1g、66%)を無色油状物として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 - 1.29 (3 H, m), 1.43 - 1.59 (1 H, m), 1.68 - 1.80 (1 H, m), 1.83 - 2.10 (4 H, m), 2.13 - 2.39 (3 H, m), 3.26 (3 H, s), 3.67 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 4.04 - 4.25 (2 H, m), 4.61 - 4.74 (2 H, m), 7.14 - 7.24 (4 H, m), 7.27 - 7.37 (6 H, m), 7.40 - 7.46 (1 H, m), 7.53 - 7.57 (1 H, m), 8.06 - 8.14 (1 H, m)。

[0691] 参考例133 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェ

ニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸

[0692] [化184]

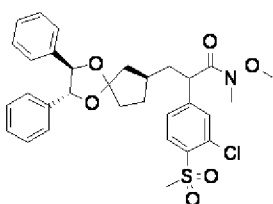


[0693] 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸エチルのテトラヒドロフラン(200mL)及びメタノール(100mL)混合溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(50mL)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物に10%クエン酸水溶液を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~70:30、容積比)で精製して、題記化合物(17.6 g、収率97%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39 – 1.58 (1 H, m), 1.66 – 1.82 (1 H, m), 1.85 – 2.11 (4 H, m), 2.15 – 2.39 (4 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.71 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 4.63 – 4.73 (2 H, m), 7.14 – 7.23 (4 H, m), 7.27 – 7.35 (6 H, m), 7.40 – 7.48 (1 H, m), 7.53 – 7.58 (1 H, m), 8.07 – 8.15 (1 H, m)。

[0694] 参考例134 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド

[0695] [化185]



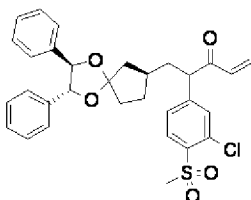
[0696] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(936mg)のアセトニトリル(40mL)溶液にトリエチルアミン(3.35mL)を加えて中和した後に、2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]プロパン酸(4

. 33g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.30g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(612mg)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.05g、収率69%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 – 2.42 (9 H, m), 3.18 (3 H, d, $J=2.7$ Hz), 3.25 (3 H, s), 3.61 (3 H, d, $J=4.2$ Hz), 4.12 – 4.22 (1 H, m), 4.69 (2 H, s), 7.15 – 7.24 (4 H, m), 7.28 – 7.36 (6 H, m), 7.41 – 7.48 (1 H, m), 7.59 (1 H, dd, $J=1.5, 4.5$ Hz), 8.08 (1 H, dd, $J=4.5, 8.0$ Hz)。

[0697] 参考例135 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン

[0698] [化186]



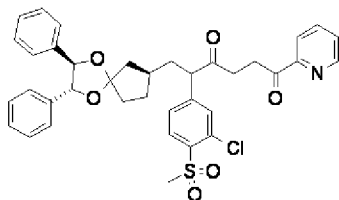
[0699] 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-N-メトキシ-N-メチルプロパンアミド(3.05g)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液を0°Cまで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、22.1mL)を滴下した。反応混合物を室温下で4時間攪拌した後に、1M塩酸に空け30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.58g、収率90%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 – 2.38 (9 H, m), 3.26 (3 H, s), 4.03 – 4.09 (1 H, m), 4.62 – 4.73 (2 H, m), 5.77 – 5.85 (1 H, m), 6.25 – 6.44 (2 H, m), 7.15 – 7.23 (4 H, m), 7.27 – 7.40 (7 H, m), 7.47 (1 H, dd, $J=1.6, 5.9$ Hz), 8.10 (1 H, dd, $J=4.7, 8$

.1 Hz)。

[0700] 参考例136 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-(ピリジン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0701] [化187]

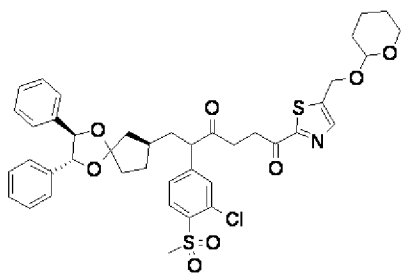


[0702] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(882mg)のエタノール(5mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(183 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(47.5mg)、トリエチルアミン(96 μ L)を加え、加熱還流下1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(698mg、収率66%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 – 1.53 (1 H, m), 1.69 – 1.80 (1 H, m), 1.84 – 2.09 (4 H, m), 2.13 – 2.41 (3 H, m), 2.69 – 2.84 (1 H, m), 2.86 – 3.02 (1 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.36 – 3.63 (2 H, m), 3.96 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 4.63 – 4.74 (2 H, m), 7.17 – 7.24 (4 H, m), 7.28 – 7.53 (9 H, m), 7.76 – 7.85 (1 H, m), 7.93 – 8.01 (1 H, m), 8.12 (1 H, dd, $J=5.1, 8.1$ Hz), 8.63 – 8.70 (1 H, m)。

[0703] 参考例137 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン

[0704] [化188]

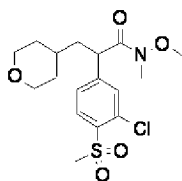


[0705] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジ
オキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(525mg)のエタノール(3mL)
溶液に5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバ
ルデヒド(259mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-
3-イウム クロリド(28.3mg)、トリエチルアミン(57 μ L)を加え、加熱還流下1.5時間
攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し
た。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物
(416mg、収率56%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 – 2.40 (15 H, m), 2.71 – 2.84 (1 H, m), 2.88 – 3
.02 (1 H, m), 3.20 – 3.61 (6 H, m), 3.79 – 3.96 (2 H, m), 4.62 – 4.80 (4 H, m), 4.90
– 4.98 (1 H, m), 7.12 – 7.43 (11 H, m), 7.49 (1 H, dd, $J=1.4, 6.5$ Hz), 7.84 (1 H, s)
, 8.12 (1 H, dd, $J=5.1, 8.1$ Hz)。

[0706] 参考例138 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

[0707] [化189]



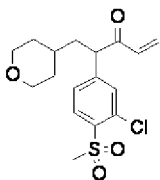
[0708] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(2.75g)のアセトニトリル(120mL)溶液にトリエチル
アミン(9.83mL)を加えて中和した後に、2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]
-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(8.16g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロ
ピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(6.77g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(5

41mg)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(8.64g、収率94%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 – 1.72 (7 H, m), 2.02 – 2.15 (1 H, m), 3.18 (3 H, s), 3.23 – 3.39 (5 H, m), 3.60 (3 H, s), 3.88 – 3.99 (2 H, m), 4.23 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 7.42 (1 H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz), 7.56 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 8.09 (1 H, d, $J=8.3$ Hz)。

[0709] 参考例139 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0710] [化190]

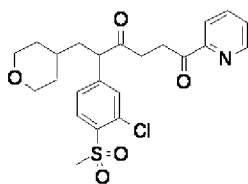


[0711] 2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(8.64g)のテトラヒドロフラン(90mL)溶液を 0°C まで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、88.8mL)を滴下した。反応混合物を室温下で3時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(7.15g、収率90%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 – 1.75 (6 H, m), 2.00 – 2.15 (1 H, m), 3.23 – 3.36 (5 H, m), 3.87 – 3.99 (1 H, m), 4.06 – 4.18 (1 H, m), 5.83 (1 H, dd, $J=3.1, 8.4$ Hz), 6.26 – 6.45 (2 H, m), 7.34 (1 H, dd, $J=1.7, 8.1$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8.1$ Hz)。

[0712] 参考例140 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0713] [化191]

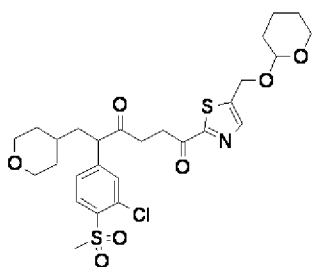


[0714] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.03g)のエタノール(10mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(329 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(85.5mg)、トリエチルアミン(173 μ L)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.13g、収率84%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 – 1.45 (3 H, m), 1.53 – 1.75 (3 H, m), 2.01 – 2.16 (1 H, m), 2.68 – 2.82 (1 H, m), 2.86 – 3.01 (1 H, m), 3.24 – 3.65 (7 H, m), 3.90 – 3.98 (1 H, m), 4.03 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 7.35 – 7.41 (1 H, m), 7.45 – 7.52 (2 H, m), 7.78 – 7.88 (1 H, m), 7.99 (1 H, dd, $J=0.9, 7.9$ Hz), 8.12 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.64 – 8.70 (1 H, m)。

[0715] 参考例141 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン

[0716] [化192]



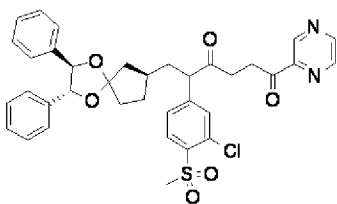
[0717] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(526mg)のエタノール(6mL)溶液に5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-

-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(402mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(43.7mg)、トリエチルアミン(88 μ L)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(366mg、収率43%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 – 1.42 (3 H, m), 1.48 – 1.90 (9 H, m), 1.97 – 2.12 (1 H, m), 2.68 – 2.83 (1 H, m), 2.86 – 3.00 (1 H, m), 3.25 – 3.62 (8 H, m), 3.79 – 4.03 (4 H, m), 4.70 – 4.80 (2 H, m), 4.92 – 4.99 (1 H, m), 7.36 (1 H, dd, $J=1.7$, 8.3 Hz), 7.46 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 7.85 (1 H, s), 8.12 (1 H, d, $J=8.1$ Hz)。

[0718] 参考例142 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-(ピラジン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0719] [化193]



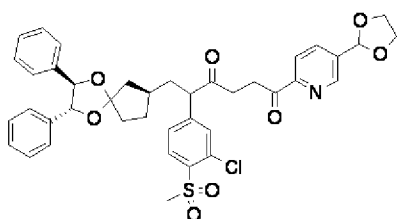
[0720] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(539mg)のエタノール(5mL)溶液にピラジン-2-カルバルデヒド(126mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(29.0mg)、トリエチルアミン(59 μ L)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(284mg、収率44%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 – 2.43 (9 H, m), 2.72 – 2.86 (1 H, m), 2.89 – 3.

06 (1 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.32 - 3.57 (2 H, m), 3.90 - 3.99 (1 H, m), 4.62 - 4.77 (2 H, m), 7.12 - 7.35 (10 H, m), 7.37 - 7.44 (1 H, m), 7.48 - 7.53 (1 H, m), 8.09 - 8.17 (1 H, m), 8.63 (1 H, d, J=0.9 Hz), 8.75 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.14 - 9.21 (1 H, m)。

[0721] 参考例143 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ヘキサン-1,4-ジオン

[0722] [化194]

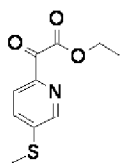


[0723] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(624mg)のエタノール(5mL)溶液に5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(244mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(33.7mg)、トリエチルアミン(68 μ L)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(Mg SO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(276mg、収率33%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 - 2.42 (9 H, m), 2.69 - 2.84 (1 H, m), 2.87 - 3.01 (1 H, m), 3.27 (3 H, s), 3.36 - 3.62 (2 H, m), 3.90 - 4.00 (1 H, m), 4.03 - 4.18 (4 H, m), 4.63 - 4.74 (2 H, m), 5.91 (1 H, s), 7.16 - 7.23 (4 H, m), 7.28 - 7.43 (7 H, m), 7.48 - 7.53 (1 H, m), 7.87 - 7.92 (1 H, m), 7.95 - 8.01 (1 H, m), 8.09 - 8.15 (1 H, m), 8.74 (1 H, s)。

[0724] 参考例144 [5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル](オキソ)酢酸エチル

[0725] [化195]

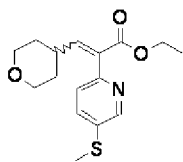


[0726] n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、10.6mL)のトルエン(10mL)溶液を−45℃に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液に塩化n-ブチルマグネシウム(2.0Mテトラヒドロフラン溶液、4.22mL)を滴下し、0℃にて30分撹拌した。反応混合物に2-ブロモ-5-(メチルスルファニル)ピリジン(4.30g)のトルエン(40mL)溶液を滴下し、−20℃にて2.5時間撹拌した。反応混合物にシュウ酸ジエチル(4.29mL)を加え、室温にて24時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(2.05g、収率43%)を黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 2.58 (3 H, s), 4.47 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.64 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.97 – 8.03 (1 H, m), 8.54 (1 H, d, $J=2.3$ Hz)。

[0727] 参考例145 2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペン酸エチル

[0728] [化196]



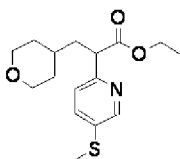
[0729] ヨウ化トリフェニル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)ホスホニウム(5.11g)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド(1.1Mテトラヒドロフラン溶液、9.1mL)を加え、15℃にて2時間撹拌した。反応混合物に[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル](オキソ)酢酸エチル(2.05g)の無水テトラヒドロフラン(20mL)溶液を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(2.41g、収率86%)を黄色アモルファス晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 – 1.78 (11 H, m), 1.95 – 2.15 (2 H, m), 3.21 – 3.38 (2 H, m), 3.78 – 3.94 (2 H, m), 4.14 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.52 (1 H, dd, $J=2.5, 8.4$ Hz), 8.44 (1 H, d, $J=2.4$ Hz)。

[0730] 参考例146 2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル

[0731] [化197]

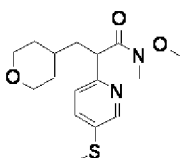


[0732] 2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2-プロペン酸エチル(2.41g)のメタノール(20mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(890mg)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.44g、収率59%)を黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.11 – 1.51 (6 H, m), 1.53 – 1.72 (2 H, m), 1.77 – 1.92 (1 H, m), 2.00 – 2.13 (1 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.21 – 3.39 (2 H, m), 3.85 – 3.98 (3 H, m), 4.07 – 4.25 (2 H, m), 7.20 – 7.31 (1 H, m), 7.54 (1 H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 8.44 (1 H, s)。

[0733] 参考例147 N-メトキシ-N-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

[0734] [化198]

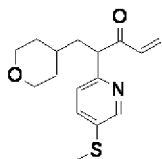


[0735] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(1.48g)のトルエン(15mL)溶液を0°Cまで冷却した後に、トリメチルアルミニウム(1.4Mヘキサン溶液、10.9mL)を滴下した。反応混合物を室温下で1.5時間攪拌した後に、2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル(1.57g)のトルエン(15mL)溶液を滴下した。反応混合物を室温下で6時間攪拌した後に、飽和重曹水および飽和ロシエル塩水溶液を加え1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(404mg、収率25%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 – 1.52 (3 H, m), 1.55 – 1.81 (3 H, m), 2.00 – 2.13 (1 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.25 – 3.38 (2 H, m), 3.58 (3 H, s), 3.92 (2 H, dd, J=2.6, 11.9 Hz), 4.36 – 4.51 (1 H, m), 7.34 (1 H, dd, J=0.8, 8.3 Hz), 7.54 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 8.41 (1 H, d, J=1.9 Hz)。

[0736] 参考例148 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0737] [化199]



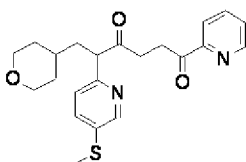
[0738] N-メトキシ-N-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(404mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を0°Cまで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、5.0mL)を滴下した。反応混合物を室温下で2時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(168mg、収率46%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 – 1.88 (6 H, m), 2.06 (1 H, td, J=7.0, 13.9 Hz),

2.50 (3 H, s), 3.21 – 3.35 (2 H, m), 3.83 – 3.99 (2 H, m), 4.29 (1 H, t, J=7.5 Hz), 5.74 (1 H, dd, J=2.4, 9.3 Hz), 6.29 – 6.48 (2 H, m), 7.13 (1 H, dd, J=0.8, 8.3 Hz), 7.52 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 8.44 (1 H, d, J=1.9 Hz)。

[0739] 参考例149 5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン

[0740] [化200]

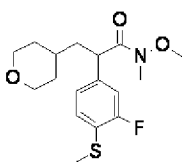


[0741] 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (55.4mg) のエタノール (1mL) 溶液にピリジン-2-カルバルデヒド (21.7 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド (5.6mg)、トリエチルアミン (11.4 μ L) を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (27.7mg、収率37%) を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 – 1.45 (3 H, m), 1.51 – 1.72 (2 H, m), 1.75 – 1.88 (1 H, m), 2.01 – 2.14 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.73 – 2.99 (2 H, m), 3.22 – 3.60 (4 H, m), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.08 – 4.19 (1 H, m), 7.18 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.42 – 7.50 (1 H, m), 7.55 (1 H, dd, J=2.7, 8.3 Hz), 7.76 – 7.86 (1 H, m), 7.98 (1 H, d, J=8.0 Hz), 8.46 (1 H, d, J=1.9 Hz), 8.66 (1 H, d, J=4.2 Hz)。

[0742] 参考例150 2-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

[0743] [化201]

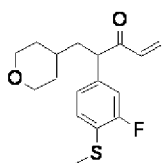


[0744] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(467mg)のアセトニトリル(16mL)溶液にトリエチルアミン(1.82mL)を加えて中和した後に、2-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸(1.30g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(918mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(73.4mg)を氷冷下で加えた。反応混合物は室温まで加温した後に、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.33g、収率89%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 – 1.49 (3 H, m), 1.52 – 1.71 (3 H, m), 1.93 – 2.03 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.16 (3 H, s), 3.25 – 3.38 (2 H, m), 3.54 (3 H, s), 3.88 – 3.97 (2 H, m), 4.05 – 4.20 (1 H, m), 7.00 – 7.10 (2 H, m), 7.20 (1 H, t, $J=8.0$ Hz)。

[0745] 参考例151 4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0746] [化202]



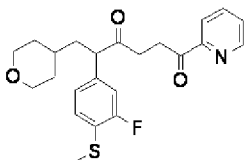
[0747] 2-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチル-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(1.33g)のテトラヒドロフラン(15.6mL)溶液を0℃まで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、15.6mL)を滴下した。反応混合物を室温下で4時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.12g、収率93%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 – 1.73 (6 H, m), 1.94 – 2.06 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.18 – 3.36 (2 H, m), 3.86 – 4.00 (3 H, m), 5.72 (1 H, dd, $J=2.5, 9.3$ Hz), 6.20

- 6.43 (2 H, m), 6.87 - 7.00 (2 H, m), 7.21 (1 H, t, J=8.0 Hz)。

[0748] 参考例152 5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0749] [化203]

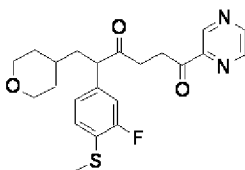


[0750] 4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(225mg)のエタノール(3.6mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(83.2 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(21.6mg)、トリエチルアミン(43.7 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(127mg、収率42%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 - 1.76 (6 H, m), 1.93 - 2.04 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.66 - 2.79 (1 H, m), 2.82 - 2.95 (1 H, m), 3.22 - 3.42 (3 H, m), 3.48 - 3.61 (1 H, m), 3.82 - 3.98 (3 H, m), 6.91 - 7.04 (2 H, m), 7.23 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.41 - 7.51 (1 H, m), 7.77 - 7.86 (1 H, m), 7.94 - 8.03 (1 H, m), 8.63 - 8.69 (1 H, m)。

[0751] 参考例153 5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(ピラジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0752] [化204]



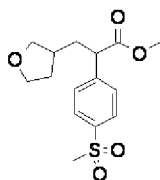
[0753] 4-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(433mg)のエタノール(7mL)溶液にピラジン-2-カルバルデヒド(182mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イ

ウム クロリド(41.5mg)、トリエチルアミン(84.1 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(438mg、収率75%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 – 1.43 (3 H, m), 1.48 – 1.76 (3 H, m), 1.92 – 2.04 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.68 – 2.98 (2 H, m), 3.23 – 3.38 (3 H, m), 3.42 – 3.57 (1 H, m), 3.81 – 3.99 (3 H, m), 6.91 – 7.04 (2 H, m), 7.20 – 7.26 (1 H, m), 8.63 (1 H, dd, $J=1.6, 2.5$ Hz), 8.75 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 9.18 (1 H, d, $J=1.5$ Hz)。

[0754] 参考例154 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸メチル

[0755] [化205]



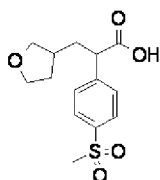
[0756] ジイソプロピルアミン(2.94mL)の無水テトラヒドロフラン(42mL)溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(12.1mL)を滴下し、 -78°C にて30分攪拌した。反応混合物に[4-(メチルスルホニル)フェニル]酢酸メチル(4.00g)の無水テトラヒドロフラン(42mL)及び1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(14mL)混合溶液を加え、 -78°C にて1時間攪拌した。反応混合物に3-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン(4.45g)の1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(4mL)溶液を加え、 -78°C にて30分間攪拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で64時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.61g、収率66%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.43 – 1.65 (1 H, m), 1.82 – 2.29 (4 H, m), 3.05 (3 H

, s), 3.27 – 3.42 (1 H, m), 3.60 – 3.95 (7 H, m), 7.52 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (2 H, d, J=8.3 Hz)。

[0757] 参考例155 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸

[0758] [化206]

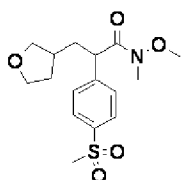


[0759] 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸メチル(3.61g)のメタノール(46mL)混合溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(11.6mL)を加え、50℃で16時間攪拌した。反応混合物に6M塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、題記化合物(3.12g、90%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 – 1.57 (1 H, m), 1.73 – 2.13 (4 H, m), 3.13 – 3.36 (4 H, m), 3.48 – 3.84 (4 H, m), 7.56 – 7.64 (2 H, m), 7.89 (2 H, d, J=8.3 Hz), 12.65 (1 H, s)。

[0760] 参考例156 N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド

[0761] [化207]



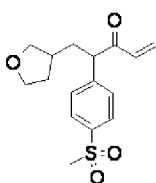
[0762] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(1.22g)のアセトニトリル(40mL)溶液にトリエチルアミン(4.35mL)を加えて中和した後に、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸(3.12g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.40g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(191mg)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.96g、収率83%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 – 2.28 (5 H, m), 3.03 – 4.06 (8 H, m), 5.78 (1 H, dd, $J=3.4, 7.9$ Hz), 6.25 – 6.43 (2 H, m), 7.45 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86 – 7.96 (2 H, m)。

[0763] 参考例157 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0764] [化208]

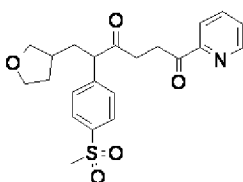


[0765] N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパンアミド(2.96g)のテトラヒドロフラン(34.6mL)溶液を0°Cまで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、34.6mL)を滴下した。反応混合物を室温下で4時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.06g、収率77%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 – 2.28 (5 H, m), 3.03 – 4.06 (8 H, m), 5.78 (1 H, dd, $J=3.4, 7.9$ Hz), 6.25 – 6.43 (2 H, m), 7.45 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.86 – 7.96 (2 H, m)。

[0766] 参考例158 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0767] [化209]

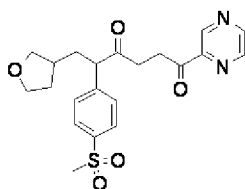


[0768] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(229mg)のエタノール(3.6mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(84.8mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(22.0mg)、トリエチルアミン(44.5 μ L)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(43.5mg、収率14%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.42 – 1.61 (1 H, m), 1.75 – 2.31 (4 H, m), 2.61 – 2.78 (1 H, m), 2.83 – 2.98 (1 H, m), 3.07 (3 H, s), 3.22 – 3.99 (7 H, m), 7.41 – 7.53 (3 H, m), 7.79 – 7.86 (1 H, m), 7.89 – 8.02 (3 H, m), 8.64 – 8.69 (1 H, m)。

[0769] 参考例159 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピラジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0770] [化210]



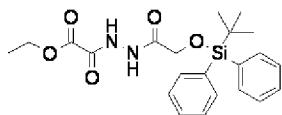
[0771] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロフラン-3-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(523mg)のエタノール(8.5mL)溶液にピラジン-2-カルバルデヒド(220mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(50.5mg)、トリエチルアミン(102 μ L)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(100mg、収率14%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 – 1.61 (1 H, m), 1.78 – 2.29 (4 H, m), 2.67 – 2.81 (1 H, m), 2.88 – 3.00 (1 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.26 – 3.58 (3 H, m), 3.64 – 3.97 (4 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.95 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.64 (1 H, dd, J=1.5, 2.4

Hz), 8.76 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.18 (1 H, d, J=1.3 Hz)。

[0772] 参考例160 2-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)アセチル)ヒドラジノ](オキシ)酢酸エチル

[0773] [化211]

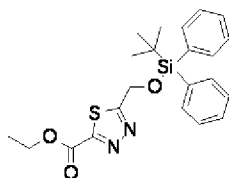


[0774] ヒドラジノ(オキシ)酢酸エチル (3.58g) のアセトニトリル (100mL) 溶液にトリエチルアミン (6.86mL)、[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ酢酸 (7.74g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (5.20g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (415mg) を氷冷下で順次加えた。反応混合物は室温まで加温した後、終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (3.20g、収率30%) を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (9 H, s), 1.41 (3 H, t, J=7.2 Hz), 4.27 (2 H, s), 4.41 (2 H, q, J=7.2 Hz), 7.37 – 7.50 (6 H, m), 7.64 (4 H, dd, J=1.7, 7.8 Hz), 9.25 (1 H, brs), 9.50 (1 H, brs)。

[0775] 参考例161 5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル

[0776] [化212]

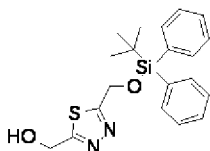


[0777] 2-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)アセチル)ヒドラジノ](オキシ)酢酸エチル (3.20g) のテトラヒドロフラン (30mL) 溶液にローソン試薬 (3.02g) を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (3.05g、収率96%) を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (9 H, s), 1.47 (3 H, t, $J=7.0$ Hz), 4.53 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 5.11 (2 H, s), 7.35 – 7.51 (6 H, m), 7.60 – 7.70 (4 H, m)。

[0778] 参考例162 5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール

[0779] [化213]

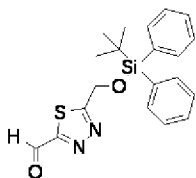


[0780] 5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(998mg)のメタノール(12mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(177 mg)を加え、 0°C で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(738mg、収率82%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 (9 H, s), 5.02 – 5.11 (4 H, m), 7.35 – 7.51 (6 H, m), 7.67 (4 H, dd, $J=1.5, 8.0$ Hz)。

[0781] 参考例163 5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド

[0782] [化214]



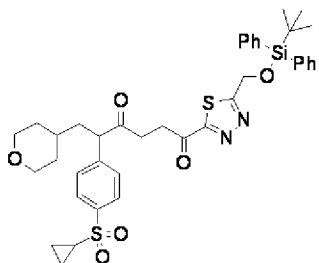
[0783] [5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール(242mg)のトルエン(2mL)溶液に、二酸化マンガン(693mg)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、濾液を濃縮し、題記化合物(171mg)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (9 H, s), 5.13 (2 H, s), 7.36 – 7.51 (6 H, m), 7.6

2 - 7.70 (4 H, m), 10.20 (1 H, s)。

[0784] 参考例164 1-[5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン

[0785] [化215]

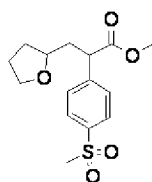


[0786] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(141mg)のエタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)混合溶液に、5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド(171mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアジアゾール-3-イウム クロリド(12.1mg)、トリエチルアミン(24.4 μ L)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(168mg、収率57%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 - 1.73 (18 H, m), 2.01 - 2.14 (1 H, m), 2.42 - 2.55 (1 H, m), 2.71 - 3.03 (2 H, m), 3.19 - 3.61 (4 H, m), 3.88 - 4.06 (3 H, m), 5.09 (2 H, s), 7.36 - 7.52 (8 H, m), 7.63 - 7.70 (4 H, m), 7.86 - 7.94 (2 H, m)。

[0787] 参考例165 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン酸メチル

[0788] [化216]

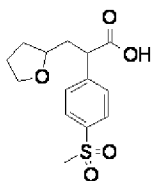


[0789] ジイソプロピルアミン(3.43mL)の無水テトラヒドロフラン(45mL)溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(13.1mL)を滴下し、 -78°C にて30分撹拌した。反応混合物に[4-(メチルスルホニル)フェニル]酢酸メチル(4.00g)の無水テトラヒドロフラン(45mL)及び1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(15mL)混合溶液を加え、 -78°C にて1時間撹拌した。反応混合物に2-(ヨードメチル)テトラヒドロフラン(4.05g)の1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(5mL)溶液を加え、 -78°C にて30分間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温させ、室温で24時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.94g、収率35%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 – 2.46 (7 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.52 – 4.05 (4 H, m), 7.46 – 7.61 (2 H, m), 7.83 – 7.98 (2 H, m)。

[0790] 参考例166 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン酸

[0791] [化217]



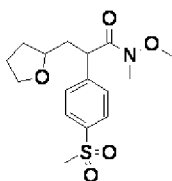
[0792] 2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパン酸メチル(1.94g)のメタノール(25mL)溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液(6.21mL)を加え、 50°C で16時間撹拌した。反応混合物に6M塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮して、題記化合物(1.69g、91%)を無色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.41 – 2.46 (7 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.52 – 4.05 (4 H, m), 7.46 – 7.61 (2 H, m), 7.83 – 7.98 (2 H, m)。

[0793] 参考例167 N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ

フラン-2-イル)プロパンアミド

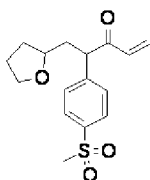
[0794] [化218]



[0795] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(662mg)のアセトニトリル(23mL)溶液にトリエチルアミン(2.34mL)を加えて中和した後に、2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-3-イル)プロパン酸(1.69g)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.30g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(104mg)を氷冷下で加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、酢酸エチルによって希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層は乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(99:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.68g、収率87%)を無色アモルファス固体として得た。
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 – 2.57 (6 H, m), 3.00 – 3.24 (6 H, m), 3.47 – 3.91 (6 H, m), 4.30 – 4.55 (1 H, m), 7.46 – 7.63 (1 H, m), 7.82 – 7.93 (2 H, m)。

[0796] 参考例168 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0797] [化219]

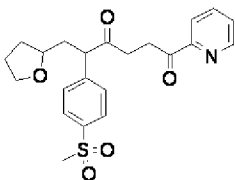


[0798] N-メトキシ-N-メチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロフラン-2-イル)プロパンアミド(1.68g)のテトラヒドロフラン(19.7mL)溶液を0℃まで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、19.7mL)を滴下した。反応混合物を室温下で3時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(930mg

、収率61%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 309(MH⁺)。

[0799] 参考例169 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

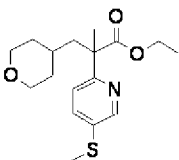
[0800] [化220]



[0801] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロフラン-2-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(930mg)のエタノール(7.5mL)およびテトラヒドロフラン(7.5mL)混合溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(323 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(89.6mg)、トリエチルアミン(181 μ L)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(302mg、収率24%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 416(MH⁺)。

[0802] 参考例170 2-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル

[0803] [化221]



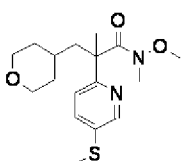
[0804] 2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル(1.18g)の無水テトラヒドロフラン(7.6mL)溶液にリチウムヘキサメチルジシラジド(1.1Mテトラヒドロフラン溶液、4.49mL)を加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(473 μ L)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(1.11g、収率90%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 – 1.78 (11 H, m), 1.95 – 2.15 (2 H, m), 3.21 – 3.38 (2 H, m), 3.78 – 3.94 (2 H, m), 4.14 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.52 (1 H, dd, $J=2.5, 8.4$ Hz), 8.44 (1 H, d, $J=2.4$ Hz)。

[0805] 参考例171 N-メトキシ-N,2-ジメチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド

[0806] [化222]

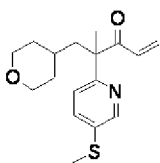


[0807] N-メトキシメタンアミン塩酸塩(1.00g)のトルエン(10mL)溶液を0℃まで冷却した後に、トリメチルアルミニウム(1.4Mヘキサン溶液、7.36mL)を滴下した。反応混合物を室温下で1.5時間攪拌した後に、2-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパン酸エチル(1.11g)のトルエン溶液(10mL)を滴下した。反応混合物を室温下で24時間攪拌した後に、飽和重曹水および飽和ロシエル塩水溶液を加え1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(401mg、収率35%)を白色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18 – 1.69 (8 H, m), 1.91 (1 H, dd, $J=5.1, 14.2$ Hz), 2.24 (1 H, dd, $J=5.9, 14.2$ Hz), 2.50 (3 H, s), 2.79 (3 H, s), 3.12 (3 H, s), 3.24 – 3.39 (2 H, m), 3.78 – 3.91 (2 H, m), 7.18 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55 (1 H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz), 8.47 (1 H, d, $J=2.3$ Hz)。

[0808] 参考例172 4-メチル-4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン

[0809] [化223]

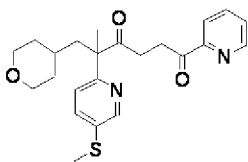


- [0810] N-メトキシ-N,2-ジメチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(401mg)のテトラヒドロフラン(4.8mL)溶液を0℃まで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、4.76mL)を滴下した。反応混合物を室温下で3時間攪拌した後に、1M塩酸に加え、30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(250mg、収率69%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.08 – 1.64 (8 H, m), 1.91 – 2.15 (2 H, m), 2.51 (3 H, s), 3.16 – 3.36 (2 H, m), 3.73 – 3.90 (2 H, m), 5.52 (1 H, dd, J=2.7, 9.5 Hz), 6.17 – 6.39 (2 H, m), 7.14 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1 H, dd, J=2.7, 8.3 Hz), 8.45 (1 H, d, J=2.7 Hz)。

- [0811] 参考例173 5-メチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

- [0812] [化224]



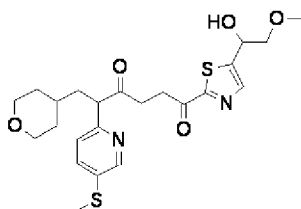
- [0813] 4-メチル-4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(77.8mg)のエタノール(0.6mL)およびテトラヒドロフラン(0.6mL)混合溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(48.5μL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(6.9mg)、トリエチルアミン(14.2μL)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘ

キサン(1:2、容積比)溶出部から、題記化合物(60.7mg、収率58%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.09 – 1.19 (2 H, m), 1.24 – 1.69 (6 H, m), 1.94 – 2.14 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.57 – 2.70 (1 H, m), 2.73 – 2.85 (1 H, m), 3.14 – 3.56 (4 H, m), 3.72 – 3.90 (2 H, m), 7.22 – 7.26 (1 H, m), 7.42 – 7.48 (1 H, m), 7.55 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.77 – 7.85 (1 H, m), 7.95 – 8.01 (1 H, m), 8.45 – 8.49 (1 H, m), 8.64 – 8.69 (1 H, m)。

[0814] 参考例174 1-[5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0815] [化225]



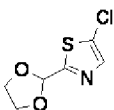
[0816] 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(168mg)のエタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)混合溶液に5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(119mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(15.5mg)、トリエチルアミン(32.1 μL)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(103mg、収率37%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.17 – 1.42 (3 H, m), 1.49 – 1.88 (3 H, m), 1.99 – 2.13 (1 H, m), 2.51 (3 H, s), 2.73 – 2.98 (2 H, m), 3.02 – 3.48 (8 H, m), 3.53 (1 H, dd, $J=7.0, 9.4$ Hz), 3.63 – 3.69 (1 H, m), 3.85 – 3.96 (2 H, m), 4.10 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 5.17 (1 H, dd, $J=3.7, 6.9$ Hz), 7.16 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.55 (1 H, dd, $J=2.5, 8.2$ Hz)

z), 7.86 (1 H, s), 8.45 (1 H, d, J=2.4 Hz)。

[0817] 参考例175 5-クロロ-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール

[0818] [化226]

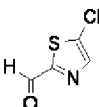


[0819] 2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール (2.00g) のテトラヒドロフラン (50mL) 溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液に n-ブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液、9.56mL) を滴下し、30分撹拌した。反応混合物に四塩化炭素 (6.13mL) を加え、 0°C にて1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、題記化合物 (1.81g、収率74%) を黄色アモルファス固体として得た

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.02 – 4.20 (4 H, m), 6.02 (1 H, s), 7.60 (1 H, s)。

[0820] 参考例176 5-クロロ-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド

[0821] [化227]

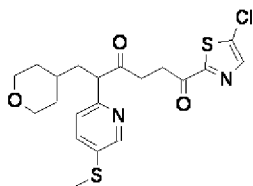


[0822] 5-クロロ-2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,3-チアゾール (1.81g) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に、1M塩酸 (5mL) を加え、加熱還流下8時間撹拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:4、容積比) 溶出部から、題記化合物 (1.02g、収率73%) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (1 H, s), 9.85 (1 H, s)。

[0823] 参考例177 1-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0824] [化228]

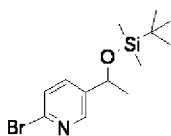


[0825] 4-[5-(メチルスルファニル)ピロリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(85.0mg)のエタノール(1.5mL)およびテトラヒドロフラン(1.5mL)混合溶液に5-クロロ-1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド(86.0mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(7.9mg)、トリエチルアミン(16.3 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(98.4mg、収率77%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 - 1.42 (2 H, m), 1.47 - 1.70 (3 H, m), 1.74 - 1.87 (1 H, m), 1.98 - 2.10 (1 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.73 - 2.99 (2 H, m), 3.16 - 3.41 (4 H, m), 3.86 - 3.97 (2 H, m), 4.09 (1 H, dd, J=7.0, 8.3 Hz), 7.15 (1 H, dd, J=0.8, 8.3 Hz), 7.55 (1 H, dd, J=2.4, 8.1 Hz), 7.76 (1 H, s), 8.45 (1 H, d, J=1.9 Hz)。

[0826] 参考例178 2-ブromo-5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン

[0827] [化229]



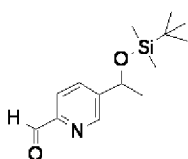
[0828] 2,5-ジブromopiridin(7.11g)のジエチルエーテル(120mL)溶液を-78°Cに冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、20.6mL)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物にアセトアルデヒド(2.53mL)を加え、0°Cにて1時間攪拌した後、反応混合物にトリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチル(ジメチル)シリル(9.19mL)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液を加え、0°Cにて15分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液

を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:9、容積比)溶出部から、題記化合物(6.72g、収率71%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.09 (3 H, s), 0.00 (3 H, s), 0.82 (9 H, s), 1.33 (3 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.80 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 7.34 – 7.38 (1 H, m), 7.45 – 7.50 (1 H, m), 8.24 (1 H, d, $J=2.3$ Hz)。

[0829] 参考例179 5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カルバルデヒド

[0830] [化230]

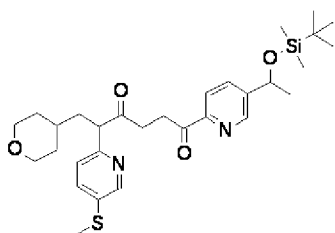


[0831] 2-ブロモ-5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン(6.72g)のトルエン(100mL)溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、15.9mL)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(8.21mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:19、容積比)溶出部から、題記化合物(2.98g、収率53%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (3 H, s), 0.09 (3 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.46 (3 H, d, $J=6.4$ Hz), 4.99 (1 H, q, $J=6.2$ Hz), 7.82 – 7.88 (1 H, m), 7.92 – 7.97 (1 H, m), 8.74 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 10.07 (1 H, s)。

[0832] 参考例180 1-[5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0833] [化231]

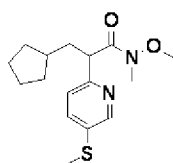


[0834] 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (93.1mg) のエタノール (1.5mL) およびテトラヒドロフラン (1.5mL) 混合溶液に 5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カルバルデヒド (169mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (8.6mg)、トリエチルアミン (17.8 μ L) を加え、加熱還流下 2 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:3、容積比) 溶出部から、題記化合物 (123mg、収率 69%) を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.09 (3 H, s), 0.00 (3 H, s), 0.82 (9 H, s), 1.11 - 1.38 (6 H, m), 1.44 - 1.64 (2 H, m), 1.67 - 1.84 (1 H, m), 1.92 - 2.05 (1 H, m), 2.43 (3 H, s), 2.64 - 2.76 (1 H, m), 2.77 - 2.91 (1 H, m), 3.13 - 3.35 (3 H, m), 3.37 - 3.51 (1 H, m), 3.78 - 3.88 (2 H, m), 4.06 (1 H, t, $J=7.5$ Hz), 4.88 (1 H, q, $J=6.3$ Hz), 7.10 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.70 (1 H, dd, $J=2.1, 8.1$ Hz), 7.87 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.37 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 8.53 (1 H, d, $J=2.1$ Hz)。

[0835] 参考例 181 3-シクロペンチル-N-メトキシ-N-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド

[0836] [化 232]



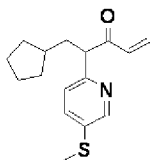
[0837] 2-メチル-5-(メチルスルファニル)ピリジン (1.95g) のテトラヒドロフラン (40mL) 溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液に n-ブチルリチウム (1.6M ヘキサン溶液、8.75mL) を滴下し、15 分間攪拌した。反応混合物に (ヨードメチル) シク

ロペンタン(2.94g)のテトラヒドロフラン(16mL)溶液を加え、0℃にて30分間撹拌した。再度−78℃に冷却した後、反応液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、8.75mL)を滴下し、0℃にて30分間撹拌した。反応混合物に塩化メキシ(メチル)カルバミン酸(2.60g)を加え、0℃にて30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.70g、収率40%)を黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 – 1.91 (10 H, m), 2.02 – 2.20 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.61 (3 H, s), 4.25 – 4.46 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.54 (1 H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 8.42 (1 H, d, J=2.3 Hz)。

[0838] 参考例182 5-シクロペンチル-4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ペンタ-1-エン-3-オン

[0839] [化233]



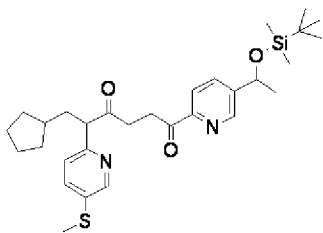
[0840] 3-シクロペンチル-N-メキシ-N-メチル-2-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]プロパンアミド(350mg)のテトラヒドロフラン(4.5mL)溶液を0℃まで冷却した後に、臭化ビニルマグネシウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液、4.54mL)を滴下した。反応混合物を室温下で1時間撹拌した後に、1M塩酸に加え、30分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(171mg、収率54%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.00 – 2.19 (11 H, m), 2.49 (3 H, s), 4.22 (1 H, t, J=7.4 Hz), 5.73 (1 H, dd, J=1.9, 9.5 Hz), 6.27 – 6.51 (2 H, m), 7.16 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.52 (1 H, dd, J=2.7, 8.3 Hz), 8.44 (1 H, d, J=2.7 Hz)。

[0841] 参考例183 1-[5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]

-6-シクロペンチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン

[0842] [化234]

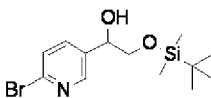


[0843] 5-シクロペンチル-4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ペンタ-1-エン-3-オン (455mg) のエタノール (8mL) およびテトラヒドロフラン (8mL) 混合溶液に5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カルバルデヒド (878mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (44.5 mg)、トリエチルアミン (92.0 μ L) を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3、容積比) 溶出部から、題記化合物 (848mg、収率95%) を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (3 H, s), 0.09 (3 H, s), 0.91 (9 H, s), 1.03 - 1.21 (2 H, m), 1.35 - 1.98 (11 H, m), 2.06 - 2.17 (1 H, m), 2.77 - 3.02 (2 H, m), 3.31 - 3.43 (0 H, m), 3.45 - 3.57 (1 H, m), 4.06 (1 H, dd, $J=6.6, 8.5$ Hz), 4.97 (1 H, q, $J=6.4$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 7.78 (1 H, dd, $J=2.1, 8.1$ Hz), 7.96 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.47 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 8.61 (1 H, d, $J=2.1$ Hz)。

[0844] 参考例184 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エタノール

[0845] [化235]



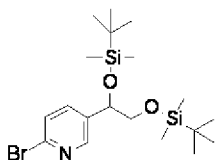
[0846] 2,5-ジブロモピリジン (2.64g) のジエチルエーテル (75mL) 溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウム (1.6Mヘキサン溶液、11.3m

L)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシアセトアルデヒド(3.00g)を加え、0℃にて1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:3、容積比)溶出部から、題記化合物(1.58g、収率43%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.01 (3 H, s), 0.00 (3 H, s), 0.83 (9 H, s), 2.91 (1 H, d, J=3.0 Hz), 3.47 (1 H, dd, J=7.9, 10.0 Hz), 3.70 (1 H, dd, J=3.8, 10.0 Hz), 4.69 (1 H, ddd, J=3.4, 3.6, 7.5 Hz), 7.38 – 7.42 (1 H, m), 7.53 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 8.29 (1 H, d, J=2.4 Hz)。

[0847] 参考例185 5-(1,2-ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-ブロモピリジン

[0848] [化236]



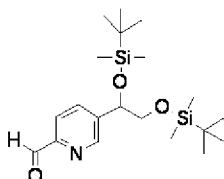
[0849] 1-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エタノール(1.58g)と2,6-ルチジン(0.83mL)のジクロロメタン(15mL)溶液を0℃まで冷却した後に、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチル(ジメチル)シリル(1.31mL)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液は、飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:19、容積比)溶出部から、題記化合物(1.79g、収率84%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.03 (3 H, s), 0.00 (6 H, s), 0.11 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.92 (9 H, s), 3.51 (1 H, dd, J=6.5, 9.9 Hz), 3.75 (1 H, dd, J=6.0, 9.8 Hz), 4.70 (1 H, t, J=6.2 Hz), 7.45 – 7.49 (1 H, m), 7.60 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 8.37 (1 H, d, J=2.1 Hz)。

[0850] 参考例186 5-(1,2-ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カ

ルバルデヒド

[0851] [化237]

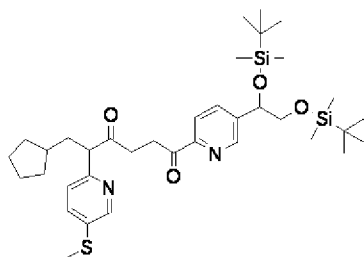


[0852] 5-(1,2-ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-ブロモピリジン(1.79 g)のトルエン(20mL)溶液を -78°C に冷却し、窒素雰囲気下とした。反応液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液、2.76mL)を滴下し、1時間攪拌した。反応混合物にN,N-ジメチルホルムアミド(1.55mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:19、容積比)溶出部から、題記化合物(1.07g、収率68%)を黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (3 H, s), -0.00 (3 H, s), 0.02 (3 H, s), 0.14 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.94 (9 H, s), 3.58 (1 H, dd, $J=6.7, 9.9$ Hz), 3.82 (1 H, dd, $J=5.9, 9.9$ Hz), 4.84 (1 H, t, $J=6.2$ Hz), 7.89 – 7.95 (1 H, m), 7.97 – 8.02 (1 H, m), 8.81 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 10.13 (1 H, s)。

[0853] 参考例187 1-[5-(1,2-ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]-6-シクロペンチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン

[0854] [化238]



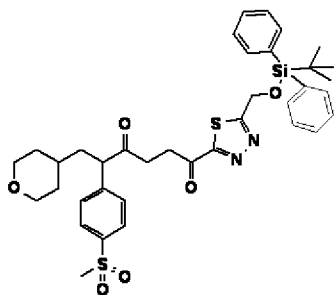
[0855] 5-シクロペンチル-4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(464mg)のエタノール(8mL)およびテトラヒドロフラン(8mL)混合溶液に5-(1,2-

ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-カルバルデヒド(1.07g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(45.3mg)、トリエチルアミン(93.7 μ L)を加え、加熱還流下1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4、容積比)溶出部から、題記化合物(682mg、収率60%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ -0.04 (3 H, s), -0.01 (3 H, s), 0.00 (3 H, s), 0.12 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 0.92 (9 H, s), 1.04 - 1.25 (2 H, m), 1.44 - 2.02 (8 H, m), 2.10 - 2.21 (1 H, m), 2.55 (3 H, s), 2.76 - 3.06 (2 H, m), 3.35 - 3.62 (3 H, m), 3.77 (1 H, dd, J=6.0, 10.0 Hz), 4.09 (1 H, dd, J=6.6, 8.5 Hz), 4.81 (1 H, t, J=6.1 Hz), 7.24 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.59 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 7.83 (1 H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 7.99 (1 H, d, J=8.1 Hz), 8.50 (1 H, d, J=2.3 Hz), 8.66 (1 H, d, J=1.9 Hz)。

[0856] 参考例188 1-[5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン

[0857] [化239]



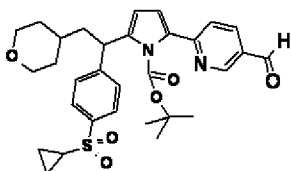
[0858] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.97g)のエタノール(20mL)とテトラヒドロフラン(20mL)溶液に5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド(1.51g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(139mg)、トリエチルアミン(281 μ L)を加え、加熱還流下30分攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチ

ル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.95g、収率59%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (9 H, s), 1.24 – 1.38 (2 H, m), 1.52 – 1.78 (4 H, m), 2.07 (1 H, ddd, J=6.7, 6.8, 13.8 Hz), 2.83 (1 H, dd, J=5.1, 6.6 Hz), 2.93 (1 H, dd, J=4.8, 7.4 Hz), 3.09 (3 H, s), 3.23 – 3.40 (2 H, m), 3.40 – 3.62 (2 H, m), 3.93 (2 H, d, J=11.1 Hz), 4.02 (1 H, t, J=7.5 Hz), 5.09 (2 H, s), 7.36 – 7.53 (8 H, m), 7.63 – 7.70 (4 H, m), 7.95 (2 H, d, J=8.3 Hz)。

[0859] 参考例189 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル

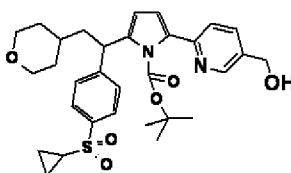
[0860] [化240]



[0861] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(5g)のアセトニトリル(100 mL)溶液に、二炭酸ジtert-ブチル(2.82g)と4-ジメチルアミノピリジン(0.1g)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(4.4g、収率72%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:565(MH⁺)。

[0862] 参考例190 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル

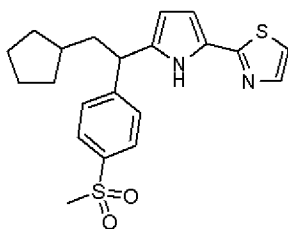
[0863] [化241]



[0864] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(5-ホルミルピリジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチル(3g)のエタノール(10mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(221mg)を加え、室温で10分攪拌した。反応液に、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。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3g、収率100%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 567(MH⁺)。

[0865] 実施例1 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

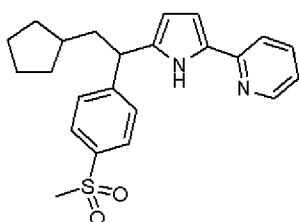
[0866] [化242]



[0867] 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(300mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に酢酸アンモニウム(310mg)を加え、100℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(150mg、収率53%)を無色アモルファス晶として得た。MS: 401(MH⁺)。

[0868] 実施例2 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

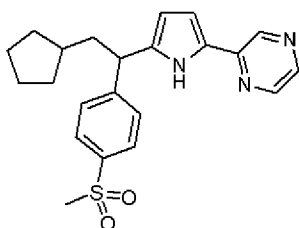
[0869] [化243]



[0870] 実施例1の方法に従い、6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ピロリジン-2-イルヘキサン-1,4-ジオン(275mg)と酢酸アンモニウム(260mg)より、題記化合物(230mg、収率88%)を無色アモルファス晶として得た。MS:395(MH⁺)。

[0871] 実施例3 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン

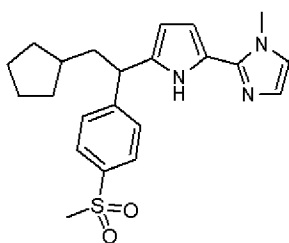
[0872] [化244]



[0873] 実施例1の方法に従い、6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-ピラジン-2-イルヘキサン-1,4-ジオン(340mg)と酢酸アンモニウム(320mg)より、題記化合物(250mg、収率77%)を無色アモルファス晶として得た。MS:396(MH⁺)。

[0874] 実施例4 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール

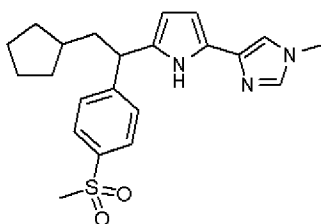
[0875] [化245]



[0876] 実施例1の方法に従い、6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-1,4-ジオン(160mg)と酢酸アンモニウム(150mg)より、題記化合物(75mg、収率49%)を無色アモルファス晶として得た。MS:398(MH⁺)。

[0877] 実施例5 4-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール

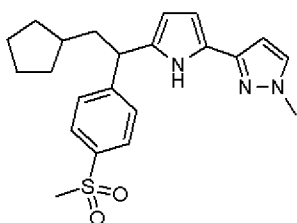
[0878] [化246]



[0879] 実施例1の方法に従い、6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-1,4-ジオン(180mg)と酢酸アンモニウム(170mg)より、題記化合物(90mg、収率49%)を無色アモルファス晶として得た。MS:398(MH⁺)。

[0880] 実施例6 3-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール

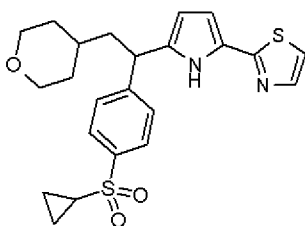
[0881] [化247]



[0882] 実施例1の方法に従い、6-シクロペンチル-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-1,4-ジオン(325mg)と酢酸アンモニウム(300mg)より、題記化合物(133mg、収率43%)を無色アモルファス晶として得た。MS:398(MH⁺)。

[0883] 実施例7 2-[5-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル]-1,3-チアゾール

[0884] [化248]

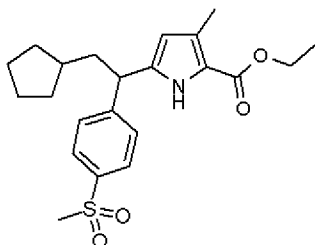


[0885] 実施例1の方法に従い、5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(330mg)から

、題記化合物(60mg、収率19%)を無色アモルファス晶として得た。MS:443(MH⁺)。

[0886] 実施例8 5-[2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

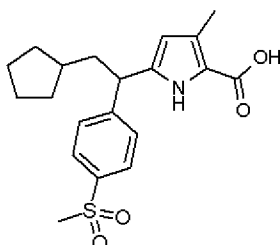
[0887] [化249]



[0888] 6-シクロペンチル-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ヘキサン-2,4-ジオン(1.60g)のトルエン溶液(5mL)にイソシアノ酢酸エチル(0.29g)とドデカカルボニルテトラロジウム(0)錯体(55mg)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を濃縮し、残留物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.44g、収率43%)を無色アモルファス晶として得た。MS:404(MH⁺)。

[0889] 実施例9 5-[2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸

[0890] [化250]

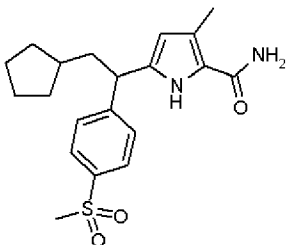


[0891] 5-[2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル(200mg)のテトラヒドロフラン溶液(10mL)に水酸化リチウム1水和物(65mg)の水溶液(2mL)を加え、50℃で終夜攪拌した。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、その後終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を1規定塩酸によって中和した。酢酸エチル層を水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後濃縮し、題記化合物(165mg、収率89%)を白色結晶として得た。融

点127°C。

[0892] 実施例10 5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド

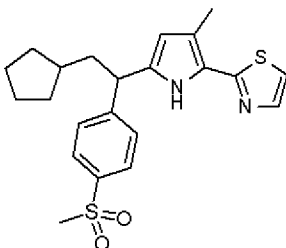
[0893] [化251]



[0894] 5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(160mg)のN, N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に氷冷下、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(125mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・アンモニア錯体(100mg)を加えた。反応混合物をゆっくりと室温まで温め、その後終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(155mg、収率97%)を無色アモルファス晶として得た。MS:375(MH⁺)。

[0895] 実施例11 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

[0896] [化252]

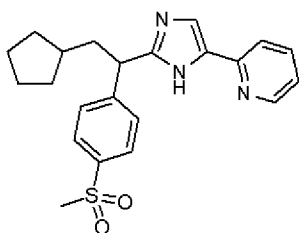


[0897] 5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-カルボチオアミド(120mg)のN, N-ジメチルアセトアミド溶液(3mL)に2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(125mg)を加え、60°Cで2時間、そして100°Cで4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄

した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(60mg、収率47%)を無色アモルファス晶として得た。MS:415(MH^+)。

[0898] 実施例12 2-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン

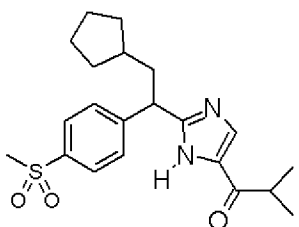
[0899] [化253]



[0900] 3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-N-(2-オキソ-2-ピリジン-2-イルエチル)プロパンアミド(330mg)の酢酸溶液(10mL)に酢酸アンモニウム(310mg)を加え、加熱還流下で4時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈した後に飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物を分取用高速液体クロマトグラフィーに付し、題記化合物(80mg、収率25%)を無色アモルファス晶として得た。MS:396(MH^+)。

[0901] 実施例13 1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

[0902] [化254]

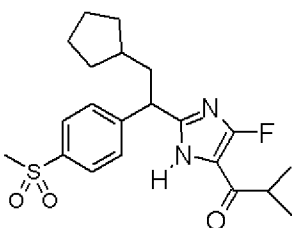


[0903] 3-シクロペンチル-N-(5-イソプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(2.50g)のエタノール溶液(40mL)に、10%パラジウム炭素(50%含水、0.500g)を加え、水素雰囲気下(5気圧)にて4時間攪拌した。反応混合物をろ過して触媒を除去した後、ろ液に水酸化ナトリウム(0.261g)を加

え、1時間加熱還流した。反応混合物に塩化アンモニウム(0.430g)を加え、室温まで冷却した後、室温にて16時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、得られた残留物をアセトンに懸濁した後、懸濁液をろ過して不溶物を除去した。ろ液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=50:50~100:0、容積比)で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(1.20g、収率50%)を無色結晶として得た。融点171-172℃。

[0904] 実施例14 1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン-1-オン

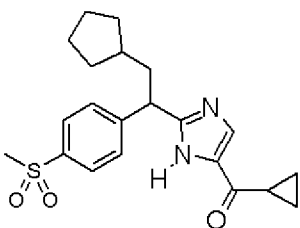
[0905] [化255]



[0906] 1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)-2-メチルプロパン-1-オン(0.507g)のアセトニトリル溶液(13mL)に、二フッ化キセノン(0.440g)を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=5:95~40:60、容積比)で精製後、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.07g、収率13%)を無色結晶として得た。融点161-162℃。

[0907] 実施例15 (2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン

[0908] [化256]

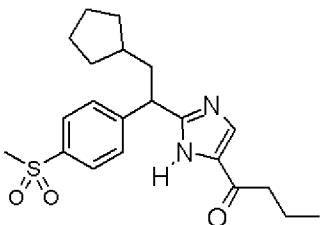


[0909] 実施例13の方法に従い、3-シクロペンチル-N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール

-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(6.43g)より、題記化合物(5.09g、収率82%)を無色結晶として得た。融点165–166°C。

[0910] 実施例16 1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ブタン-1-オン

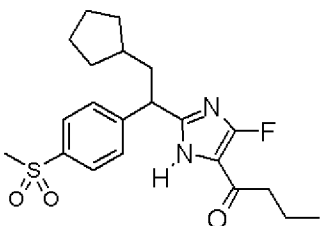
[0911] [化257]



[0912] 実施例15において、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=50:50~100:0、容積比)で精製後、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、副生成物として、題記化合物(0.236g、収率4%)を無色結晶として同時に得た。融点159–163°C。

[0913] 実施例17 1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)ブタン-1-オン

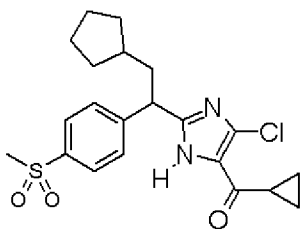
[0914] [化258]



[0915] 実施例14の方法に従い、1-(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ブタン-1-オン(0.200g)より、題記化合物(0.010g、収率5%)を無色結晶として得た。融点70–73°C。

[0916] 実施例18 (4-クロロ-2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタン

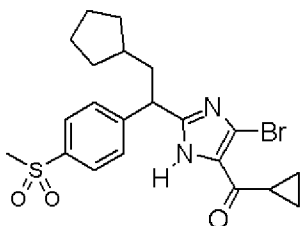
[0917] [化259]



[0918] (2-(2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノンの1,2-ジクロロエタン溶液(12mL)に、N-クロロこはく酸イミド(0.091g)を加え、100℃にて6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及び1mol/L チオ硫酸ナトリウム水溶液を順次加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~50:50、容積比)、薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=50:50)で順次精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.016g、収率9%)を無色結晶として得た。融点95-97℃。

[0919] 実施例19 (4-ブロモ-2-(2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン

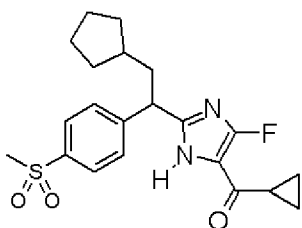
[0920] [化260]



[0921] (2-(2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン(0.038g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5mL)に、N-ブロモこはく酸イミド(0.024g)を加え、50℃にて16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~50:50、容積比)で精製後、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.026g、収率56%)を無色結晶として得た。融点160-161℃。

[0922] 実施例20 (2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン

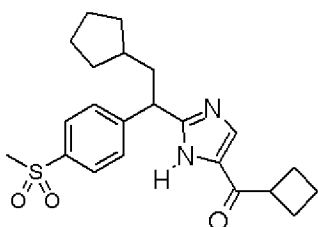
[0923] [化261]



[0924] (4-ブromo-2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン (0.367g) のトルエン溶液 (20mL) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (271mg) 及びヘキサメチルジチン(IV) (1.16g) を加え、窒素雰囲気下とした後、24時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル (10 mL) に溶解した後、N-フルオロ-N'-クロロメチルトリエチレンジアミン ビス(テトラフルオロボレート) (2.52g) を加え、室温で1時間、50℃にて3時間、80℃にて2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=10:90~70:30、容積比) で精製した。得られた粗生成物をエタノール (10mL) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水、0.050g) を加え、水素雰囲気下とした後、室温で6時間攪拌した。反応混合物をろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=20:80~80:20、容積比) で精製し、ジイソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物 (0.012g、収率4%) を無色結晶として得た。融点160-162℃。

[0925] 実施例21 シクロブチル(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メタノン

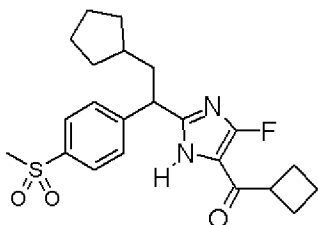
[0926] [化262]



[0927] 実施例13の方法に従い、N-(5-シクロブチルイソオキサゾール-4-イル)-3-シクロペンチル-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(2.35g)より、題記化合物(1.75g、収率77%)を無色結晶として得た。融点194–196℃。

[0928] 実施例22 シクロブチル(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)メタノン

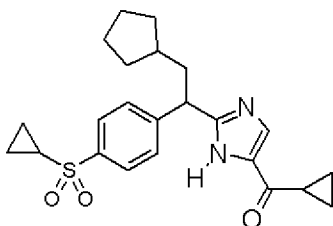
[0929] [化263]



[0930] 実施例14の方法に従い、シクロブチル(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)メタノン(0.306g)より、題記化合物(0.042g、収率13%)を無色結晶として得た。融点78–80℃。

[0931] 実施例23 (2-{2-シクロペンチル-1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン

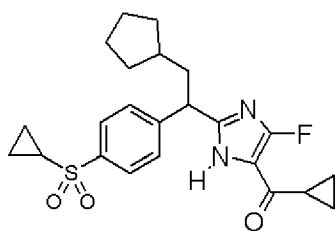
[0932] [化264]



[0933] 実施例13の方法に従い、3-シクロペンチル-N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]プロパンアミド(1.81g)より、題記化合物(1.45g、収率84%)を無色結晶として得た。融点85–89℃。

[0934] 実施例24 (2-{2-シクロペンチル-1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン

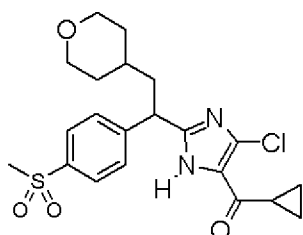
[0935] [化265]



[0936] 実施例14の方法に従い、(2-{2-シクロペンチル-1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)(シクロプロピル)メタノン(0.395g)より、題記化合物(0.048g、収率12%)を無色結晶として得た。融点79–82℃。

[0937] 実施例25 {4-クロロ-2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}(シクロプロピル)メタノン

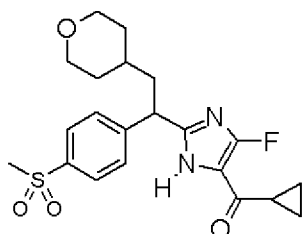
[0938] [化266]



[0939] 実施例18の方法に従い、シクロプロピル{2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン(0.214g)より、題記化合物(0.048g、収率21%)を無色結晶として得た。融点213–215℃。

[0940] 実施例26 シクロプロピル{4-フルオロ-2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン

[0941] [化267]

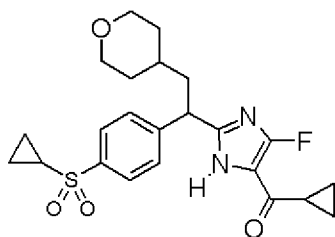


[0942] 実施例14の方法に従い、シクロプロピル{2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン(0.300g)より、題記化合物(0.022g、収率7%)を無色結晶として得た。融点127–130℃。

[0943] 実施例27 シクロプロピル{2-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒ

ドロー-2H-ピラン-4-イル)エチル]-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン

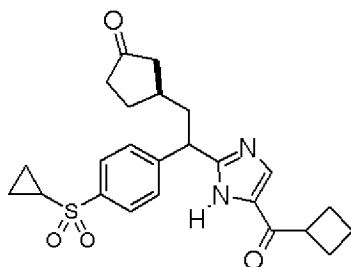
[0944] [化268]



[0945] 実施例14の方法に従い、シクロプロピル{2-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン(0.300g)より、題記化合物(0.026g、収率8%)を無色結晶として得た。融点115–118°C。

[0946] 実施例28 (3R)-3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノン

[0947] [化269]

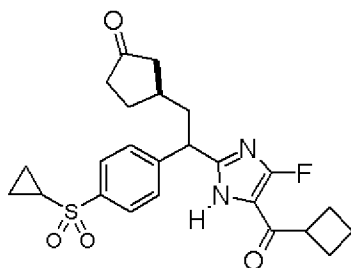


[0948] 2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-[(1R)-3-オキソシクロペンチル]プロパン酸のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(30mL)に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.89mL)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ(4,5-b)ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロリン酸塩(1.52g)、5-シクロブチルイソオキサゾール-4-アミン塩酸塩(0.669g)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=70:30~100:0、容積比)で精製した。得られた粗生成物をエタノール(30mL)に溶解し、パラジウム炭素(1.00g)を加え、水素雰囲気下(5atm)にした後、室温で2時間、50°Cで2時間攪拌した。反応混合物をろ過して触媒を除去

した後、ろ液に水酸化ナトリウム(0.160g)を加え、1.5時間加熱還流した。反応混合物に塩化アンモニウム(0.243g)を加え、室温まで冷却した後、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、得られた残留物をアセトンに懸濁した後、懸濁液をろ過して不溶物を除去した。ろ液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=60:40~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(0.720g、3段階の収率45%)を無色油状物として得た。MS:441(MH⁺)。

[0949] 実施例29 (3R)-3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-フルオロ-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノン

[0950] [化270]

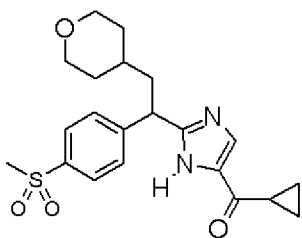


[0951] (3R)-3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノン(0.720g)のアセトニトリル溶液(16mL)に、二フッ化キセノン(0.552g)を加え、4時間加熱還流した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=30:70~100:0、容積比)で精製後、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.035g、収率5%)を無色結晶として得た。融点85-88℃。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 0.98 - 1.12 (2 H, m), 1.24 - 1.43 (2 H, m), 1.77 - 2.22 (8 H, m), 2.22 - 2.57 (8 H, m), 3.75 - 3.90 (1 H, m), 4.21 - 4.33 (1 H, m), 7.51 - 7.60 (2 H, m), 7.82 - 7.89 (2 H, m), 10.91 (0.5 H, s), 11.06 (0.5 H, s)。

[0952] 実施例30 シクロプロピル{2-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン

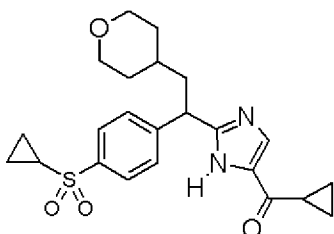
[0953] [化271]



[0954] 実施例13の方法に従い、N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(4.43g)より、題記化合物(3.86g、90%)を無色アモルファス晶として得た。MS:403(M⁺)。

[0955] 実施例31 シクロプロピル{2-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-5-イル}メタノン

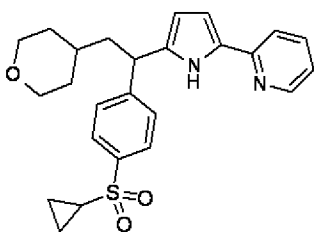
[0956] [化272]



[0957] 実施例13の方法に従い、N-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-4-イル)-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)プロパンアミド(1.85g)より、題記化合物(1.20g、67%)を無色結晶として得た。融点79-83℃。

[0958] 実施例32 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[0959] [化273]



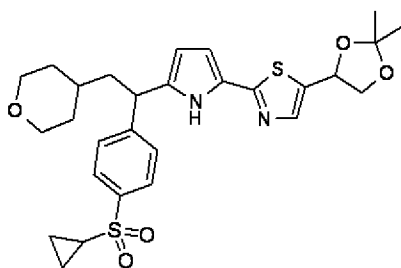
[0960] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(220mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(190mg)を加え、100℃で1時間攪拌した。室温まで冷

却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から粗生成物を得た。得られた粗生成物は塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(95mg、収率45%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:437(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94 – 1.09 (2 H, m), 1.24 – 1.50 (6 H, m), 1.51 – 1.58 (1 H, m), 1.80 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.14 (1 H, m), 2.37 – 2.49 (1 H, m), 3.18 – 3.35 (2 H, m), 3.84 – 3.98 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.15 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.65 (1 H, dd, $J=2.5, 3.5$ Hz), 6.96 – 7.04 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.47 – 7.53 (1 H, m), 7.55 – 7.64 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 8.30 – 8.43 (1 H, m), 9.29 (1 H, brs)。

[0961] 実施例33 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール

[0962] [化274]

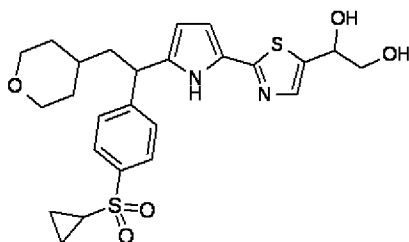


[0963] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(730mg)の酢酸(15mL)溶液に酢酸アンモニウム(1.60g)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(470mg、収率67%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:543(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.10 (2 H, m), 1.28 – 1.40 (5 H, m), 1.45 (3 H, s), 1.52 (3 H, s), 1.56 – 1.60 (1 H, m), 1.63 – 1.69 (1 H, m), 1.89 (1 H, s), 1.97 – 2.13 (1 H, m), 2.37 – 2.53 (1 H, m), 3.18 – 3.37 (2 H, m), 3.78 – 3.98 (3 H, m), 4.13 (1 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.26 – 4.37 (1 H, m), 5.30 (1 H, t, $J=6.4$ Hz), 6.12 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.61 (1 H, dd, $J=2.6, 3.6$ Hz), 7.37 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47 (1 H, s), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.05 (1 H, brs)。

[0964] 実施例34 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール

[0965] [化275]

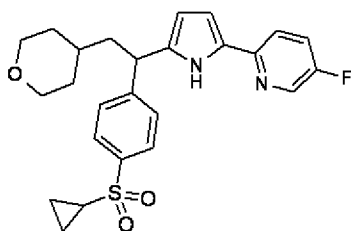


[0966] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール (470mg) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に 1M 塩酸 (3mL) を加え、室温下で 3 日間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を分取 HPLC に付し、題記化合物 (280mg、収率 64%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 503 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 – 1.10 (2 H, m), 1.26 – 1.43 (5 H, m), 1.53 (3 H, brs), 1.79 – 1.94 (1 H, m), 1.95 – 2.07 (1 H, m), 2.36 – 2.53 (1 H, m), 3.26 (2 H, t, $J=11.5$ Hz), 3.66 – 3.76 (1 H, m), 3.78 – 3.97 (4 H, m), 4.06 – 4.17 (1 H, m), 5.00 (1 H, dd, $J=6.6, 4.0$ Hz), 6.11 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.54 – 6.63 (1 H, m), 7.35 (3 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.41 (1 H, brs)。

[0967] 実施例35 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-フルオロピリジン

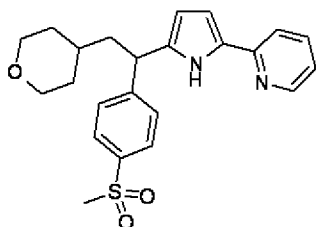
[0968] [化276]



[0969] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(65mg)の酢酸(3mL)溶液に酢酸アンモニウム(170mg)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(35mg、収率56%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:455(MH⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 - 1.09 (2 H, m), 1.20 - 1.46 (5 H, m), 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.82 - 1.97 (1 H, m), 2.00 - 2.15 (1 H, m), 2.37 - 2.53 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.84 - 3.98 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.58 (1 H, t, J=2.8 Hz), 7.29 - 7.54 (4 H, m), 7.83 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.24 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.04 (1 H, brs)。

[0970] 実施例36 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[0971] [化277]



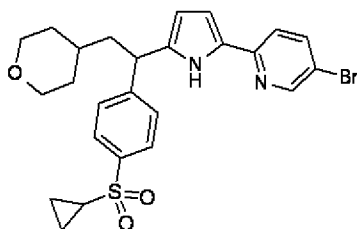
[0972] 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(525mg)の酢酸(6mL)溶液に酢酸アンモニウム(1.50g)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で

洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(430mg、収率86%)を無色アモルファス固体として得た。MS:411(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 – 1.50 (3 H, m), 1.56 (1 H, brs), 1.67 (1 H, brs), 1.80 – 1.96 (1 H, m), 2.00 – 2.13 (1 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.28 (2 H, t, $J=11.5$ Hz), 3.84 – 3.98 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.14 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.55 – 6.71 (1 H, m), 6.91 – 7.07 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46 – 7.54 (1 H, m), 7.55 – 7.66 (1 H, m), 7.86 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.38 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 9.33 (1 H, brs)。

[0973] 実施例37 5-ブromo-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[0974] [化278]

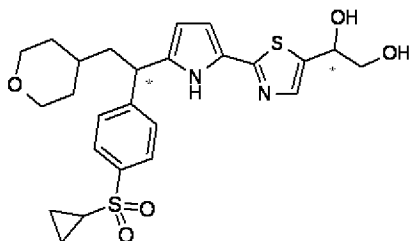


[0975] 1-(5-ブromoピリジン-2-イル)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(1.29g)の酢酸(10mL)溶液(10mL)に酢酸アンモニウム(3.00g)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(1.12g、収率96%)を白色アモルファス固体として得た。MS:517(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 – 1.12 (2 H, m), 1.27 – 1.49 (5 H, m), 1.59 – 1.72 (2 H, m), 1.78 – 1.96 (1 H, m), 1.98 – 2.15 (1 H, m), 2.36 – 2.52 (1 H, m), 3.18 – 3.37 (2 H, m), 3.83 – 3.99 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.15 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.64 (1 H, dd, $J=3.6, 2.6$ Hz), 7.31 – 7.45 (3 H, m), 7.70 (1 H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.83 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.35 – 8.48 (1 H, m), 9.12 (1 H, brs)。

[0976] 実施例38 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

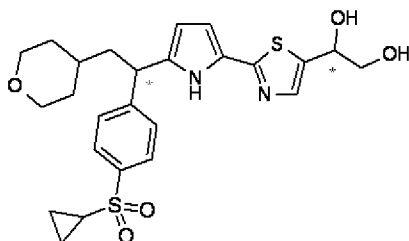
[0977] [化279]



[0978] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール(200mg)をヘキサノーエタノール(800:200、容積比、888mL)に溶解し、CHIRAL CEL OD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサノーエタノール(800:200、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間59.9分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(47.0mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:503(MH⁺)。

[0979] 実施例39 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

[0980] [化280]

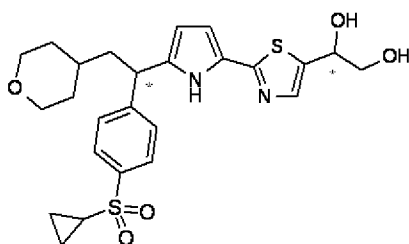


[0981] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール(200mg)をヘキサノーエタノール(800:200、容積比、888mL)に溶解し、CHIRAL CEL OD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相

としてヘキサン-エタノール(800:200、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間78.3分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率98.6%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(47.9mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:503(MH⁺)。

[0982] 実施例40 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

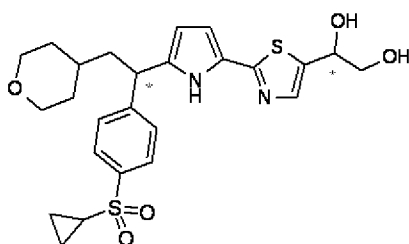
[0983] [化281]



[0984] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール(200mg)をヘキサン-エタノール(800:200、容積比、888mL)に溶解し、CHIRAL CEL OD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサン-エタノール(800:200、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間101.7分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(55.2mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:503(MH⁺)。

[0985] 実施例41 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

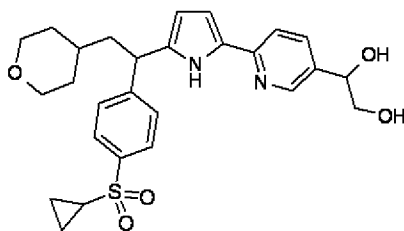
[0986] [化282]



[0987] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオール(200mg)をヘキサノーエタノール(800:200、容積比、888mL)に溶解し、CHIRAL CEL OD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサノーエタノール(800:200、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間115.7分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率98.4%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(52.7mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:503(MH⁺)。

[0988] 実施例42 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

[0989] [化283]

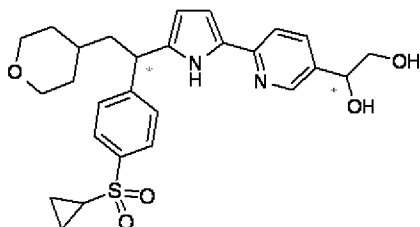


[0990] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-エテニルピリジン(110mg)のtert-ブチルアルコール(1.5mL)および水(1.5mL)の溶液にAD-mix- α (350mg; Aldrich社)を加え、氷冷下で4時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム(30mg)を加えて30分間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(47mg、収率40%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:497(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 – 1.07 (2 H, m), 1.16 – 1.23 (1 H, m), 1.29 – 1.45 (5 H, m), 1.62 – 1.70 (1 H, m), 1.89 (1 H, d, J=6.4 Hz), 2.04 – 2.13 (1 H, m), 2.36 – 2.50 (1 H, m), 3.20 – 3.35 (2 H, m), 3.56 – 3.69 (1 H, m), 3.70 – 3.81 (1 H, m), 3.91 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.13 – 4.23 (1 H, m), 4.79 (1 H, dd, J=3.4, 8.0 Hz), 6.15 (1 H, brs), 6.60 – 6.68 (1 H, m), 7.38 (2 H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.49 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.57 – 7.68 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.0 Hz), 8.32 (1 H, s), 9.38 (1 H, brs)。

[0991] 実施例43 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

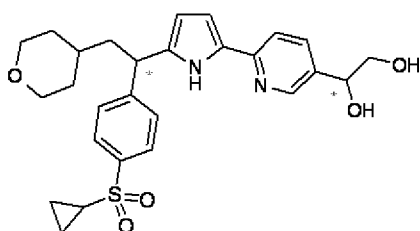
[0992] [化284]



[0993] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール(1100mg)をエタノール(55mL)に溶解し、CHIRALPAK AS-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-イソプロピルアミン(500:500:0.5、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間2.3分のピークを分取した。濃縮して得られた固体を再度、エタノール(27mL)に溶解し、CHIRALCEL OD-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール(500:500、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間3.5分のピークを分取した。濃縮して得られた固体(ジアステレオマー過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(232mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:497(MH⁺)。

[0994] 実施例44 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

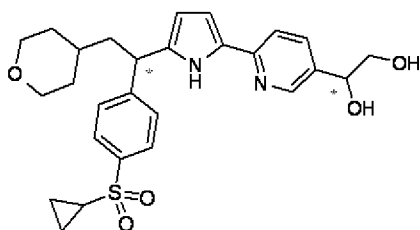
[0995] [化285]



[0996] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール(1100mg)をエタノール(55mL)に溶解し、CHIRALPAK AS-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-イソプロピルアミン(500:500:0.5、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間2.3分のピークを分取した。濃縮して得られた固体を再度、エタノール(27mL)に溶解し、CHIRALCEL OD-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール(500:500、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間4.4分のピークを分取した。濃縮して得られた固体(ジアステレオマー過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(229mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:497(MH⁺)。

[0997] 実施例45 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

[0998] [化286]

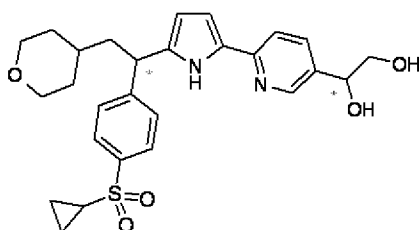


[0999] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール(1100mg)をエタノール(55mL)に溶解し、CHIRALPAK AS-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-イソプロピルアミン(500:500:0.5、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間3.2分のピークを分取した。濃縮して得られた固体(ジアステレオマー過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ

過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(228mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:497(MH⁺)。

- [1000] 実施例46 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールの光学活性体

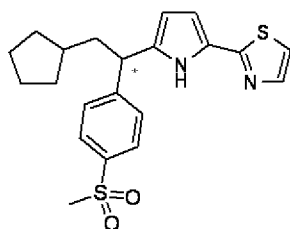
- [1001] [化287]



- [1002] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール(1100mg)をエタノール(55mL)に溶解し、CHIRALPAK AS-H (20mmID×250mmL、ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-イソプロピルアミン(500:500:0.5、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間4.3分のピークを分取した。濃縮して得られた固体(ジアステレオマー過剰率99%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(211mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:497(MH⁺)。

- [1003] 実施例47 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾールの光学活性体

- [1004] [化288]

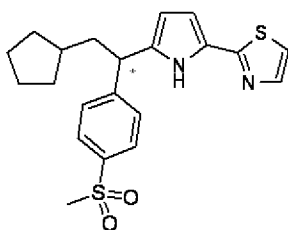


- [1005] 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(218mg)をヘキサノーエタノール(850:150、容積比、109

mL)に溶解し、CHIRALPAK AD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサンーエタノール(850:150、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間71.5分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率99.9%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(105mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:401(MH⁺)。

[1006] 実施例48 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾールの光学活性体

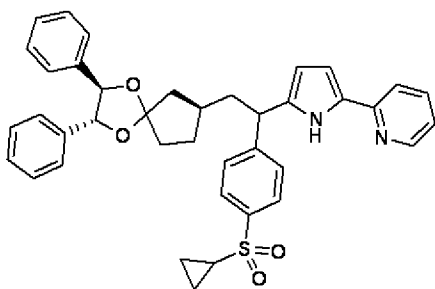
[1007] [化289]



[1008] 2-(5-{2-シクロペンチル-1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(218mg)をヘキサンーエタノール(850:150、容積比、109 mL)に溶解し、CHIRALPAK AD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサンーエタノール(850:150、容積比)を用い、流速80mL/min、30℃で溶出し、保持時間126.7分のピークを分取し、濃縮して得られた固体(鏡像体過剰率99.9%)を酢酸エチルに溶解し不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(102mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:401(MH⁺)。

[1009] 実施例49 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1010] [化290]

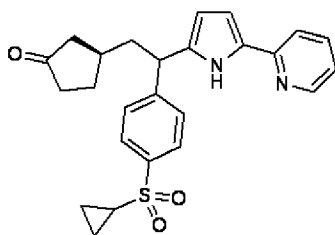


[1011] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン(500mg)のエタノール(5mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(107 μ L)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(28mg)、トリエチルアミン(56 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮し、粗生成物(610mg)を得た。得られた粗生成物(610mg)の酢酸(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(1135mg)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(70mg、収率12%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 631(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.91 – 1.07 (2 H, m), 1.12 – 1.27 (1 H, m), 1.33 (2 H, d, $J=4.7$ Hz), 1.67 – 1.85 (1 H, m), 1.88 – 2.02 (2 H, m), 2.05 (2 H, s), 2.19 – 2.33 (3 H, m), 2.36 – 2.55 (1 H, m), 4.04 – 4.16 (1 H, m), 4.69 (2 H, t, $J=2.8$ Hz), 6.16 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.58 – 6.68 (1 H, m), 6.94 – 7.04 (1 H, m), 7.13 – 7.24 (4 H, m), 7.27 – 7.35 (6 H, m), 7.39 – 7.52 (3 H, m), 7.53 – 7.64 (1 H, m), 7.74 – 7.87 (2 H, m), 8.38 (1 H, dd, $J=2.1, 4.7$ Hz), 9.21 (1 H, d, $J=0.8$ Hz)。

[1012] 実施例50 (3R)-3-{2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)エチル}シクロペンタノン

[1013] [化291]



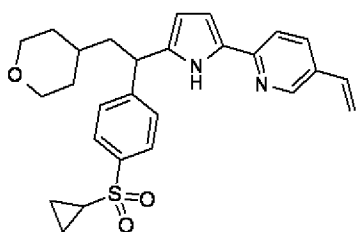
[1014] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(70mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に1M塩酸(3mL)を加え、室温で終夜攪拌した。反

応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(45mg、収率94%)を無色アモルファス固体として得た。MS:435(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.10 (2 H, m), 1.28 – 1.40 (2 H, m), 1.49 – 1.57 (1 H, m), 1.74 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.52 (8 H, m), 4.02 – 4.19 (1 H, m), 6.17 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.58 – 6.69 (1 H, m), 6.94 – 7.07 (1 H, m), 7.41 (2 H, dd, $J=2.7$, 8.3 Hz), 7.45 – 7.54 (1 H, m), 7.55 – 7.67 (1 H, m), 7.83 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.38 (1 H, d, $J=5.3$ Hz), 9.31 (1 H, brs)。

[1015] 実施例51 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-エテニルピリジン

[1016] [化292]



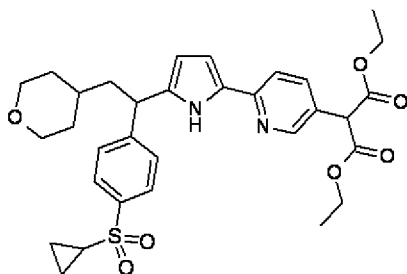
[1017] 5-ブromo-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(200mg)のトルエン(2mL)溶液にトリブチル(ビニル)すず(115 μL)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(40mg)を加え、アルゴン雰囲気下110°Cで終夜攪拌した。室温まで冷却した後に反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(120mg、収率67%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:463(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 – 1.09 (2 H, m), 1.25 – 1.51 (5 H, m), 1.52 – 1.58 (1 H, m), 1.62 – 1.71 (1 H, m), 1.82 – 1.95 (1 H, m), 1.99 – 2.14 (1 H, m), 2.37 – 2.49 (1 H, m), 3.28 (2 H, t, $J=11.7$ Hz), 3.83 – 3.98 (2 H, m), 4.16 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 5.30 (1 H, d, $J=11.0$ Hz), 5.75 (1 H, d, $J=17.4$ Hz), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.58 – 6.72 (2 H, m), 7.38 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.68 (1 H, dd, J

=1.9, 8.3 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.0 Hz), 8.36 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.29 (1 H, brs)。

[1018] 実施例52 [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]マロン酸ジエチル

[1019] [化293]

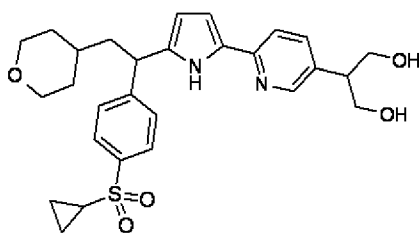


[1020] (6-{5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-4-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノイル}ピリジン-3-イル)マロン酸ジエチル(150mg)の酢酸溶液(5mL)に酢酸アンモニウム(300mg)を加え、110℃で40分間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1. 5:1、容積比)溶出部から、題記化合物(120mg、収率83%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 595 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 - 1.09 (2 H, m), 1.20 - 1.30 (7 H, m), 1.31 - 1.46 (5 H, m), 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.81 - 1.96 (1 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 2.38 - 2.50 (1 H, m), 3.20 - 3.38 (2 H, m), 3.92 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.10 - 4.31 (5 H, m), 6.15 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.66 (1 H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 7.39 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.50 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1 H, dd, J=2.3, 8.5 Hz), 7.78 - 7.86 (2 H, m), 8.34 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.20 (1 H, brs)。

[1021] 実施例53 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,3-ジオール

[1022] [化294]

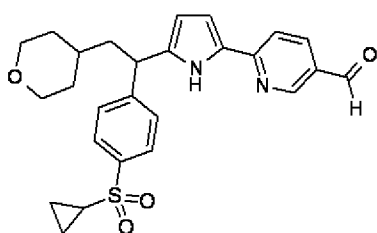


- [1023] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]マロン酸ジエチル(100mg)のテトラヒドロフラン(1.5mL)溶液を水素化アルミニウムリチウム(15mg)のテトラヒドロフラン(1.5mL)懸濁液に氷冷下で加えて、2時間攪拌した。さらに水素化アルミニウムリチウム(30mg)を加えた後に、加熱還流下で終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物をテトラヒドロフランで希釈し、硫酸ナトリウム10水和物を加えて反応を停止させた。反応混合物をセライトろ過した後に、ろ液を濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(15mg、収率15%)を黄色アモルファス固体として得た。MS: 511(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 – 1.09 (2 H, m), 1.11 – 1.23 (2 H, m), 1.23 – 1.41 (4 H, m), 1.40 – 1.56 (2 H, m), 1.58 – 1.76 (3 H, m), 1.81 – 1.98 (1 H, m), 2.08 (1 H, d, J=1.7 Hz), 2.53 – 3.03 (2 H, m), 3.54 – 3.68 (1 H, m), 3.70 – 3.99 (5 H, m), 4.21 – 4.42 (1 H, m), 6.12 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.57 – 6.76 (1 H, m), 7.45 – 7.67 (4 H, m), 7.74 – 7.91 (3 H, m), 8.26 (1 H, brs)。

- [1024] 実施例54 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド

- [1025] [化295]



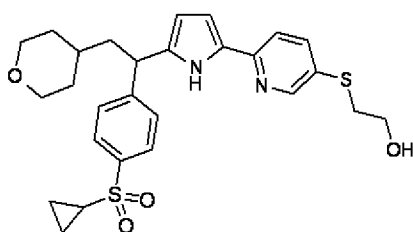
- [1026] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキササン-1,4-ジオン(4.40g)の酢酸(35mL)溶液に酢酸アンモニウム(10.3g)を加え、110℃で45分間攪拌した。室温ま

で冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(3.22g、収率83%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:465(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 – 1.09 (2 H, m), 1.31 – 1.52 (5 H, m), 1.61 – 1.71 (2 H, m), 1.86 – 2.00 (1 H, m), 2.05 – 2.14 (1 H, m), 2.38 – 2.51 (1 H, m), 3.29 (2 H, t, $J=11.4$ Hz), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.21 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.22 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.77 – 6.88 (1 H, m), 7.41 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.58 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.05 (1 H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 8.81 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.33 (1 H, brs), 9.97 (1 H, s)。

[1027] 実施例55 2-[[6-(5-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]スルファニル]エタノール

[1028] [化296]

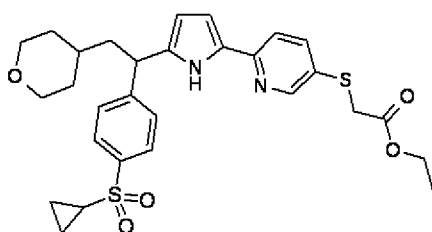


[1029] 5-ブromo-2-(5-[1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(200mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液に2-スルファニルエタノール(63 μL)とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(230mg)を加え、マイクロウェーブ合成装置を用いて120°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(114mg、収率57%)を無色アモルファス固体として得た。MS:513(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 – 1.11 (2 H, m), 1.25 – 1.48 (5 H, m), 1.60 – 1.73 (2 H, m), 1.80 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.19 (2 H, m), 2.36 – 2.52 (1 H, m), 3.05 (2 H, t, $J=5.9$ Hz), 3.19 – 3.37 (2 H, m), 3.73 (2 H, d, $J=4.5$ Hz), 3.84 – 3.99 (2 H, m), 4.09 – 4.23 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.57 – 6.73 (1 H, m), 7.41 (3 H, d, $J=10.6, 8.3$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.41 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.23 (1 H, brs)。

[1030] 実施例56 [[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]スルファニル]酢酸エチル

[1031] [化297]

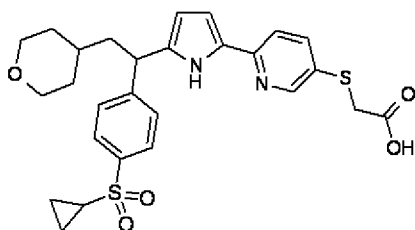


[1032] 5-ブromo-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン (200mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1mL) 溶液にスルファニル酢酸エチル (98 μL) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (230mg) を加え、マイクロウェーブ合成装置を用いて120°Cで3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(117mg、収率54%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:555(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 – 1.09 (2 H, m), 1.22 (3 H, t, $J=7.2$ Hz), 1.29 – 1.46 (5 H, m), 1.64 (2 H, d, $J=19.7$ Hz), 1.78 – 1.96 (1 H, m), 1.99 – 2.13 (1 H, m), 2.37 – 2.52 (1 H, m), 3.18 – 3.37 (2 H, m), 3.54 (2 H, s), 3.83 – 3.99 (2 H, m), 4.06 – 4.24 (3 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.60 – 6.71 (1 H, m), 7.41 (3 H, t, $J=8.7$ Hz), 7.70 (1 H, dd, $J=2.3, 8.7$ Hz), 7.83 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.45 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.16 (1 H, brs)。

[1033] 実施例57 [[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]スルファニル]酢酸

[1034] [化298]

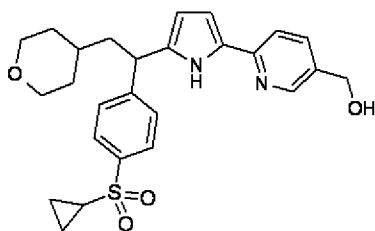


[1035] [[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]スルファニル]酢酸エチル (75mg) のメタノール (3mL) 溶液に2M水酸化ナトリウム水溶液 (170 μ L) を加え、50°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を1M塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮して、題記化合物 (50mg、収率70%) を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 527 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.91 – 1.07 (2 H, m), 1.25 – 1.39 (4 H, m), 1.52 – 1.69 (2 H, m), 1.73 – 1.95 (1 H, m), 1.98 – 2.16 (1 H, m), 2.33 – 2.51 (1 H, m), 3.26 (3 H, t, $J=11.7$ Hz), 3.56 (2 H, brs), 3.90 (2 H, d, $J=11.4$ Hz), 4.26 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.08 – 6.19 (1 H, m), 6.64 – 6.84 (1 H, m), 7.44 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.53 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.71 – 7.88 (3 H, m), 8.63 (1 H, s), 11.48 (1 H, d, $J=5.7$ Hz)。

[1036] 実施例58 [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール

[1037] [化299]



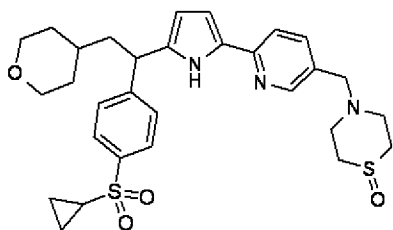
[1038] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド (200mg) のテトラヒドロフ

ラン(1mL)およびメタノール(1mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(55.0mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(166mg、収率83%)を無色アモルファス固体として得た。MS:467(M^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 – 1.08 (2 H, m), 1.25 – 1.47 (5 H, m), 1.51 – 1.58 (1 H, m), 1.64 – 1.71 (1 H, m), 1.79 – 1.96 (2 H, m), 2.00 – 2.15 (1 H, m), 2.37 – 2.49 (1 H, m), 3.19 – 3.36 (2 H, m), 3.83 – 3.97 (2 H, m), 4.16 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.66 (2 H, s), 6.15 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.57 – 6.71 (1 H, m), 7.38 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46 – 7.54 (1 H, m), 7.58 – 7.68 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.33 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 9.38 (1 H, brs)。

[1039] 実施例59 4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]チオモルホリン 1-オキシド

[1040] [化300]

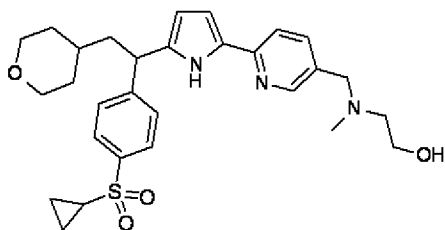


[1041] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液にチオモルホリン 1-オキシド(155mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(280mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(87mg、収率36%)を無色アモルファス固体として得た。MS:568(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.09 (2 H, m), 1.26 (1 H, t, $J=7.4$ Hz), 1.30 – 1.47 (4 H, m), 1.53 – 1.59 (1 H, m), 1.65 – 1.71 (1 H, m), 1.83 – 1.97 (1 H, m), 2.02 – 2.15 (1 H, m), 2.37 – 2.50 (1 H, m), 2.62 – 2.93 (6 H, m), 2.99 – 3.13 (2 H, m), 3.28 (2 H, t, $J=11.7$ Hz), 3.54 (2 H, s), 3.85 – 3.99 (2 H, m), 4.07 – 4.23 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.61 – 6.68 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.44 – 7.62 (2 H, m), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.30 (1 H, s), 9.19 (1 H, brs)。

[1042] 実施例60 2-[[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}(メチル)アミノ]エタノール

[1043] [化301]



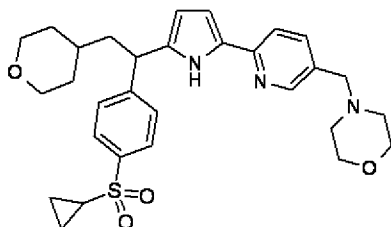
[1044] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に2-(メチルアミノ)エタノール(80 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(280mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(181mg、収率80%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 524(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.08 (2 H, m), 1.28 – 1.44 (5 H, m), 1.54 – 1.58 (1 H, m), 1.62 – 1.72 (2 H, m), 1.81 – 1.96 (1 H, m), 2.00 – 2.14 (1 H, m), 2.22 (3 H, s), 2.37 – 2.50 (1 H, m), 2.59 (2 H, t, $J=5.3$ Hz), 3.21 – 3.36 (2 H, m), 3.52 (2 H, s), 3.62 (2 H, t, $J=5.3$ Hz), 3.92 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 4.18 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.15 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.59 – 6.68 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 – 7.50 (1 H, m), 7.52 – 7.60 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.28 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.21 (

1 H, brs)。

[1045] 実施例61 4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}モルホリン

[1046] [化302]

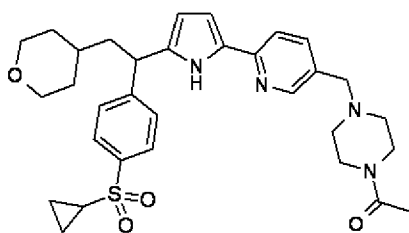


[1047] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液にモルホリン(240 μ L)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(280mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(192mg、収率83%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 536 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94 – 1.10 (2 H, m), 1.26 (1 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.30 – 1.47 (4 H, m), 1.52 – 1.58 (1 H, m), 1.61 – 1.70 (1 H, m), 1.81 – 1.96 (1 H, m), 2.00 – 2.14 (1 H, m), 2.37 – 2.48 (5 H, m), 3.20 – 3.36 (2 H, m), 3.41 – 3.48 (2 H, m), 3.62 – 3.74 (4 H, m), 3.92 (2 H, d, $J=12.1$ Hz), 4.06 – 4.23 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.60 – 6.66 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 – 7.50 (1 H, m), 7.59 (1 H, dd, $J=2.1, 8.1$ Hz), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.30 (1 H, s), 9.19 (1 H, brs)。

[1048] 実施例62 1-アセチル-4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン

[1049] [化303]

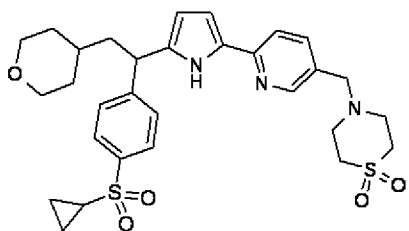


- [1050] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(100mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に1-アセチルピペラジン(65mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(140mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(114mg、収率92%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 577(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.97 - 1.08 (2 H, m), 1.23 - 1.48 (5 H, m), 1.53 - 1.58 (1 H, m), 1.65 - 1.71 (1 H, m), 1.83 - 1.96 (1 H, m), 2.07 (3 H, s), 2.36 - 2.49 (5 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.39 - 3.49 (4 H, m), 3.56 - 3.63 (2 H, m), 3.92 (2 H, d, J=11.4 Hz), 4.13 - 4.22 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.64 (1 H, t, J=3.0 Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 - 7.50 (1 H, m), 7.54 - 7.61 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.29 (1 H, s), 9.18 (1 H, brs)。

- [1051] 実施例63 4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]チオモルホリン 1,1-ジオキシド

- [1052] [化304]



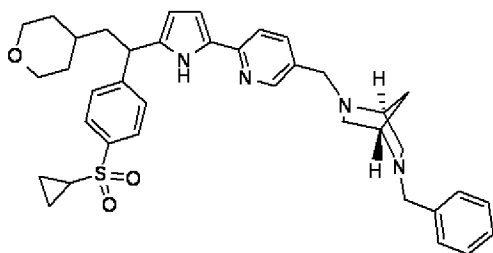
- [1053] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロ

ロエタン(5mL)溶液にチオモルホリン 1,1-ジオキシド(135mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(280mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(108mg、収率43%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 584(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.10 (2 H, m), 1.23 – 1.46 (5 H, m), 1.60 – 1.72 (2 H, m), 1.83 – 1.99 (1 H, m), 2.01 – 2.14 (1 H, m), 2.38 – 2.50 (1 H, m), 3.01 (8 H, dd, $J=6.2, 18.4$ Hz), 3.21 – 3.35 (2 H, m), 3.61 (2 H, s), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.07 – 4.24 (1 H, m), 6.16 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.61 – 6.69 (1 H, m), 7.41 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.45 – 7.51 (1 H, m), 7.53 – 7.60 (1 H, m), 7.83 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.29 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.15 (1 H, brs)。

[1054] 実施例64 (1S,4S)-2-ベンジル-5-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

[1055] [化305]



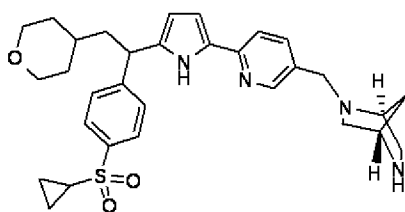
[1056] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に(1S,4S)-2-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン2臭素酸塩(350mg)とトリエチルアミン(310 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(280mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(172mg、収率63

%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 637 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 – 1.08 (2 H, m), 1.26 – 1.45 (4 H, m), 1.53 – 1.63 (1 H, m), 1.69 – 1.80 (2 H, m), 1.80 – 1.96 (1 H, m), 2.00 – 2.14 (1 H, m), 2.36 – 2.51 (1 H, m), 2.57 – 2.71 (2 H, m), 2.77 – 2.88 (2 H, m), 3.19 – 3.36 (4 H, m), 3.59 – 3.79 (4 H, m), 3.84 – 3.97 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.14 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.58 – 6.67 (1 H, m), 7.18 – 7.25 (1 H, m), 7.27 – 7.49 (7 H, m), 7.63 (1 H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.34 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.22 (1 H, brs)。

[1057] 実施例65 (1S,4S)-2-([6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

[1058] [化306]



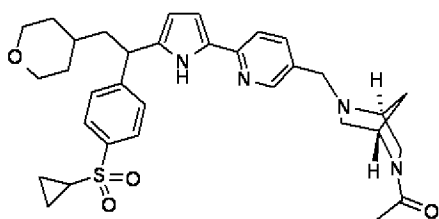
[1059] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(300mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン2臭素酸塩(390mg)とトリエチルアミン(460 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(415mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(95mg、収率27%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 547 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.90 – 1.46 (9 H, m), 1.52 – 1.70 (3 H, m), 1.85 (1 H, d, $J=6.4$ Hz), 2.02 – 2.15 (1 H, m), 2.55 (2 H, d, $J=7.6$ Hz), 2.68 (1 H, d, $J=9.5$ Hz), 2.73 – 2.86 (1 H, m), 3.15 (2 H, t, $J=11.5$ Hz), 3.21 – 3.30 (2 H, m), 3.64 (2 H, q, $J=13.8$ Hz), 3.72 – 3.86 (2 H, m), 4.27 – 4.42 (1 H, m), 5.96 – 6.20 (1 H, m), 6.56

- 6.69 (1 H, m), 7.49 - 7.67 (4 H, m), 7.79 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.36 (1 H, d, J=1.5 Hz), 11.25 (1 H, brs)。

[1060] 実施例66 (1S,4S)-2-アセチル-5-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン

[1061] [化307]

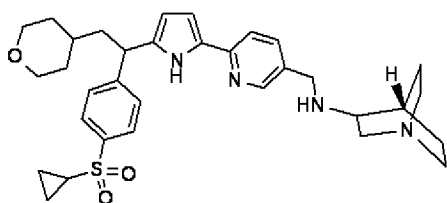


[1062] (1S,4S)-2-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (29.0mg) のジクロロメタン (5mL) 溶液に塩化アセチル (6 μ L) とトリエチルアミン (23 μ L) を氷冷下に加え、その後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物 (10.0mg、収率32%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 589 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 - 1.10 (2 H, m), 1.30 - 1.44 (5 H, m), 1.59 - 1.69 (2 H, m), 1.74 - 1.96 (5 H, m), 2.06 (3 H, d, J=6.8 Hz), 2.37 - 2.57 (1 H, m), 2.60 - 3.04 (2 H, m), 3.21 - 3.36 (3 H, m), 3.45 - 3.58 (2 H, m), 3.62 - 3.76 (2 H, m), 3.92 (2 H, d, J=11.3 Hz), 4.09 - 4.26 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, J=2.7 Hz), 6.57 - 6.70 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.43 - 7.50 (1 H, m), 7.55 - 7.65 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.21 - 8.39 (1 H, m), 9.24 (1 H, brs)。

[1063] 実施例67 N-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン

[1064] [化308]

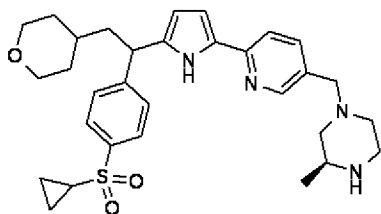


- [1065] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(100mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に1-アザビスクロ[2.2.2]オクタン-3-アミン 2塩酸塩(100mg)とトリエチルアミン(150 μ L)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(65. 0mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(30. 0mg、収率24%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 575(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 – 1.12 (4 H, m), 1.24 (4 H, d, $J=5.1$ Hz), 1.60 (3 H, d, $J=5.1$ Hz), 1.72 – 1.93 (3 H, m), 1.98 – 2.14 (1 H, m), 2.30 – 2.44 (1 H, m), 2.57 – 2.86 (6 H, m), 2.90 – 3.03 (1 H, m), 3.15 (3 H, t, $J=11.6$ Hz), 3.53 – 3.69 (2 H, m), 3.79 (2 H, d, $J=9.2$ Hz), 4.36 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.01 – 6.14 (1 H, m), 6.57 – 6.68 (1 H, m), 7.50 – 7.69 (4 H, m), 7.79 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.36 (1 H, d, $J=1.3$ Hz), 11.26 (1 H, brs)。

- [1066] 実施例68 (3S)-1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル]-3-メチルピペラジン

- [1067] [化309]



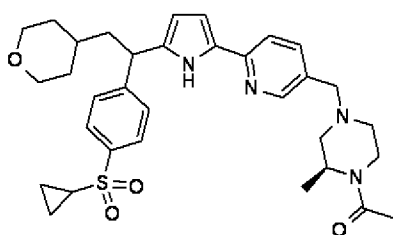
- [1068] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(250mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に(2S)-2-メチルピペラジン(270mg)を加え、室温で30分間攪拌

した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(230mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(111mg、収率38%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 549(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.03 (2 H, m), 1.05 (3 H, d, $J=6.2$ Hz), 1.29 – 1.49 (5 H, m), 1.52 – 1.70 (3 H, m), 1.82 – 1.97 (2 H, m), 2.05 – 2.15 (2 H, m), 2.36 – 2.49 (1 H, m), 2.66 – 2.79 (2 H, m), 2.81 – 3.05 (3 H, m), 3.19 – 3.36 (2 H, m), 3.40 – 3.50 (2 H, m), 3.84 – 4.00 (2 H, m), 4.12 – 4.23 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.63 (1 H, dd, $J=2.4, 3.5$ Hz), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 – 7.50 (1 H, m), 7.52 – 7.63 (1 H, m), 7.75 – 7.88 (2 H, m), 8.29 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.22 (1 H, brs)。

[1069] 実施例69 (2S)-1-アセチル-4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)メチル]-2-メチルピペラジン

[1070] [化310]



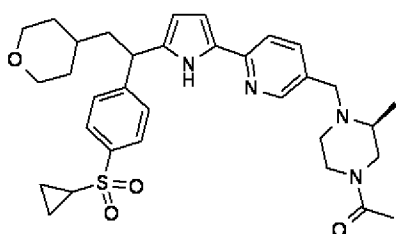
[1071] 酢酸(5.6 μL)のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(25.0mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(18.0mg)、N-メチルモルホリン(30 μL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に(3S)-1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)メチル]-3-メチルピペラジン(45.0mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(43.0mg、収率90%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

。MS: 591 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 – 1.11 (2 H, m), 1.14 – 1.52 (10 H, m), 1.54 – 1.61 (1 H, m), 1.66 – 1.71 (1 H, m), 1.81 – 1.97 (1 H, m), 1.97 – 2.21 (6 H, m), 2.36 – 2.49 (1 H, m), 2.54 – 2.68 (1 H, m), 2.70 – 2.85 (1 H, m), 3.19 – 3.61 (5 H, m), 3.93 (2 H, d, J=11.4 Hz), 4.13 – 4.25 (1 H, m), 6.15 (1 H, brs), 6.58 – 6.68 (1 H, m), 7.41 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.44 – 7.51 (1 H, m), 7.59 (1 H, dd, J=2.1, 8.1 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1 H, d, J=1.5 Hz), 9.20 (1 H, brs)。

[1072] 実施例70 (2S)-4-アセチル-1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)メチル]-2-メチルピペラジン

[1073] [化311]



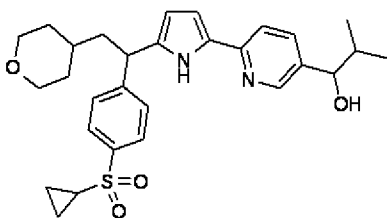
[1074] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)の1, 2-ジクロロエタン(3mL)溶液に(3S)-1-アセチル-3-メチルピペラジン(140mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(273mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(184mg、収率72%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 591 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 – 1.07 (2 H, m), 1.14 (3 H, d, J=6.2 Hz), 1.24 – 1.50 (5 H, m), 1.54 – 1.60 (1 H, m), 1.65 – 1.71 (1 H, m), 1.83 – 1.98 (1 H, m), 1.99 – 2.18 (5 H, m), 2.35 – 2.55 (2 H, m), 2.58 – 2.71 (1 H, m), 2.77 – 3.36 (5 H, m), 3.48 (1 H, q, J=7.0 Hz), 3.82 – 4.00 (3 H, m), 4.07 – 4.24 (2 H, m), 6.15 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.63 (1 H, t, J=2.8 Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.44 – 7.50 (1 H, m), 7.5

4 - 7.62 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.30 (1 H, s), 9.18 (1 H, brs)。

[1075] 実施例71 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1-オール

[1076] [化312]

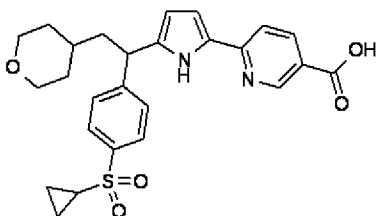


[1077] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(100mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に(2-メチルエチル)マグネシウムブロミド(1Mテトラヒドロフラン溶液、650 μ L)を -20°C で加えて30分間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物(40. 0mg、収率37%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 509(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3 H, d, J=6.8 Hz), 0.92 - 1.11 (5 H, m), 1.27 - 1.45 (5 H, m), 1.63 - 1.74 (2 H, m), 1.82 - 1.99 (3 H, m), 2.00 - 2.16 (1 H, m), 2.35 - 2.51 (1 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.92 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.17 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.38 (1 H, d, J=6.4 Hz), 6.15 (1 H, brs), 6.59 - 6.70 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.44 - 7.52 (1 H, m), 7.54 - 7.63 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.22 - 8.34 (1 H, m), 9.26 (1 H, brs)。

[1078] 実施例72 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸

[1079] [化313]

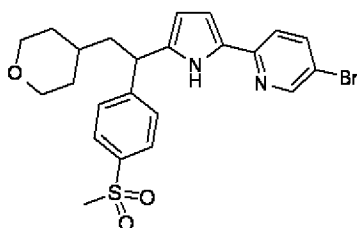


[1080] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(100mg)のアセトン(5mL)溶液に過マンガン酸カリウム(45.0mg)の水溶液(1mL)を加えて、室温で終夜攪拌した。反応混合物に亜硫酸ナトリウムを加えた後に、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮して、題記化合物(50.0mg、収率49%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 481 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.77 – 1.08 (2 H, m), 1.23 – 1.48 (5 H, m), 1.56 – 1.74 (2 H, m), 1.87 – 2.03 (1 H, m), 2.07 – 2.25 (1 H, m), 2.31 – 2.49 (1 H, m), 3.15 – 3.41 (2 H, m), 3.78 – 4.01 (2 H, m), 4.36 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.06 – 6.35 (1 H, m), 6.84 – 6.93 (1 H, m), 7.50 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.70 (1 H, d, J=8.7 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.33 (1 H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 9.12 (1 H, d, J=1.9 Hz), 11.09 (1 H, brs)

[1081] 実施例73 5-ブロモ-2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピロラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1082] [化314]



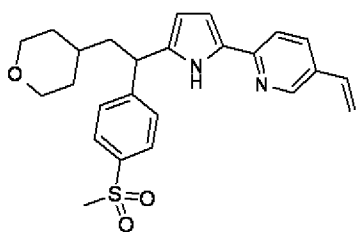
[1083] 1-(5-ブロモビリジン-2-イル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン (3.89g) の酢酸 (40mL) 溶液に酢酸アンモニウム (9.50g) を加え、110℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (3.20g、収率86%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 491 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 – 1.53 (3 H, m), 1.60 – 1.71 (2 H, m), 1.80 – 1.96 (1 H, m), 1.99 – 2.15 (1 H, m), 3.02 – 3.06 (3 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.

83 - 3.99 (2 H, m), 4.06 - 4.23 (1 H, m), 6.14 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.63 (1 H, t, J=3.0 Hz), 7.33 - 7.44 (3 H, m), 7.70 (1 H, dd, J=2.3, 8.7 Hz), 7.87 (2 H, d, J=8.0 Hz), 8.42 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.16 (1 H, brs)。

[1084] 実施例74 5-エテニル-2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1085] [化315]

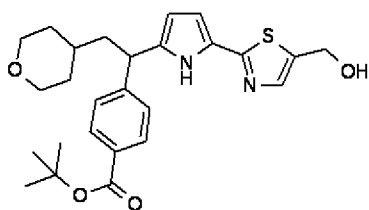


[1086] 5-ブromo-2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン (1.50g) のトルエン (20mL) 溶液にトリブチル(ビニル)すず (900 μ L) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (315mg) を加え、アルゴン雰囲気下 110°C で終夜攪拌した。室温まで冷却した後に反応混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチルーヘキサン (1:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (950mg、収率 71%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 437 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 - 1.50 (3 H, m), 1.56 (1 H, brs), 1.66 (1 H, brs), 1.80 - 1.96 (1 H, m), 2.00 - 2.16 (1 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.16 - 3.36 (2 H, m), 3.81 - 3.99 (2 H, m), 4.10 - 4.22 (1 H, m), 5.30 (1 H, d, J=11.0 Hz), 5.75 (1 H, d, J=17.8 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.56 - 6.74 (2 H, m), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.0 Hz), 8.36 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.36 (1 H, brs)。

[1087] 実施例75 4-[1-[5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸tert-ブチル

[1088] [化316]

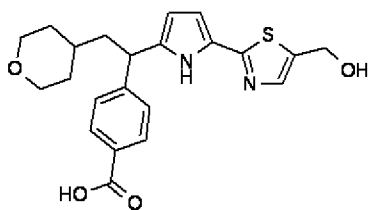


- [1089] 4-[2,5-ジオキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)-5-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ペンチル]安息香酸tert-ブチル(2.24g)の酢酸(15mL)溶液に酢酸アンモニウム(4.85g)を加え、110℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(1.30g、収率71%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:469(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 – 1.42 (3 H, m), 1.45 – 1.53 (1 H, m), 1.55 – 1.60 (9 H, m), 1.63 – 1.70 (1 H, m), 1.83 – 2.03 (2 H, m), 2.13 (1 H, t, J=5.9 Hz), 3.25 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.84 – 3.96 (2 H, m), 4.03 – 4.16 (1 H, m), 4.80 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.07 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.55 – 6.61 (1 H, m), 7.24 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.09 (1 H, brs)。

- [1090] 実施例76 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸

- [1091] [化317]

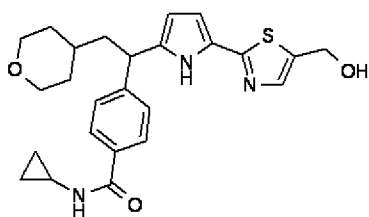


- [1092] 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸tert-ブチル(200mg)のジクロロメタン(10mL)溶液にトリフルオロ酢酸(2mL)を氷冷下で加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、分取HPLCに付し、題記化合物(60.0mg、収率34%)を淡黄色の固体として得た。MS:413(MH⁺)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 – 1.42 (3 H, m), 1.58 (2 H, d, $J=11.4$ Hz), 1.75 – 1.93 (1 H, m), 1.95 – 2.12 (1 H, m), 3.14 (2 H, t, $J=10.4$ Hz), 3.78 (2 H, d, $J=10.6$ Hz), 4.24 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.62 (2 H, s), 5.48 (1 H, brs), 5.98 – 6.12 (1 H, m), 6.51 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 7.37 – 7.54 (3 H, m), 7.86 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 11.55 (1 H, brs), 12.79 (1 H, brs)。

[1093] 実施例77 N-シクロプロピル-4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ベンズアミド

[1094] [化318]

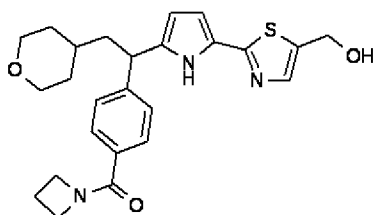


[1095] 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸(270mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(100mg)、N-メチルモルホリン(215 μL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物にシクロプロピルアミン(50 μL)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で洗浄した。得られた水層を1M水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(210mg、収率71%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:452(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.54 – 0.67 (2 H, m), 0.79 – 0.94 (2 H, m), 1.24 – 1.40 (3 H, m), 1.42 – 1.53 (1 H, m), 1.60 (1 H, d, $J=12.5$ Hz), 1.80 – 2.01 (2 H, m), 2.66 (1 H, d, $J=3.4$ Hz), 2.82 – 2.92 (1 H, m), 3.16 – 3.29 (2 H, m), 3.87 (2 H, dd, $J=4.7, 10.0$ Hz), 4.02 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 4.77 (2 H, s), 6.06 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.27 (1 H, d), 6.55 – 6.62 (1 H, m), 7.17 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29 (1 H, s), 7.59 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.50 (1 H, brs)。

[1096] 実施例78 [2-(5-{1-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール

[1097] [化319]

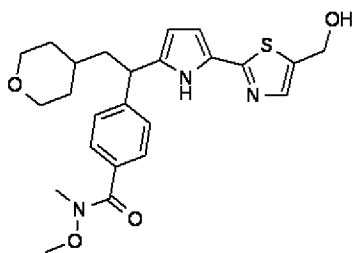


[1098] 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸(100mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(70.0mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(50.0mg)を加え、30分間攪拌した。反応混合物にアゼチジン(21.0mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(30.0mg、収率28%)を無色アモルファス固体として得た。MS:452(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 - 1.43 (4 H, m), 1.46 - 1.57 (1 H, m), 1.80 - 2.07 (2 H, m), 2.25 - 2.40 (2 H, m), 2.41 - 2.55 (1 H, m), 3.17 - 3.33 (2 H, m), 3.89 (2 H, dd, J=4.7, 10.4 Hz), 4.05 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.14 - 4.38 (4 H, m), 4.77 (2 H, s), 6.09 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.56 - 6.62 (1 H, m), 7.20 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.29 (1 H, s), 7.55 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.34 (1 H, brs)。

[1099] 実施例79 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-N-メトキシ-N-メチルベンズアミド

[1100] [化320]

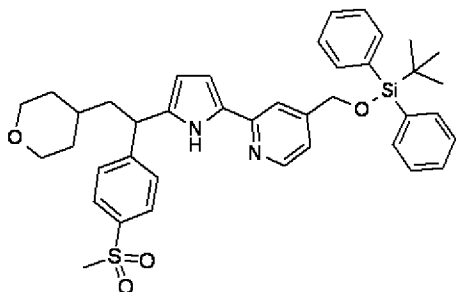


[1101] 4-[1-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]安息香酸(200mg)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(140mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(100mg)、N-メチルモルホリン(160 μ L)を加え、1時間攪拌した。反応混合物にN-メトキシメタンアミン塩酸塩(60.0mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1M塩酸で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(92.0mg、収率42%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:456(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 - 1.46 (4 H, m), 1.54 (1 H, d, J=11.7 Hz), 1.82 - 2.04 (2 H, m), 2.29 (1 H, brs), 3.18 - 3.31 (2 H, m), 3.35 (3 H, s), 3.56 (3 H, s), 3.90 (2 H, dd, J=5.1, 10.4 Hz), 4.01 - 4.12 (1 H, m), 4.79 (2 H, s), 6.10 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.56 - 6.62 (1 H, m), 7.22 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.35 (1 H, s), 7.62 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.25 (1 H, brs)。

[1102] 実施例80 4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1103] [化321]



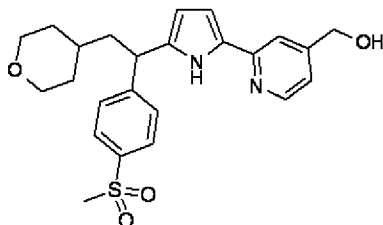
[1104] 1-[4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル]ピリジン-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン(1.90g)の酢酸(15mL)溶液に酢酸アンモニウム(3.40g)を加え、110°Cで45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。

酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(900mg、収率49%)を無色アモルファス固体として得た。MS:679(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 – 1.14 (9 H, m), 1.24 – 1.51 (4 H, m), 1.63 – 1.72 (1 H, m), 1.83 – 1.96 (1 H, m), 2.03 – 2.17 (1 H, m), 3.04 (3 H, s), 3.22 – 3.37 (2 H, m), 3.85 – 4.00 (2 H, m), 4.17 (1 H, q, $J=7.3$ Hz), 4.74 (2 H, s), 6.14 (1 H, t, $J=2.9$ Hz), 6.60 (1 H, dd, $J=2.3, 3.4$ Hz), 6.99 (1 H, dd, $J=5.2, 1.4$ Hz), 7.33 – 7.47 (8 H, m), 7.53 (1 H, s), 7.63 – 7.72 (4 H, m), 7.83 – 7.91 (2 H, m), 8.28 – 8.35 (1 H, m), 9.29 (1 H, brs)。

[1105] 実施例81 [2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-イル]メタノール

[1106] [化322]



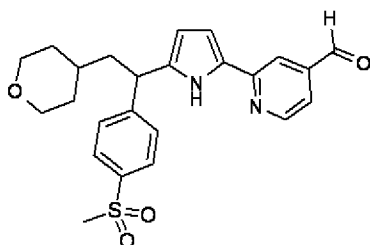
[1107] 4-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(870mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液にフッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、1.54mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(533mg、収率95%)を無色アモルファス固体として得た。MS:441(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 – 1.50 (3 H, m), 1.53 – 1.58 (1 H, m), 1.65 – 1.70 (1 H, m), 1.80 – 1.95 (1 H, m), 1.99 – 2.13 (2 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.19 – 3.36 (2 H, m), 3.82 – 3.98 (2 H, m), 4.12 – 4.22 (1 H, m), 4.72 (2 H, s), 6.14 (1 H, t, $J=3$

.0 Hz), 6.62 – 6.70 (1 H, m), 6.98 (1 H, dd, $J=1.5, 5.3$ Hz), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.50 (1 H, s), 7.85 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.32 (1 H, d, $J=5.3$ Hz), 9.39 (1 H, brs)。

[1108] 実施例82 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-カルバルデヒド

[1109] [化323]

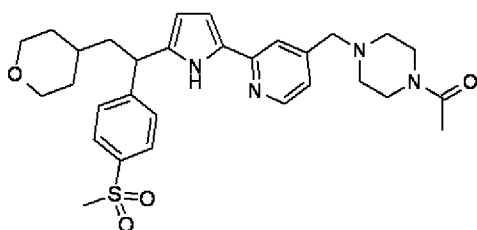


[1110] [2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-イル]メタノール(457mg)のアセトニトリル(10mL)溶液にデスマーチン試薬(530mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(380mg、収率83%)を黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30 – 1.51 (3 H, m), 1.55 – 1.60 (1 H, m), 1.66 – 1.72 (1 H, m), 1.85 – 1.99 (1 H, m), 2.05 – 2.15 (1 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.29 (2 H, t, $J=11.4$ Hz), 3.88 – 3.99 (2 H, m), 4.16 – 4.24 (1 H, m), 6.19 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.75 – 6.80 (1 H, m), 7.36 – 7.47 (3 H, m), 7.82 – 7.92 (3 H, m), 8.60 (1 H, d, $J=5.7$ Hz), 9.24 (1 H, brs), 10.05 (1 H, s)。

[1111] 実施例83 1-アセチル-4-[[2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-イル]メチル]ピペラジン

[1112] [化324]

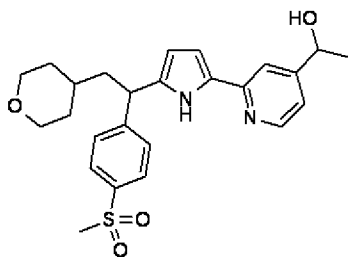


[1113] 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-カルバルデヒド(170mg)の1, 2-ジクロロエタン(5mL)溶液に1-アセチルピペラジン(115mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(250mg)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(180mg、収率85%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:551(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29 – 1.50 (3 H, m), 1.54 – 1.60 (1 H, m), 1.82 – 1.97 (1 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.36 – 2.50 (4 H, m), 3.04 (3 H, s), 3.20 – 3.37 (2 H, m), 3.40 – 3.53 (4 H, m), 3.58 – 3.69 (2 H, m), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.14 – 4.22 (1 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.59 – 6.72 (1 H, m), 6.93 – 7.06 (1 H, m), 7.36 – 7.53 (3 H, m), 7.87 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.32 (1 H, d, $J=4.5$ Hz), 9.28 (1 H, brs)。

[1114] 実施例84 1-[2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-イル]エタノール

[1115] [化325]



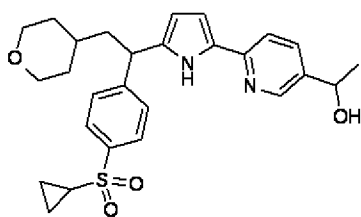
[1116] 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-4-カルバルデヒド(210mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(3Mジエチルエーテル溶液、0.5mL)を0℃で加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(165mg、収率76%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:455(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28 – 1.44 (3 H, m), 1.49 (3 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.53 –

1.58 (1 H, m), 1.63 – 1.70 (1 H, m), 1.79 – 1.95 (1 H, m), 1.96 – 2.15 (2 H, m), 3.03 (3 H, s), 3.20 – 3.36 (2 H, m), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.11 – 4.25 (1 H, m), 4.88 (1 H, q, J=6.4 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.62 – 6.72 (1 H, m), 7.00 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.41 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1 H, s), 7.86 (2 H, d, J=8.7 Hz), 8.33 (1 H, d, J=4.5 Hz), 9.32 (1 H, brs)。

[1117] 実施例85 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1118] [化326]

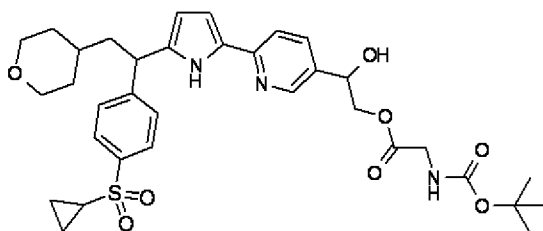


[1119] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(200mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にメチルマグネシウムブロミド(3Mジエチルエーテル溶液、450 μ L)を0°Cで加えた後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(83.0mg、収率40%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:481(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 – 1.08 (2 H, m), 1.24 – 1.42 (5 H, m), 1.48 – 1.52 (3 H, m), 1.54 – 1.58 (1 H, m), 1.65 – 1.71 (1 H, m), 1.80 – 1.96 (2 H, m), 2.00 – 2.16 (1 H, m), 2.37 – 2.51 (1 H, m), 3.21 – 3.36 (2 H, m), 3.86 – 3.98 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, J=7.9 Hz), 4.90 (1 H, q, J=6.4 Hz), 6.15 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.64 (1 H, d, J=2.4, 3.4 Hz), 7.39 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.61 – 7.69 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.30 – 8.40 (1 H, m), 9.34 (1 H, brs)。

[1120] 実施例86 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチル N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシナート

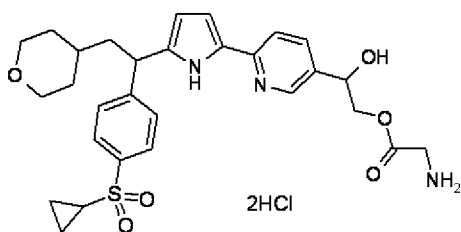
[1121] [化327]



[1122] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール (245mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液にN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン (86.0mg)、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 (115mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (80.0mg)、N-メチルモルホリン (162 μ L) を氷冷下で加えた後に、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (110mg、収率34%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 654 (MH^+)。

[1123] 実施例87 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチル グリシナート2塩酸塩

[1124] [化328]

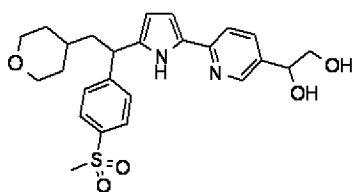


[1125] 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-ヒドロキシエチル N-(tert-ブトキシカルボニル)グリシナート (245mg) の酢酸エチル (5mL) 溶液に4M塩化水素の酢酸エチル溶液 (210 μ L) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、生じた沈殿物をろ取後、乾燥して題記化合物 (44.1mg、収率41%) を淡黄色固体として得た。MS: 554 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.91 – 1.40 (7 H, m), 1.60 (2 H, brs), 1.84 – 1.97 (1 H, m), 2.16 (1 H, brs), 2.68 – 2.89 (1 H, m), 3.15 (2 H, t, $J=11.5$ Hz), 3.53 – 3.94 (9 H, m), 4.24 – 4.46 (3 H, m), 4.97 (1 H, t, $J=4.9$ Hz), 6.18 – 6.34 (1 H, m), 7.59 – 7.71 (2 H, m), 7.82 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.14 (1 H, brs), 8.32 (3 H, brs), 8.43 – 8.52 (1 H, m)。

[1126] 実施例88 1-[6-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

[1127] [化329]



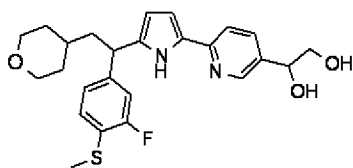
[1128] 1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン (232mg) の酢酸 (5mL) 溶液に酢酸アンモニウム (540mg) を加え、 110°C で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、粗生成物 (218mg) を得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に1M塩酸 (5mL) を加え、 50°C で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物 (155mg、収率78%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 471 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 – 1.46 (3 H, m), 1.50 – 1.57 (1 H, m), 1.65 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 1.78 – 1.97 (1 H, m), 1.97 – 2.13 (1 H, m), 2.31 (1 H, brs), 2.75 (1 H, brs), 2.97 – 3.09 (3 H, m), 3.18 – 3.35 (2 H, m), 3.55 – 3.68 (1 H, m), 3.70 – 3.80 (1 H, m), 3.91 (2 H, d, $J=12.1$ Hz), 4.05 – 4.23 (1 H, m), 4.79 (1 H, dd, $J=3.8, 8.0$ Hz), 6.14 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.57 – 6.71 (1 H, m), 7.40 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.49 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.58 – 7.70 (1 H, m), 7.85 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.42 (2 H, brs)。

[1129] 実施例89 1-[6-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ

-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

[1130] [化330]

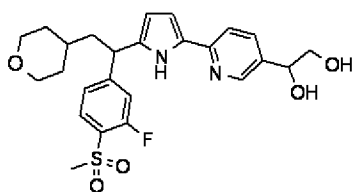


[1131] 1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン (500mg) の酢酸 (5mL) 溶液に酢酸アンモニウム (1.20g) を加え、110℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、粗生成物 (400mg) を得た。得られた粗生成物 (400mg) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液に1M塩酸 (5mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、題記化合物 (367mg、定量的) を淡褐色アモルファス固体として得た。MS: 457 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 – 1.40 (3 H, m), 1.50 – 1.71 (4 H, m), 1.79 – 1.91 (1 H, m), 1.93 – 2.03 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.20 – 3.34 (2 H, m), 3.58 – 3.68 (1 H, m), 3.70 – 3.79 (1 H, m), 3.84 – 3.96 (2 H, m), 4.03 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.78 (1 H, dd, J=3.6, 7.8 Hz), 6.10 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.57 – 6.66 (1 H, m), 6.85 – 7.01 (2 H, m), 7.19 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.47 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.55 – 7.66 (1 H, m), 8.31 (1 H, s), 9.31 (1 H, brs)。

[1132] 実施例90 1-[6-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

[1133] [化331]

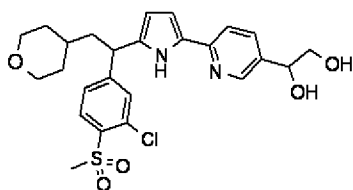


- [1134] 1-[6-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール (367 mg) のテトラヒドロフラン (3mL)、メタノール (3mL) および水 (3mL) の溶液にオキシソ (登録商標) (593mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し、題記化合物 (330mg、84%) を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 489 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27 – 1.50 (3 H, m), 1.51 – 1.72 (5 H, m), 1.77 – 1.91 (1 H, m), 1.96 – 2.04 (1 H, m), 3.19 (3 H, s), 3.22 – 3.34 (2 H, m), 3.57 – 3.67 (1 H, m), 3.70 – 3.79 (1 H, m), 3.85 – 3.97 (2 H, m), 4.79 (1 H, dd, $J=3.4, 8.0$ Hz), 6.14 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.59 – 6.68 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, $J=11.0$ Hz), 7.14 (1 H, d, $J=1.5, 8.0$ Hz), 7.50 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.60 – 7.68 (1 H, m), 7.84 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 8.31 (1 H, s), 9.62 (1 H, brs)。

- [1135] 実施例91 1-[6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

- [1136] [化332]

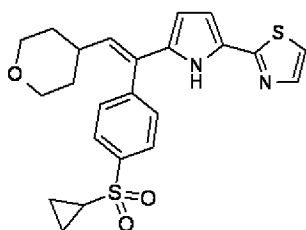


- [1137] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン (620mg) の酢酸 (5mL) 溶液に酢酸アンモニウム (1.36g) を加え、110°C で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮し

、粗生成物(660mg)を得た。得られた粗生成物(660mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に1M塩酸(5mL)を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(500mg、収率90%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:507(MH⁺)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 - 1.48 (3 H, m), 1.51 - 1.62 (3 H, m), 1.74 - 1.89 (1 H, m), 1.95 - 2.09 (1 H, m), 2.38 (1 H, brs), 3.01 (1 H, s), 3.19 - 3.34 (5 H, m), 3.55 - 3.66 (1 H, m), 3.69 - 3.80 (1 H, m), 3.85 - 3.97 (2 H, m), 4.02 - 4.14 (1 H, m), 4.78 (1 H, dd, J=7.8, 3.6 Hz), 6.61 - 6.68 (1 H, m), 7.24 (1 H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.32 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.50 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.59 - 7.67 (1 H, m), 7.97 - 8.05 (1 H, m), 8.30 (1 H, s), 9.71 (1 H, brs)。

[1138] 実施例92 2-[5-[(E)-1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エテニル]-1H-ピロール-2-イル]-1,3-チアゾール

[1139] [化333]



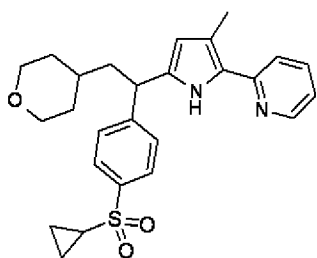
[1140] (5E)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-(1,3-チアゾール-2-イル)ヘキサ-5-エン-1,4-ジオン(278mg)の酢酸(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(750mg)を加え、110℃で45分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、題記化合物(133mg、収率50%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:441(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05 - 1.17 (2 H, m), 1.38 - 1.63 (6 H, m), 2.10 - 2.

32 (1 H, m), 2.49 – 2.66 (1 H, m), 3.17 – 3.35 (2 H, m), 3.91 (2 H, dd, J=3.0, 10.6 Hz), 5.81 – 5.98 (2 H, m), 6.61 (1 H, dd, J=2.3, 3.8 Hz), 7.16 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.96 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.20 (1 H, brs)。

[1141] 実施例93 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

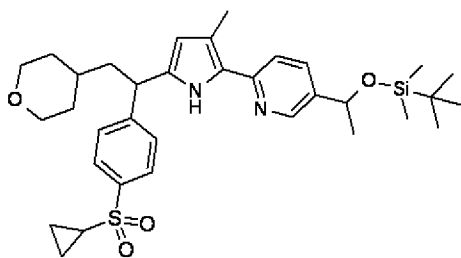
[1142] [化334]



[1143] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(180mg)の酢酸(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(472mg)を加え、110℃で30分間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(140mg、収率81%)を無色アモルファス固体として得た。MS:451 (MH⁺)。 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 – 1.07 (2 H, m), 1.27 – 1.37 (4 H, m), 1.37 – 1.52 (1 H, m), 1.60 – 1.70 (2 H, m), 1.80 – 1.94 (1 H, m), 1.97 – 2.12 (1 H, m), 2.34 – 2.40 (3 H, m), 2.40 – 2.49 (1 H, m), 3.21 – 3.37 (2 H, m), 3.85 – 3.99 (2 H, m), 4.06 – 4.19 (1 H, m), 5.98 (1 H, d, J=3.4 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=4.9, 6.4 Hz), 7.40 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.56 – 7.68 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.42 (1 H, d, J=4.2 Hz), 9.22 (1 H, brs)。

[1144] 実施例94 5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1145] [化335]

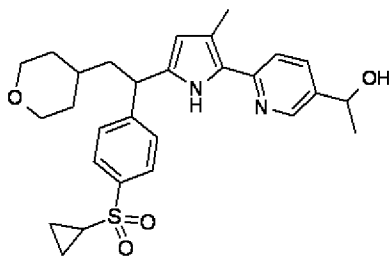


- [1146] 1-[5-(1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)ピリジン-2-イル]-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン(180mg)の酢酸(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(354mg)を加え、90℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(130mg、収率74%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:609(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85 - 0.92 (9 H, m), 0.95 - 1.09 (3 H, m), 1.22 - 1.30 (2 H, m), 1.30 - 1.37 (5 H, m), 1.41 (4 H, d, J=6.2 Hz), 1.60 - 1.72 (2 H, m), 1.79 - 1.94 (1 H, m), 1.99 - 2.14 (1 H, m), 2.34 - 2.39 (3 H, m), 2.40 - 2.51 (1 H, m), 3.20 - 3.37 (3 H, m), 3.86 - 3.99 (2 H, m), 4.07 - 4.19 (2 H, m), 4.86 (1 H, d, J=6.2 Hz), 5.97 (1 H, d, J=3.0 Hz), 7.42 (3 H, t, J=7.9 Hz), 7.57 - 7.66 (1 H, m), 7.77 - 7.89 (2 H, m), 8.37 (1 H, d, J=2.1 Hz), 9.11 (1 H, brs)。

- [1147] 実施例95 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

- [1148] [化336]



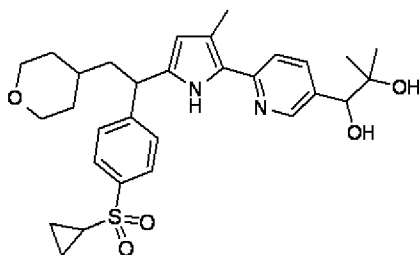
- [1149] 5-(1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)エチル)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-メチル-1H-ピロー

ル-2-イル)ピリジン(130mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液(5mL)にフッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、256 μ L)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(83.0mg、収率79%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:495(M^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 – 1.08 (2 H, m), 1.24 – 1.43 (5 H, m), 1.51 (3 H, d, $J=6.4$ Hz), 1.60 – 1.70 (2 H, m), 1.78 – 1.94 (2 H, m), 1.97 – 2.10 (1 H, m), 2.37 (3 H, s), 2.40 – 2.49 (1 H, m), 3.21 – 3.35 (2 H, m), 3.85 – 3.97 (2 H, m), 4.06 – 4.18 (1 H, m), 4.91 (1 H, q, $J=6.4$ Hz), 5.98 (1 H, d, $J=3.0$ Hz), 7.39 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.63 – 7.71 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.39 (1 H, s), 9.24 (1 H, brs)。

[1150] 実施例96 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-メチル-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

[1151] [化337]



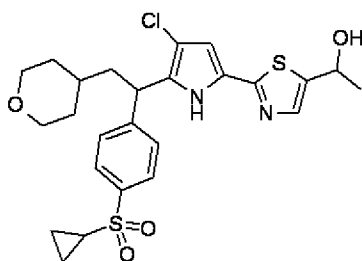
[1152] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-2-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(235mg)の酢酸(5mL)溶液に酢酸アンモニウム(519mg)を加え、90°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(150mg、収率66%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:539(

MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 – 1.05 (2 H, m), 1.08 (3 H, s), 1.22 – 1.28 (3 H, m), 1.29 – 1.40 (4 H, m), 1.40 – 1.50 (1 H, m), 1.60 – 1.70 (2 H, m), 1.78 – 1.94 (1 H, m), 1.96 – 2.11 (2 H, m), 2.35 – 2.39 (3 H, m), 2.40 – 2.49 (1 H, m), 2.71 (1 H, brs), 3.20 – 3.36 (2 H, m), 3.86 – 3.97 (2 H, m), 4.04 – 4.16 (1 H, m), 4.45 – 4.53 (1 H, m), 5.98 (1 H, d, J=2.3 Hz), 7.38 (2 H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.62 – 7.74 (1 H, m), 7.76 – 7.86 (2 H, m), 8.35 (1 H, dd, J=2.0, 5.7 Hz), 9.27 (1 H, brs)。

[1153] 実施例97 1-[2-(4-クロロ-5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1154] [化338]



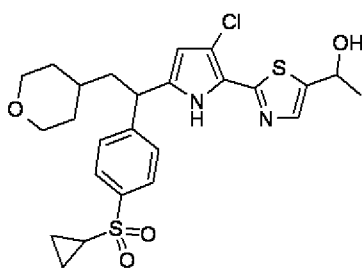
[1155] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(300mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(82.3mg)を0℃で加えた後、50℃で終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物およびその位置異性体の混合物(210mg)を得た。得られた位置異性体の混合物をヘキサナー2-プロパノール(700:300、容積比、18.8mL)に溶解し、CHIRALPAK AD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサナー2-プロパノール(700:300、容積比)を用い、流速60mL/min、30℃で溶出し、保持時間22.0分のピークを分取し、濃縮して得られた固体を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(85.9mg、収率27%)を無色アモルファス固

体として得た。MS:521 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 – 1.08 (2 H, m), 1.28 – 1.44 (6 H, m), 1.50 – 1.63 (4 H, m), 1.83 – 2.08 (2 H, m), 2.36 – 2.49 (2 H, m), 3.18 – 3.34 (2 H, m), 3.83 – 3.98 (2 H, m), 4.40 (1 H, dd, J=9.1, 7.3 Hz), 5.14 (1 H, d, J=6.6 Hz), 6.55 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.41 (3 H, dd, J=3.8, 4.7 Hz), 7.80 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.57 (1 H, brs)。

[1156] 実施例98 1-[2-(3-クロロ-5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1157] [化339]



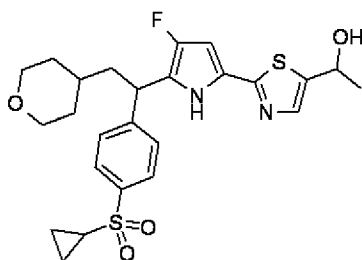
[1158] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール (300mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5mL) にN-クロロコハク酸イミド (82.3mg) を0℃で加えた後、50℃で終夜攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物およびその位置異性体の混合物 (210mg) を得た。得られた位置異性体の混合物をヘキサネ-2-プロパノール (700:300、容積比、18.8mL) に溶解し、CHIRALPAK AD (50mmID×500mmL、ダイセル化学工業製) を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサネ-2-プロパノール (700:300、容積比) を用い、流速60mL/min、30℃で溶出し、保持時間41.0分および55.0分の両ピークを分取し、濃縮して得られた固体を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物 (93.2mg、収率29%) を無色アモルファス固体として得た。MS:521 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 – 1.09 (2 H, m), 1.26 – 1.45 (6 H, m), 1.48 – 1.62 (4 H, m), 1.77 – 1.91 (1 H, m), 1.92 – 2.05 (1 H, m), 2.34 (1 H, brs), 2.39 – 2.51

(1 H, m), 3.17 – 3.34 (2 H, m), 3.86 – 3.96 (2 H, m), 4.05 (1 H, t, J=7.9 Hz), 5.12 – 5.24 (1 H, m), 6.14 (1 H, d, J=2.8 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1 H, s), 7.77 – 7.85 (2 H, m), 9.36 (1 H, d, J=1.3 Hz)。

[1159] 実施例99 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-4-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1160] [化340]



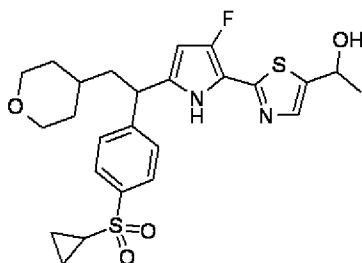
[1161] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(420mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に2,6-ジクロロ-1-フルオロピリジニウムトリフルオロメタンスルホン酸塩(410mg)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物およびその位置異性体の混合物(35.0mg)を得た。得られた位置異性体の混合物をヘキサノーエタノール(850:150、容積比、114mL)に溶解し、TSK_GEL SHILICA-60 (20mmID×250mmL、東ソー・シリカ製)を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサノーエタノール(850:150、容積比)を用い、流速20mL/min、室温で溶出し、保持時間34.5分のピークを分取し、濃縮して得られた固体を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物(18.1mg、収率3%)を無色アモルファス固体として得た。MS:505(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 – 1.09 (2 H, m), 1.23 – 1.43 (7 H, m), 1.54 – 1.63 (3 H, m), 1.81 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.16 (1 H, m), 2.35 (1 H, d, J=4.5 Hz), 2.38 – 2.48 (1 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.0 Hz), 3.92 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.23 (1 H, d, J=7.2, 9.1 Hz), 5.06 – 5.20 (1 H, m), 6.36 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.35 – 7.45 (3 H,

m), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.03 (1 H, brs)。

[1162] 実施例100 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-3-フルオロ-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1163] [化341]



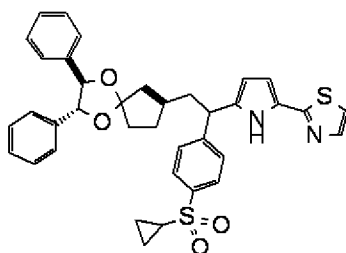
[1164] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール (420mg) のジクロロメタン (5mL) 溶液に2,6-ジクロロ-1-フルオロピリジニウム トリフルオロメタンスルホン酸塩 (410mg) を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を分取HPLCに付し、題記化合物およびその位置異性体の混合物 (35.0mg) を得た。得られた位置異性体の混合物をヘキサネーエタノール (850:150、容積比、114mL) に溶解し、TSK_GEL SHILICA-60 (20mmID×250mmL、東ソー・シリカ製) を用いたHPLCに付し、移動相としてヘキサネーエタノール (850:150、容積比) を用い、流速20mL/min、室温で溶出し、保持時間39.0分のピークを分取し、濃縮して得られた固体を酢酸エチルに溶解して不溶物をろ過して除いた後、さらに濃縮して題記化合物 (26.8mg、収率4%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 505 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91 – 1.12 (2 H, m), 1.25 – 1.41 (5 H, m), 1.51 (1 H, t, J=10.6 Hz), 1.60 (4 H, d, J=6.4 Hz), 1.77 – 1.89 (1 H, m), 1.89 – 2.03 (1 H, m), 2.37 – 2.55 (1 H, m), 2.72 (1 H, d, J=4.5 Hz), 3.16 – 3.39 (2 H, m), 3.91 (2 H, d, J=11.4 Hz), 4.01 (1 H, t, J=8.0 Hz), 5.08 – 5.23 (1 H, m), 5.93 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.31 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1 H, s), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.11 – 9.24 (1 H, m)。

[1165] 実施例101 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-

ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

[1166] [化342]



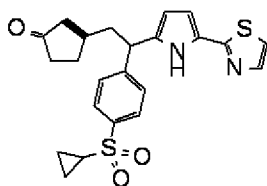
[1167] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ペンタ-1-エン-3-オン (1.70g) のエタノール (10mL) 溶液に、1,3-チアゾール-2-カルバルデヒド (0.33mL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (93mg) およびトリエチルアミン (0.19mL) を加え12時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~60:40、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物のN,N-ジメチルホルムアミド (20mL) 溶液に酢酸アンモニウム (820mg) を加え、100℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~80:20、容積比)で精製して、題記化合物 (0.100g、収率5%) を無色油状物として得た。MS: 637 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.97 - 1.07 (2 H, m), 1.30 - 1.38 (2 H, m), 1.44 - 1.57 (1 H, m), 1.70 - 1.84 (1 H, m), 1.87 - 2.16 (4 H, m), 2.16 - 2.38 (3 H, m), 2.39 - 2.50 (1 H, m), 4.03 - 4.11 (1 H, m), 4.64 - 4.73 (2 H, m), 6.11 - 6.17 (1 H, m), 6.59 - 6.66 (1 H, m), 7.11 (1 H, dd, J=1.4, 3.4 Hz), 7.15 - 7.23 (4 H, m), 7.27 - 7.35 (6 H, m), 7.36 - 7.43 (2 H, m), 7.59 (1 H, dd, J=2.1, 3.4 Hz), 7.78 - 7.85 (2 H, m), 9.10 (1 H, s)。

[1168] 実施例102 (3R)-3-{2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-[5-(1,3-チアゾ

ール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]エチル}シクロペンタノン

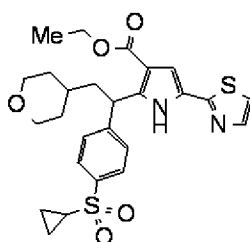
[1169] [化343]



[1170] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(0.100g)の1,4-ジオキサン(2mL)溶液に、室温にて4.5M硫酸水溶液(2mL)を加え室温で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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~80:20、容積比)で精製し、ジエチルエーテル-ヘキサンから再結晶して、題記化合物(0.03g、収率43%)を無色結晶として得た。MS:441(MH⁺)。融点165-167°C。

[1171] 実施例103 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル

[1172] [化344]

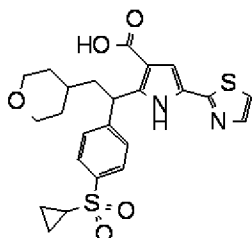


[1173] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-3-オキソ-2-[2-オキソ-2-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタン酸エチル(0.190g)の酢酸(5mL)溶液に、室温にて酢酸アンモニウム(0.411g)を加え、100°Cにて15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~70:30、容積比)で精製して、題記化合物(0.126g、収率68%)を

無色アモルファス固体として得た。MS: 515 (MH^+)。融点178–179°C。

[1174] 実施例104 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸

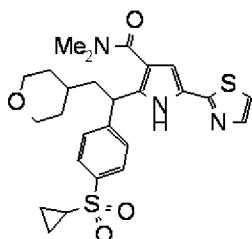
[1175] [化345]



[1176] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチル (0.326g) のテトラヒドロフラン (20mL) およびエタノール (10mL) 混合溶液に4M水酸化リチウム水溶液 (5mL) を加え、70時間加熱還流した。反応混合物を1M塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 65:35~100:0、容積比)で精製して、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物 (0.155g、収率50%) を無色結晶として得た。MS: 487 (MH^+)。融点153–155°C。

[1177] 実施例105 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-N,N-ジメチル-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

[1178] [化346]

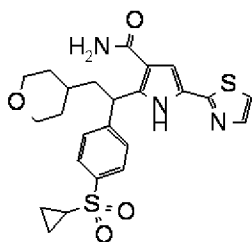


[1179] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (0.066g) のN,N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液にN,N-ジメチルアミン (0.038mL)、O-(ベン

ゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸塩(57mg)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.069mL)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 70:30~100:0、容積比)で精製して、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.058g、収率84%)を無色結晶として得た。MS:514(MH⁺)。融点180-182°C。

[1180] 実施例106 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド

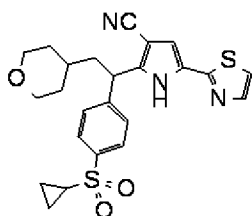
[1181] [化347]



[1182] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸(0.090g)のN,N-ジメチルホルムアミド(9mL)溶液にN-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(71mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩(0.056g)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルに懸濁させた。懸濁液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 70:30~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.058g、収率65%)を無色結晶として得た。MS:486(MH⁺)。融点241-243°C。

[1183] 実施例107 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル

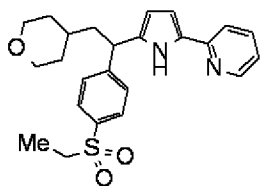
[1184] [化348]



- [1185] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド (0.147g) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、氷冷下にて塩化シアヌル (0.061g) を加えた後、室温まで昇温させ、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~70:30、容積比)で精製して、ヘキサン-ジエチルエーテルから再結晶して題記化合物 (0.093g、収率66%) を無色結晶として得た。MS: 468 (MH⁺)。融点114-116°C。

- [1186] 実施例108 2-(5-{1-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

- [1187] [化349]



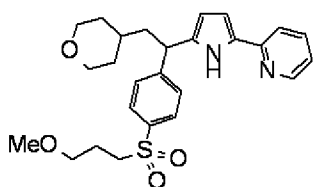
- [1188] 4-[4-(エチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (0.409g) のエタノール (15mL) 溶液にピリジン-2-カルバルデヒド (0.139mL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド (36mg) およびトリエチルアミン (0.073mL) を加え1時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~80:20、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物の酢酸 (10mL) 溶液に酢酸アンモニウム (356mg) を加え、110°Cで3時間攪拌した。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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~80:20、容積比)で精製して、題記化合物(0.350g、収率69%)を無色アモルファス固体として得た。MS:425(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.21 - 1.50 (6 H, m), 1.55 - 1.70 (2 H, m), 1.82 - 1.95 (1 H, m), 2.01 - 2.13 (1 H, m), 3.03 - 3.16 (2 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.87 - 3.98 (2 H, m), 4.13 - 4.20 (1 H, m), 6.12 - 6.18 (1 H, m), 6.63 - 6.67 (1 H, m), 6.97 - 7.04 (1 H, m), 7.41 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.47 - 7.53 (1 H, m), 7.55 - 7.65 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.38 (1 H, d, J=4.5 Hz), 9.32 (1 H, s)。

[1189] 実施例109 2-[5-[1-{4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル}-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル]ピリジン

[1190] [化350]



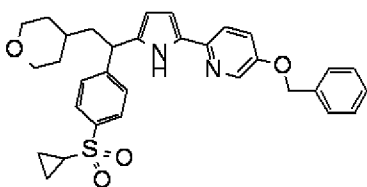
[1191] 4-{4-[(3-メトキシプロピル)スルホニル]フェニル}-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.450g)のエタノール(20mL)溶液にピリジン-2-カルバルデヒド(0.135mL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(35mg)およびトリエチルアミン(0.071mL)を加え1時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物の酢酸(10mL)溶液に酢酸アンモニウム(355mg)を加え、110℃で1.5時間攪拌した。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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、題記化合物(0.400g、収率72%)を無色アモルファス固体として得た。MS:425(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.23 - 1.70 (7 H, m), 1.82 - 2.15 (4 H, m), 3.13 - 3.21 (2 H, m), 3

.23 - 3.34 (5 H, m), 3.41 (2 H, t, J=5.9 Hz), 3.87 - 3.97 (2 H, m), 4.18 (1 H, t, J=7.9 Hz), 6.13 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.62 - 6.68 (1 H, m), 6.97 - 7.04 (1 H, m), 7.41 (1 H, d, J=8.5 Hz), 7.47 - 7.52 (1 H, m), 7.56 - 7.64 (1 H, m), 7.83 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.35 - 8.41 (1 H, m), 9.26 (1 H, s)。

[1192] 実施例110 5-(ベンジルオキシ)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1193] [化351]



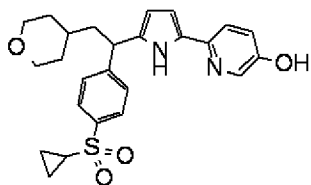
[1194] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (1.56g) のエタノール (60mL) 溶液に5-(ベンジルオキシ)ピリジン-2-カルバルデヒド (1.00g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (132mg) およびトリエチルアミン (0.269mL) を加え2時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~100:0、容積比)で精製し、無色結晶を得た。得られた結晶の酢酸 (40mL) 溶液に酢酸アンモニウム (3.02g) を加え、110℃で2時間攪拌した。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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~50:50、容積比)で精製し、題記化合物 (1.97g、収率82%) を淡緑色アモルファス固体として得た。MS: 543 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.97 - 1.06 (2 H, m), 1.29 - 1.52 (6 H, m), 1.63 (2 H, s), 1.82 - 1.93 (1 H, m), 2.01 - 2.12 (1 H, m), 2.38 - 2.49 (1 H, m), 3.22 - 3.33 (2 H, m), 3.86 - 3.97 (2 H, m), 4.10 - 4.19 (1 H, m), 5.09 (2 H, s), 6.09 - 6.15 (1 H, m), 6.48 - 6.54 (1 H, m), 7.19 - 7.25 (1 H, m), 7.30 - 7.46 (7 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.

15 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 9.11 (1 H, s)。

[1195] 実施例111 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-オール

[1196] [化352]

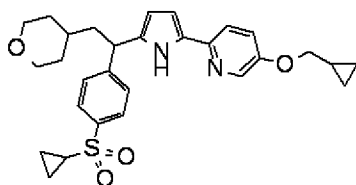


[1197] 5-(ベンジルオキシ)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン (1.97g) のエタノール (30mL) およびテトラヒドロフラン (30mL) 混合溶液に、10%パラジウム炭素(200mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて16時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~80:20、容積比)で精製し、題記化合物(1.62g、収率99%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:453(MH^+)。

^1H NMR ($CDCl_3$) 0.95 - 1.04 (2 H, m), 1.23 - 1.48 (5 H, m), 1.52 - 1.66 (2 H, m), 1.79 - 1.92 (1 H, m), 1.97 - 2.08 (1 H, m), 2.36 - 2.47 (1 H, m), 3.21 - 3.32 (2 H, m), 3.90 (2 H, d, $J=9.2$ Hz), 4.08 - 4.14 (1 H, m), 6.09 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.52 (1 H, dd, $J=3.5, 2.5$ Hz), 7.14 (1 H, dd, $J=2.8, 8.9$ Hz), 7.35 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 (1 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.77 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.02 (1 H, d, $J=2.5$ Hz), 9.39 (1 H, s)。

[1198] 実施例112 5-(シクロプロピルメトキシ)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1199] [化353]



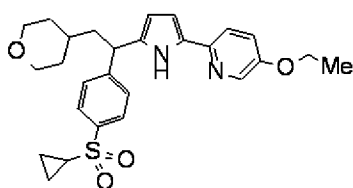
[1200] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-オール (0.260g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、シクロプロピルメタノール (83mg)、トリブチルホスフィン (0.29mL) お

よび1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(290mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をトルエン(10mL)に溶解させた後、ヘキサン(10mL)を加えた。得られた懸濁液をろ過して沈殿物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~70:30、容積比)で精製し、題記化合物(0.240g、収率83%)を無色アモルファス固体として得た。MS:507(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.32 - 0.40 (2 H, m), 0.62 - 0.71 (2 H, m), 0.97 - 1.06 (2 H, m), 1.19 - 1.51 (6 H, m), 1.54 - 1.71 (2 H, m), 1.79 - 1.96 (1 H, m), 2.00 - 2.14 (1 H, m), 2.38 - 2.51 (1 H, m), 3.22 - 3.35 (2 H, m), 3.83 (2 H, d, J=7.0 Hz), 3.87 - 3.98 (2 H, m), 4.07 - 4.21 (1 H, m), 6.12 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.51 (1 H, dd, J=2.5, 3.5 Hz), 7.17 (1 H, dd, J=3.0, 8.8 Hz), 7.36 - 7.47 (3 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.09 (1 H, d, J=2.5 Hz), 9.07 (1 H, s)。

[1201] 実施例113 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-エトキシピリジン

[1202] [化354]



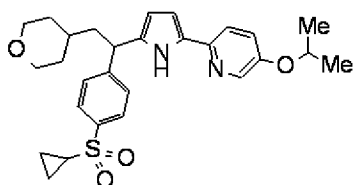
[1203] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-オール(0.260g)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、エタノール(0.067mL)、トリブチルホスフィン(0.29mL)および1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(290mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をトルエン(10mL)に溶解させた後、ヘキサン(10mL)を加えた。得られた懸濁液をろ過して沈殿物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~70:30、容積比)で精製し、題記化合物(0.220g、収率80%)を無色アモルファス固体として得た。MS:481(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.98 - 1.07 (2 H, m), 1.19 - 1.54 (8 H, m), 1.54 - 1.71 (2 H, m), 1.

.81 - 1.94 (1 H, m), 2.00 - 2.12 (1 H, m), 2.38 - 2.49 (1 H, m), 3.22 - 3.34 (2 H, m), 3.88 - 3.96 (2 H, m), 4.06 (2 H, q, J=7.0 Hz), 4.16 (1 H, t, J=7.7 Hz), 6.07 - 6.15 (1 H, m), 6.51 (1 H, dd, J=2.5, 3.5 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 7.35 - 7.47 (3 H, m), 7.77 - 7.87 (2 H, m), 8.08 (1 H, d, J=2.5 Hz), 9.07 (1 H, s)。

[1204] 実施例114 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(1-メチルエトキシ)ピリジン

[1205] [化355]

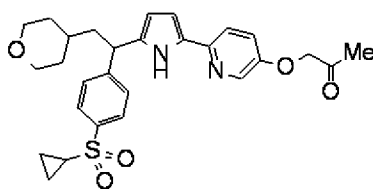


[1206] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-オール (0.260g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、2-プロパノール (0.088 mL)、トリブチルホスフィン (0.29 mL) および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (290 mg) を加え、室温にて 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をトルエン (10 mL) に溶解させた後、ヘキサン (10 mL) を加えた。得られた懸濁液をろ過して沈殿物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80 ~ 70:30、容積比) で精製し、題記化合物 (0.220 g、収率 78%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 495 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.97 - 1.07 (2 H, m), 1.22 - 1.50 (11 H, m), 1.59 (2 H, s), 1.82 - 1.94 (1 H, m), 2.00 - 2.13 (1 H, m), 2.38 - 2.50 (1 H, m), 3.22 - 3.35 (2 H, m), 3.87 - 3.98 (2 H, m), 4.16 (1 H, t, J=7.7 Hz), 4.46 - 4.59 (1 H, m), 6.09 - 6.14 (1 H, m), 6.51 (1 H, dd, J=2.6, 3.4 Hz), 7.15 (1 H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 7.36 - 7.47 (3 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.07 (1 H, d, J=2.6 Hz), 9.06 (1 H, s)。

[1207] 実施例115 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]プロパン-2-オール

[1208] [化356]

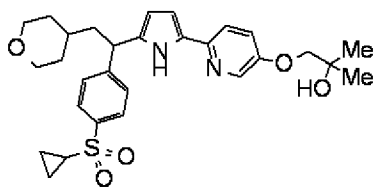


- [1209] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-オール (0.052g) のアセトン (5mL) 溶液に、クロロアセトン (0.01mL)、炭酸カリウム (18mg) およびヨウ化カリウム (2mg) を加え、11時間加熱還流した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~100:0、容積比) で精製し、題記化合物 (0.038g、収率 64%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 509 (MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.98 - 1.07 (2 H, m), 1.29 - 1.47 (5 H, m), 1.59 (3 H, s), 1.82 - 1.95 (1 H, m), 2.01 - 2.13 (1 H, m), 2.29 (3 H, s), 2.39 - 2.50 (1 H, m), 3.23 - 3.34 (2 H, m), 3.88 - 3.98 (2 H, m), 4.09 - 4.19 (1 H, m), 4.58 (2 H, s), 6.11 - 6.15 (1 H, m), 6.53 (1 H, dd, J=2.4, 3.5 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.37 - 7.48 (3 H, m), 7.82 (1 H, d, J=8.5 Hz), 8.09 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.05 (1 H, s)。

- [1210] 実施例116 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]プロパン-2-オール

- [1211] [化357]

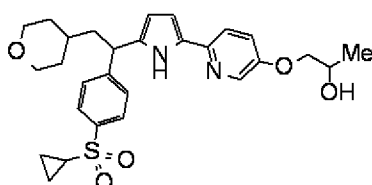


- [1212] 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]プロパン-2-オン (0.160g) のテトラヒドロフラン (5mL) 溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて臭化メチルマグネシウムの 1.0M ジエチルエーテル溶液 (1.0mL) を加え、0°C にて 30 分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(0.114g、収率69%)を無色結晶として得た。MS:525(MH^+)。融点110-112°C。

[1213] 実施例117 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]プロパン-2-オール

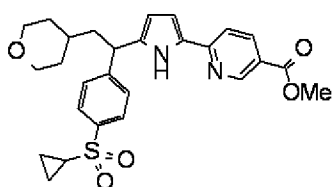
[1214] [化358]



[1215] 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]プロパン-2-オン(0.050g)のテトラヒドロフラン(5mL)およびエタノール(1mL)混合溶液に、氷冷下にて水素化ホウ素ナトリウム(18mg)を加えた。反応溶液を室温まで昇温した後、室温にて10時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(0.039g、収率78%)を無色結晶として得た。MS:511(MH^+)。融点116-118°C。

[1216] 実施例118 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸メチル

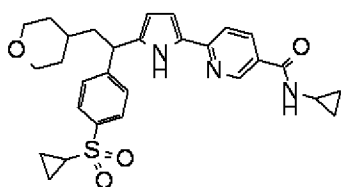
[1217] [化359]



[1218] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-ペンタ-1-エン-3-オン (2.47g) のエタノール (35mL) 溶液に 6-ホルミルピリジン-3-カルボン酸メチル (1.29g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (191mg) および トリエチルアミン (0.397mL) を加え、70℃ にて 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80 ~ 70:30、容積比) で精製し、無色結晶を得た。得られた結晶の酢酸 (50mL) 溶液に酢酸アンモニウム (3.41g) を加え、110℃ で 2 時間攪拌した。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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 20:80 ~ 80:20、容積比) で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物 (1.76g、収率 50%) を淡黄色結晶として得た。MS: 495 (MH⁺)。融点 150-152℃。

[1219] 実施例 119 N-シクロプロピル-6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

[1220] [化 360]

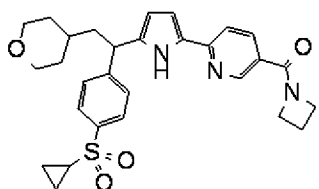


[1221] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸 (0.168g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液にシクロプロピルアミン (0.036mL)、トリエチルアミン (0.146mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (102mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (81mg) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:30、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.106g、収率58%)を無色結晶として得た。MS:520(MH⁺)。融点134-136°C。

[1222] 実施例120 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

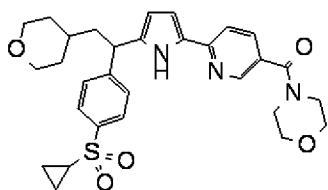
[1223] [化361]



[1224] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.210g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にアゼチジン塩酸塩(61mg)、トリエチルアミン(0.305mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(125mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(100mg)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.101g、収率44%)を無色結晶として得た。MS:520(MH⁺)。融点109-110°C。

[1225] 実施例121 5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

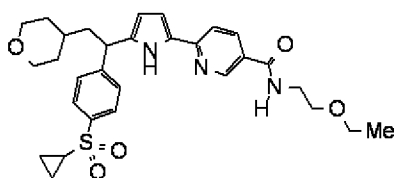
[1226] [化362]



[1227] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.155g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にモルホリン(0.056mL)、トリエチルアミン(0.135mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(93mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(74mg)を加え、室温にて16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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.106g、収率60%)を無色結晶として得た。MS:550(MH⁺)。融点114-116°C。

[1228] 実施例122 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-N-(2-エトキシエチル)ピリジン-3-カルボキサミド

[1229] [化363]

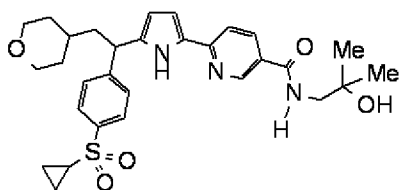


[1230] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.170g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に2-エトキシエチルアミン(0.056mL)、トリエチルアミン(0.247mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(101mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(81mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.029g、収率15%)を無色結晶として得た。MS:552(MH⁺)。融点87-90°C。

[1231] 実施例123 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-3-カルボキサミド

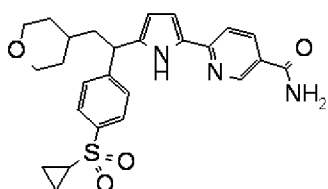
[1232] [化364]



[1233] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.205g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール(76mg)、トリエチルアミン(0.18mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(123mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(98mg)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサノン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.126g、収率53%)を無色結晶として得た。MS:552(MH⁺)。融点126-128℃。

[1234] 実施例124 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボキサミド

[1235] [化365]

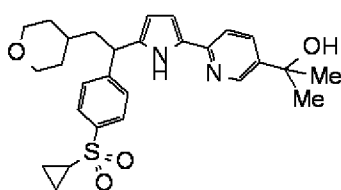


[1236] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.212g)のN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に塩化アンモニウム(117mg)、トリエチルアミン(0.62mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(169mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(135mg)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物

に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.080g、収率38%)を無色結晶として得た。MS:480(MH⁺)。融点136-138°C。

[1237] 実施例125 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-2-オール

[1238] [化366]

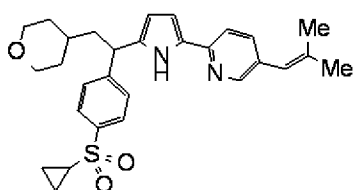


[1239] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルボン酸(0.500g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液にN-メトキシメタンアミン塩酸塩(152mg)、トリエチルアミン(0.436mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(300mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(239mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて、臭化メチルマグネシウムの1.0Mテトラヒドロフラン溶液(1.5mL)を加えた。反応溶液を室温まで昇温した後、室温にて16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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(3mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、氷冷下にて、臭化メチルマグネシウムの1.0Mテトラヒドロフラン溶液(5.0mL)を加え、0°Cにて4時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液

を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.096g、収率19%)を無色結晶として得た。MS:495(MH⁺)。融点112-114°C。

[1240] 実施例126 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン

[1241] [化367]

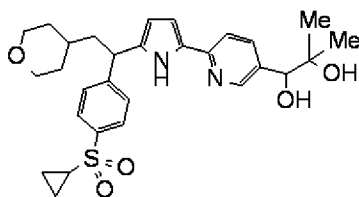


[1242] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-ペンタ-1-エン-3-オン(1.20g)のテトラヒドロフラン(15mL)およびエタノール(15mL)混合溶液を脱気処理した後、5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン-2-カルバルデヒド(0.666g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(93mg)およびトリエチルアミン(0.192mL)を加え、窒素雰囲気下とし、70°Cにて1.5時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸(50mL)溶液に酢酸アンモニウム(2.65g)を加え、110°Cで2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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 10:90~60:40、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(1.35g、収率80%)を無色結晶として得た。MS:491(MH⁺)。融点114-116°C。

[1243] 実施例127 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,

2-ジオール

[1244] [化368]

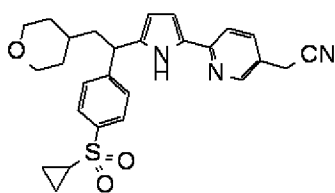


[1245] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(2-メチルプロパ-1-エン-1-イル)ピリジン (1.04g) のアセトン (12mL) 溶液に、N-メチルモルホリン-N-オキシド (372mg) および4% 四酸化オスミウム水溶液 (3.89mL) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応混合物に1Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で30分撹拌した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0、容積比) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0、容積比)で順次精製し、題記化合物(0.178g、収率16%)を無色アモルファス固体として得た。MS:525(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 0.98 - 1.06 (2 H, m), 1.08 (3 H, s), 1.22 - 1.29 (4 H, m), 1.30 - 1.38 (3 H, m), 1.38 - 1.70 (6 H, m), 1.83 - 1.95 (1 H, m), 1.99 - 2.12 (2 H, m), 2.39 - 2.49 (1 H, m), 2.70 (1 H, d, J=3.0 Hz), 3.22 - 3.33 (1 H, m), 3.88 - 3.97 (1 H, m), 4.13 - 4.21 (1 H, m), 4.50 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.13 - 6.17 (1 H, m), 6.63 - 6.67 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.48 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.63 - 7.71 (1 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.33 (1 H, dd, J=2.0, 4.6 Hz), 9.27 (1 H, s)。

[1246] 実施例128 [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル

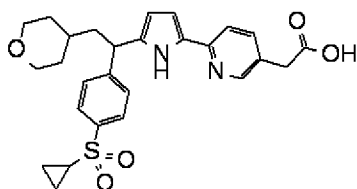
[1247] [化369]



[1248] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール (0.500g) のテトラヒドロフラン (10mL) 溶液に、アセトンシアニドリン (202mg)、トリブチルホスフィン (466 mg) および 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (540mg) を加え、室温で12時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルに懸濁させ、ろ過して沈殿物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~100:0、容積比) および塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~100:0、容積比)で順次精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物 (0.116g、収率23%) を無色結晶として得た。MS: 476 (MH^+)。融点139-141°C。

[1249] 実施例129 [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸

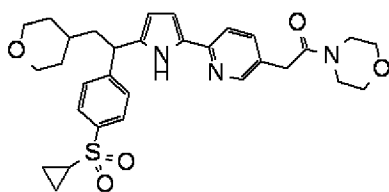
[1250] [化370]



[1251] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル (0.200g) のテトラヒドロフラン (3mL) およびエタノール (3mL) の混合溶液に、4M水酸化ナトリウム水溶液 (3mL) を加え、90°Cで16時間撹拌した。反応混合物に酢酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物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 = 100:0~80:20、容積比)で精製して題記化合物 (0.131g、収率63%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 495 (MH^+)。融点124-127°C。

[1252] 実施例130 4-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセチル]モルホリン

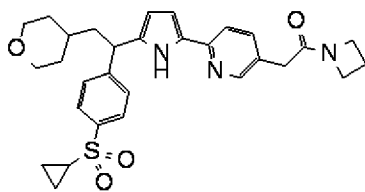
[1253] [化371]



- [1254] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.200g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にモルホリン(0.053mL)、トリエチルアミン(0.169mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(116mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93mg)を加え、室温にて16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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-アセトンから再結晶して題記化合物(0.174g、収率76%)を淡黄色結晶として得た。MS:564(MH⁺)。融点202-203℃。

- [1255] 実施例131 5-(2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキシエチル)-2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

- [1256] [化372]

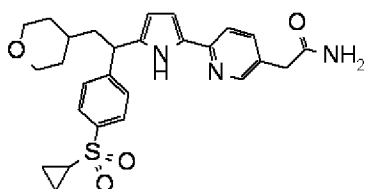


- [1257] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.200g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液にアゼチジン塩酸塩(57mg)、トリエチルアミン(0.169mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(116mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(93mg)を加え、室温にて16時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム

クロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール = 100:0~80:20、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.115g、収率53%)を無色結晶として得た。MS:534(MH⁺)。融点94-98°C。

[1258] 実施例132 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]アセトアミド

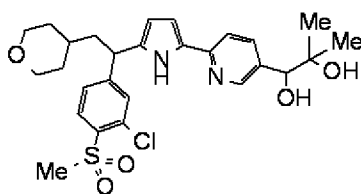
[1259] [化373]



[1260] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.320g)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール アンモニア錯体(234mg)、トリエチルアミン(0.271mL)、N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(186mg)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-アセトンから再結晶して題記化合物(0.240g、収率75%)を無色結晶として得た。MS:494(MH⁺)。融点151-153°C。

[1261] 実施例133 1-[6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

[1262] [化374]

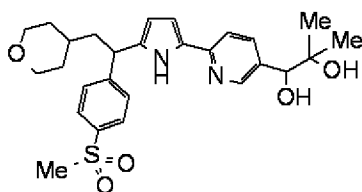


[1263] 4-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペン

ター-1-エン-3-オン(0.600g)のエタノール(5mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)混合溶液を脱気した後、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド(491mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(45mg)およびトリエチルアミン(0.093mL)を加えた。反応溶液を窒素雰囲気下とした後、70℃にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸(15mL)溶液に酢酸アンモニウム(647mg)を加え、110℃で2時間攪拌した。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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~100:0、容積比)で精製し、ヘキサノー酢酸エチルから再結晶して題記化合物(0.777g、収率87%)を無色結晶として得た。MS: 533(MH⁺)。融点138–140℃。

[1264] 実施例134 2-メチル-1-[6-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,2-ジオール

[1265] [化375]



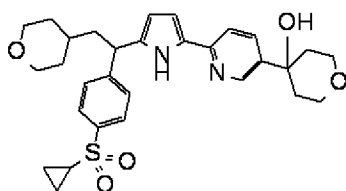
[1266] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(1.79g)のエタノール(30mL)およびテトラヒドロフラン(30mL)混合溶液を脱気した後、5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-カルバルデヒド(1.52g)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(150mg)およびトリエチルアミン(0.310mL)を加えた。反応溶液を窒素雰囲気下とした後、70℃にて1.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物の酢酸(150mL)溶液に酢酸アンモニウム(4.28g)を加え、1

10℃で2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。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~100:0、容積比)で精製し、題記化合物(1.79g、収率65%)を無色アモルファス固体として得た。MS:499(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) 1.07 (3 H, s), 1.23 (3 H, s), 1.25 – 1.70 (6 H, m), 1.81 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.13 (1 H, m), 2.80 (1 H, s), 3.03 (3 H, s), 3.22 – 3.34 (2 H, m), 3.87 – 3.96 (2 H, m), 4.12 – 4.19 (1 H, m), 4.48 (1 H, s), 6.12 – 6.16 (1 H, m), 6.63 – 6.66 (1 H, m), 7.39 (2 H, d, J=7.9 Hz), 7.47 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.63 – 7.71 (1 H, m), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1 H, dd, J=1.9, 4.7 Hz), 9.38 (1 H, s)。

[1267] 実施例135 4-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール

[1268] [化376]



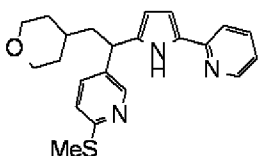
[1269] 2-(1-[(ベンジルオキシ)メチル]-5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-ブromopyridine (0.710g) のテトラヒドロフラン(12mL)溶液を窒素雰囲気下とした後、-78℃にてn-ブチルリチウムの1.6Mヘキサン溶液(0.74mL)を加え、-78℃で30分間撹拌した。反応溶液にテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(0.11mL)を加え、-78℃で3時間撹拌した。反応混合物を室温まで昇温させた後、室温にて1時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80~80:20、容積比)で精製し、黄色油状物を得た。得られた油状物のテトラヒドロフラン(4mL)およびエタノール(4mL)混合溶液に20%水酸化パラジウム-炭素(100mg)を加え、水

素雰囲気下とした後、室温で24時間撈拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、2M水酸化ナトリウム水溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 70:30~100:0、容積比)で精製し、題記化合物(0.074g、収率12%)を無色結晶として得た。MS:537(MH⁺)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.13 - 1.70 (19 H, m), 1.82 - 1.93 (1 H, m), 2.01 - 2.13 (1 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.7 Hz), 3.65 - 3.78 (4 H, m), 3.92 (2 H, d, J=11.7 Hz), 4.12 - 4.21 (1 H, m), 6.13 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.64 (1 H, dd, J=3.6, 2.4 Hz), 6.97 - 7.03 (1 H, m), 7.38 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.47 - 7.52 (1 H, m)。

[1270] 実施例136 2-(メチルスルファニル)-5-[1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピリジン

[1271] [化377]



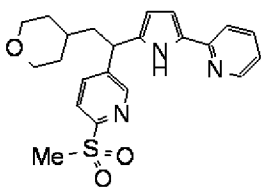
[1272] 4-[6-(メチルスルファニル)ピリジン-3-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(0.485g)のエタノール(16mL)溶液に、ピリジン-2-カルバルデヒド(0.189mL)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(49mg)及びトリエチルアミン(0.189mL)を加え、2時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~60:40、容積比)で精製し、無色油状物を得た。得られた油状物の酢酸(15mL)溶液に酢酸アンモニウム(1.28g)を加え、110℃で3時間撈拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~40:60、容積比)で精製し、題記化合物(0.365g、収率58%)を無色油状物として得た。MS:380(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 – 1.49 (3 H, m), 1.56 (1 H, d, J=12.4 Hz), 1.67 (1 H, d, J=12.4 Hz), 1.80 – 1.93 (1 H, m), 1.96 – 2.09 (1 H, m), 2.55 (3 H, s), 3.22 – 3.33 (2 H, m), 3.85 – 3.97 (2 H, m), 4.01 – 4.08 (1 H, m), 6.06 – 6.11 (1 H, m), 6.59 – 6.64 (1 H, m), 6.95 – 7.02 (1 H, m), 7.11 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.34 (1 H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 7.45 – 7.51 (1 H, m), 7.55 – 7.63 (1 H, m), 8.31 – 8.40 (2 H, m), 9.37 (1 H, s)。

[1273] 実施例137 2-(メチルスルホニル)-5-[1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピリジン

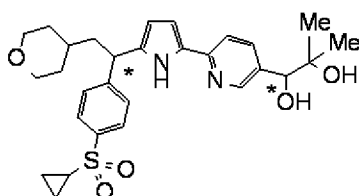
[1274] [化378]



[1275] 2-(メチルスルファニル)-5-[1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピリジン(0.365g)のテトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(5mL)および水(5mL)混合溶液にオキシソ(登録商標)(1.77g)を加え、室温で2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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 20:80~80:20、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(0.200g、収率51%)を無色結晶として得た。MS:412(MH⁺)。融点89–90°C。

[1276] 実施例138 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオールの光学活性体

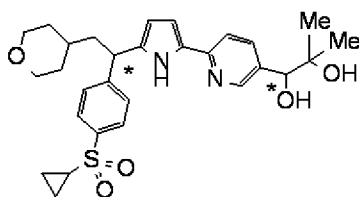
[1277] [化379]



[1278] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (129mg) をメタノールに溶解し、1.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALCEL OD-H (LA060, 4.6mmID×250mmL)を用いた 超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、40℃下、流速2.35mL/minで溶出し、保持時間6.38分のピークを分取し、濃縮し、題記化合物(20.6mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:499(MH⁺)。

[1279] 実施例139 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオールの光学活性体

[1280] [化380]

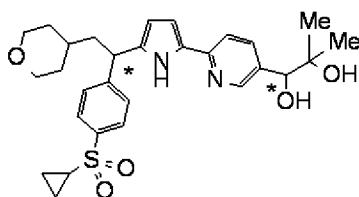


[1281] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (129mg) をメタノールに溶解し、1.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALCEL OD-H (LA060, 4.6mmID×250mmL)を用いた 超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、40℃下、流速2.35mL/minで溶出し、保持時間7.90分のピークを分取し、濃縮し、題記化合物(18.3mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:499(MH⁺)。

[1282] 実施例140 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H

-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオールの光学活性体

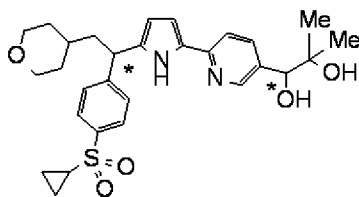
[1283] [化381]



[1284] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール (129mg) をメタノールに溶解し、1.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALCEL OD-H (LA060, 4.6mmID×250mmL)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、40℃下、流速2.35mL/minで溶出し、保持時間9.77分のピークを分取した。濃縮して得られた固体を再度、メタノールに溶解し、5.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALPAK AS-H (LA005, 20mmID×250mmL)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素-メタノール-ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間3.05分のピークを分取し、濃縮し、題記化合物(16.8mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:499(MH⁺)。

[1285] 実施例141 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオールの光学活性体

[1286] [化382]

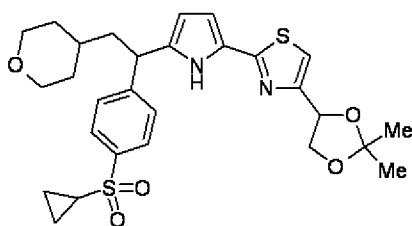


[1287] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

ル(129mg)をメタノールに溶解し、1.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALCEL OD-H (LA060, 4.6mmID×250mmL)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素－メタノール－ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、40℃下、流速2.35mL/minで溶出し、保持時間9.77分のピークを分取した。濃縮して得られた固体を再度、メタノールに溶解し、5.0mg/mL濃度の溶液を調製した。この溶液をCHIRALPAK AS-H (LA005, 20mmID×250mmL)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素－メタノール－ジエチルアミン(600:400:1、容積比)を用い、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間4.97分のピークを分取し、濃縮し、題記化合物(17.3mg)を無色アモルファス固体として得た。MS:499(MH⁺)。

[1288] 実施例142 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール

[1289] [化383]



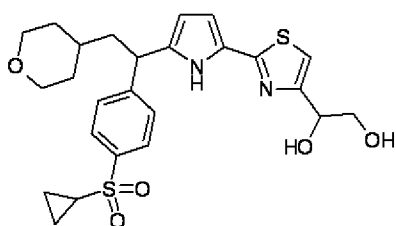
[1290] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(0.47g)、酢酸アンモニウム(1.00g)および酢酸(6mL)の混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.19g、収率42%)を無色アモルファス固体として得た。MS:543(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 – 1.07 (2 H, m), 1.24 – 1.71 (13 H, m), 1.80 – 2.10 (2 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 3.21 – 3.34 (2 H, m), 3.86 – 4.00 (3 H, m), 4.07

- 4.16 (1 H, m), 4.26 - 4.34 (1 H, m), 5.15 (1 H, t, J=6.5 Hz), 6.09 - 6.13 (1 H, m), 6.58 - 6.62 (1 H, m), 7.04 (1 H, d, J=0.6 Hz), 7.30 - 7.37 (2 H, m), 7.77 - 7.84 (2 H, m), 9.13 (1 H, brs)。

[1291] 実施例143 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エタン-1,2-ジオール

[1292] [化384]

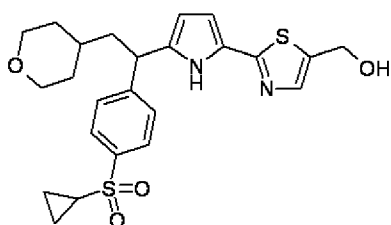


[1293] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)-1,3-チアゾール (0.19g)、1M塩酸(4mL)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、題記化合物(1.83g、収率73%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 503(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 - 1.07 (2 H, m), 1.24 - 1.70 (7 H, m), 1.80 - 2.10 (2 H, m), 2.40 - 2.50 (1 H, m), 2.90 (1 H, brs), 3.20 - 3.34 (3 H, m), 3.75 - 3.96 (4 H, m), 4.07 - 4.17 (1 H, m), 4.73 - 4.80 (1 H, m), 6.12 (1 H, t, J=3.5 Hz), 6.63 (1 H, dd, J=2.4, 3.5 Hz), 7.00 (1 H, s), 7.32 - 7.38 (2 H, m), 7.78 - 7.83 (2 H, m), 9.38 (1 H, brs)。

[1294] 実施例144 [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール

[1295] [化385]

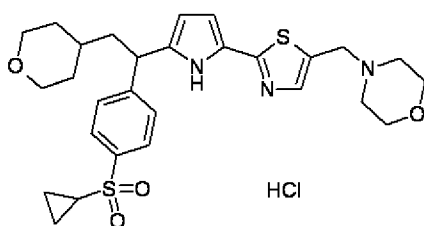


[1296] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(0.50g)、酢酸アンモニウム(0.39g)および酢酸(4mL)の混合物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(5:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.45g、収率95%)を無色アモルファス固体として得た。MS:473(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 - 1.07 (2 H, m), 1.22 - 1.65 (7 H, m), 1.78 - 2.07 (2 H, m), 2.39 - 2.49 (1 H, m), 2.74 (1 H, brs), 3.20 - 3.30 (2 H, m), 3.85 - 3.94 (3 H, m), 4.09 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.79 (2 H, brs), 6.10 (1 H, t, J=3.3 Hz), 6.60 (1 H, dd, J=2.4, 3.3 Hz), 7.30 - 7.36 (3 H, m), 7.75 - 7.80 (2 H, m), 9.60 (1 H, brs)。

[1297] 実施例145 4-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]モルホリン塩酸塩

[1298] [化386]



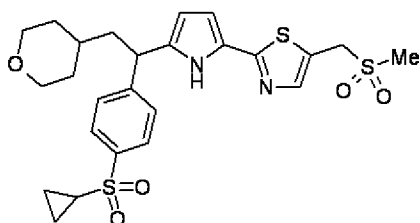
[1299] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(0.40g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0℃で塩化チオニル(0.12mL)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、これをモルホリン(0.22mL)、炭酸水素ナトリウム(0.21g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物に0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(2:1、容積

比)溶出部から、無色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(0.6mL)を加えた。析出結晶をろ取、乾燥し、題記化合物(0.45g、収率95%)を黄色結晶として得た。MS:542(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.96 – 1.40 (7 H, m), 1.54 – 1.65 (2 H, m), 1.80 – 1.92 (1 H, m), 2.03– 2.16 (1 H, m), 2.74 – 2.86 (1 H, m), 2.96 – 3.35 (6 H, m), 3.68 – 4.02 (6 H, m), 4.32 (1 H, t, J=7.7 Hz), 4.58 (2 H, s), 6.16 (1 H, dd, J=2.7, 3.6 Hz), 6.64 (1 H, dd, J=2.7, 3.6 Hz), 7.56 – 7.62 (2 H, m), 7.77 – 7.83 (3 H, m), 11.61 (1 H, brs), 11.79 (1 H, brs)。

[1300] 実施例146 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]-1,3-チアゾール

[1301] [化387]

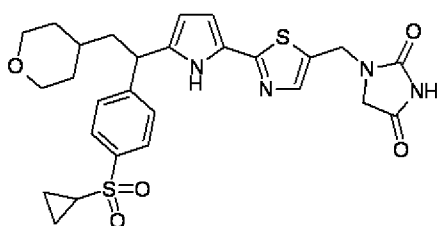


[1302] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(0.16g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0℃で塩化チオニル(0.05mL)を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、これをメタンスルフィン酸ナトリウム(70mg)、炭酸カリウム(47mg)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物に0℃で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.12g、収率65%)を無色アモルファス固体として得た。MS:535(MH⁺)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.07 (2 H, m), 1.22 – 1.65 (7 H, m), 1.77 – 2.05 (2 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 2.90 (3 H, s), 3.19 – 3.31 (2 H, m), 3.84 – 3.94 (2 H, m), 4.10 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.43 (2 H, s), 6.12 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.63 (1 H, d, $J=2.6, 3.5$ Hz), 7.26 – 7.34 (2 H, m), 7.45 (1 H, s), 7.63 – 7.79 (2 H, m), 9.88 (1 H, brs)。

[1303] 実施例147 1-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]イミダゾリジン-2,4-ジオン

[1304] [化388]

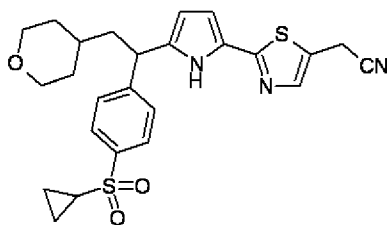


[1305] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール (0.77g)、N, N-ジメチルホルムアミド (2滴) およびテトラヒドロフラン (6mL) の混合物に 0°C で塩化チオニル (0.24mL) を加えた。反応混合物を 0°C で1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、これをグリシンエチルエステル塩酸塩 (0.57g)、炭酸カリウム (0.80g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (6mL) の混合物に 0°C で加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、黄色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体、シアン酸ナトリウム (0.04g) および水 (2mL) の混合物のpHが4–5になるように酢酸を加えた後、 60°C で終夜攪拌した。シアン酸ナトリウム (0.02g) を追加し、 80°C で2時間攪拌した後、 100°C で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン–ヘキサン (3:1、容積比) 溶出部から、題記化

合物(0.17g、収率63%)を黄色結晶として得た。融点184–185°C。MS:555(M⁺H⁺)。

[1306] 実施例148 [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]アセトニトリル

[1307] [化389]

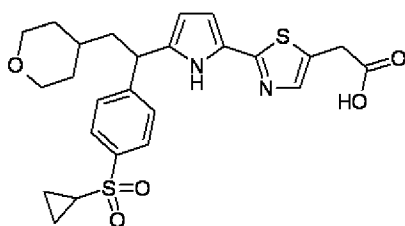


[1308] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(0.45g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0°Cで塩化チオニル(0.14mL)を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、これをシアン化ナトリウム(93mg)、炭酸カリウム(0.26g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物に0°Cで加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.23g、収率51%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:482(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.00 – 1.10 (2 H, m), 1.24 – 1.67 (7 H, m), 1.79 – 2.08 (2 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 3.20 – 3.33 (2 H, m), 3.85 – 3.96 (4 H, m), 4.10 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.12 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.61 (1 H, dd, J=3.0, 3.9 Hz), 7.27 – 7.34 (2 H, m), 7.43 (1 H, t, J=1.1 Hz), 7.75 – 7.82 (2 H, m), 9.52 (1 H, brs)。

[1309] 実施例149 [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]酢酸

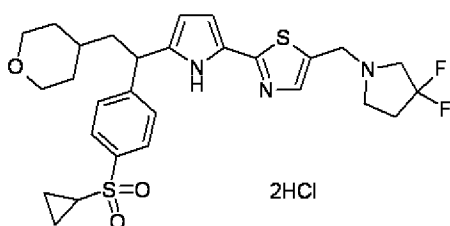
[1310] [化390]



[1311] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]アセトニトリル (0. 23g)、2M水酸化ナトリウム水溶液 (0. 50mL)、テトラヒドロフラン (4mL) およびエタノール (4mL) の混合物を加熱還流下、6時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に10%クエン酸水溶液を加えて、酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留固体をテトラヒドロフランに溶解し、活性炭処理した後、濃縮した。得られた固体を冷酢酸エチルで洗浄、乾燥し、題記化合物 (0. 14g, 収率58%) を無色結晶として得た。融点 $246-247^\circ\text{C}$ (分解)。MS: 501 (MH^+)。

[1312] 実施例150 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール2塩酸塩

[1313] [化391]



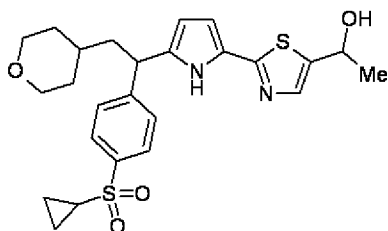
[1314] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール (0. 30g)、N, N-ジメチルホルムアミド (2滴) およびテトラヒドロフラン (6mL) の混合物に 0°C で塩化チオニル (0. 09mL) を加えた。反応混合物を 0°C で1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、これを3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩 (0. 18g)、炭酸カリウム (0. 17g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (6mL) の混合物に 0°C で加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸

エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、黄色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5mL)を加えた。析出結晶をろ取、乾燥し、題記化合物(0.17g、収率43%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:562(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.98 – 1.42 (7 H, m), 1.60 (2 H, brt, $J=10.2$ Hz), 1.79 – 1.92 (1 H, m), 2.02 – 2.16 (1 H, m), 2.50 – 2.70 (2 H, m), 2.75 – 2.85 (1 H, m), 3.15 (2 H, brt, $J=11.6$ Hz), 3.53 (2H, brs), 3.72 – 3.87 (4 H, m), 4.32 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 4.67 (2 H, s), 6.12 (2 H, brs), 6.17 (1 H, t, $J=2.9$ Hz), 6.66 (1 H, t, $J=2.9$ Hz), 7.55 – 7.62 (2 H, m), 7.77 – 7.83 (2 H, m), 7.85 (1 H, s), 11.82 (1 H, brs)。

[1315] 実施例151 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1316] [化392]

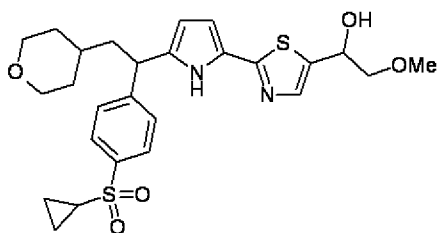


[1317] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(1.36g)、酢酸アンモニウム(1.33g)および酢酸(15mL)の混合物を 100°C で2時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物に2M水酸化ナトリウム水溶液(4mL)、テトラヒドロフラン(8mL)およびメタノール(8mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.43g、収率33%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:487(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.06 (2 H, m), 1.23 – 1.68 (10 H, m), 1.80 – 2.08 (2 H, m), 2.39 – 2.48 (1 H, m), 2.50 (1H, brd, $J=3.3$ Hz), 3.20 – 3.31 (2 H, m), 3.85 – 3.94 (2 H, m), 4.10 (1 H, t, $J=7.7$ Hz), 5.05 – 5.46 (1 H, m), 6.09 (1 H, t, $J=3.6$ Hz), 6.58 (1 H, dd, $J=2.4, 3.6$ Hz), 7.30 – 7.36 (3 H, m), 7.75 – 7.81 (2 H, m), 9.40 (1 H, brs)。

[1318] 実施例152 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メトキシエタノール

[1319] [化393]

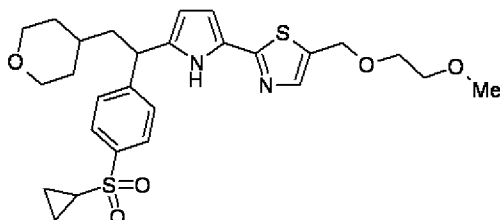


[1320] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキササン-1,4-ジオン (1.36g)、酢酸アンモニウム (1.33g) および酢酸 (15mL) の混合物を 100°C で2時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物に2M水酸化ナトリウム水溶液 (1.3mL)、テトラヒドロフラン (6mL) およびメタノール (6mL) を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (4:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (1.27g、収率90%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 517 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.06 (2 H, m), 1.23 – 1.65 (7 H, m), 1.77 – 2.06 (2 H, m), 2.39 – 2.48 (1 H, m), 3.19 – 3.35 (3 H, m), 3.44 (3 H, s), 3.50 – 3.66 (2 H, m), 3.85 – 3.94 (2 H, m), 4.09 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 5.06 – 5.12 (1 H, m), 6.09 (1 H, dd, $J=2.8, 3.5$ Hz), 6.58 (1 H, dd, $J=2.8, 3.5$ Hz), 7.28 – 7.36 (2 H, m), 7.43 (1 H, t, $J=0.6$ Hz), 7.75 – 7.80 (2 H, m), 9.51 (1 H, brs)。

[1321] 実施例153 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール

[1322] [化394]

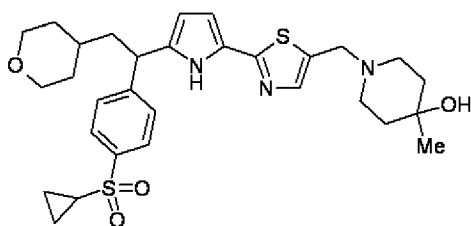


[1323] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-{5-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(0.52g)、酢酸アンモニウム(0.55g)および酢酸(6mL)の混合物を100℃で2時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(1:4、容積比)溶出部から、題記化合物(0.47g、収率94%)を黄色樹脂状物として得た。MS: 531 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 – 1.07 (2 H, m), 1.25 – 1.44 (5 H, m), 1.52 – 1.69 (2 H, m), 1.82 – 1.93 (1 H, m), 1.98 – 2.09 (1 H, m), 2.40 – 2.49 (1 H, m), 3.22 – 3.32 (2 H, m), 3.38 (3 H, s), 3.52 – 3.64 (4 H, m), 3.86 – 3.95 (2 H, m), 4.12 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.70 (2 H, s), 6.11 (1 H, t, J=3.6 Hz), 6.59 (1 H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 7.32 – 7.38 (2 H, m), 7.43 (1 H, d, J=0.9 Hz), 7.77 – 7.84 (2 H, m), 9.17 (1 H, brs)。

[1324] 実施例154 1-{2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル}メチル}-4-メチルピペリジン-4-オール

[1325] [化395]

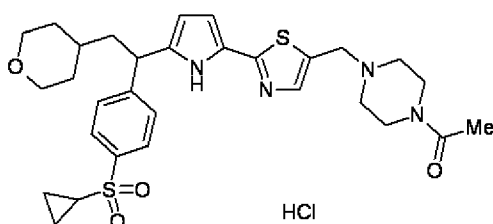


- [1326] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール (0.30g)、N, N-ジメチルホルムアミド (2滴) およびテトラヒドロフラン (6mL) の混合物に 0°C で塩化チオニル (0.09mL) を加えた。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (2mL) に溶解し、これを 4-メチルピペリジン-4-オール (0.20g)、炭酸カリウム (0.17g) および N, N-ジメチルホルムアミド (6mL) の混合物に 0°C で加えた。反応混合物を室温で、終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (4:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (0.22g、収率 62%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 570 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 - 1.06 (2 H, m), 1.20 - 1.86 (15 H, m), 1.92 - 2.05 (1 H, m), 2.36 - 2.63 (5 H, m), 3.17 - 3.30 (2H, m), 3.67 (2 H, s), 3.83 - 3.93 (2 H, m), 4.06 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.07 (1 H, t, J=2.9 Hz), 6.55 (1 H, t, J=2.9 Hz), 7.25 - 7.32 (3 H, m), 7.71 - 7.77 (2 H, m), 10.02 (1 H, brs)。

- [1327] 実施例 155 1-アセチル-4-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]ピペラジン塩酸塩

- [1328] [化 396]

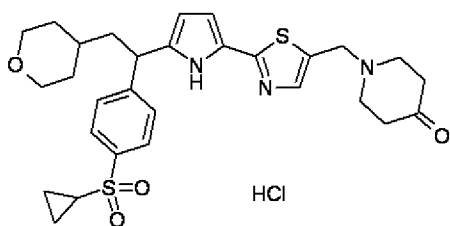


- [1329] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イ

ル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(0.30g)、N, N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0°Cで塩化チオニル(0.09mL)を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、これを1-アセチルピペラジン(0.20g)、炭酸カリウム(0.17g)およびN, N-ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物に0°Cで加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、黄色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(1.0mL)を加えた。析出結晶をろ取、乾燥し、題記化合物(0.17g、収率43%)を黄色結晶として得た。融点156-158°C。MS:583(MH⁺)。

[1330] 実施例156 1-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]ピペリジン-4-オン塩酸塩

[1331] [化397]

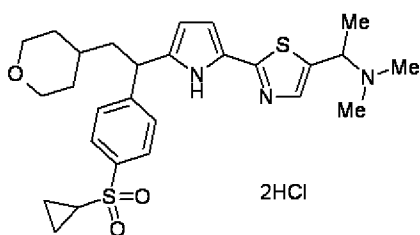


[1332] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(0.30g)、N, N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0°Cで塩化チオニル(0.09mL)を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、これをピペリジン-4,4-ジオール塩酸塩(0.19g)、炭酸カリウム(0.17g)およびN, N-ジメチルホルムアミド(6mL)の混合物に0°Cで加えた。反応混合物を室温で、終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮

した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、黄色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(1.0mL)を加えた。析出結晶をろ取、乾燥し、題記化合物(0.21g、収率57%)を黄色結晶として得た。融点146–148°C。MS:554(MH⁺)。

[1333] 実施例157 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-N,N-ジメチルエタンアミン2塩酸塩

[1334] [化398]

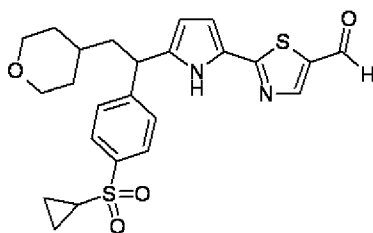


[1335] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(0.26g)、N,N-ジメチルホルムアミド(2滴)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物に0°Cで塩化チオニル(0.08mL)を加えた。反応混合物を室温で、2時間攪拌した後、塩化チオニル(0.08mL)を追加し、60°Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、これをジメチルアミンの2Mテトラヒドロフラン溶液(0.80mL)、炭酸カリウム(0.15g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物に0°Cで加えた。反応混合物を室温で、終夜攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(3:2、容積比)溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(0.5mL)を加えた。析出結晶をろ取、乾燥し、題記化合物(0.14g、収率45%)を黄色結晶として得た。融点147–148°C。MS:513(M⁺)。

[1336] 実施例158 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド

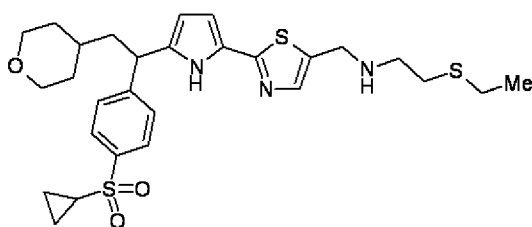
[1337] [化399]



[1338] [2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール (0.49g)、デスマーチン試薬 (0.50g) およびアセトニトリル (10mL) の混合物を室温で、終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (4:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (0.46g、収率98%) を黄色結晶として得た。融点 $175-176^\circ\text{C}$ 。MS: 471 (MH^+)。

[1339] 実施例159 N-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}-2-(エチルスルファニル)エタンアミン

[1340] [化400]



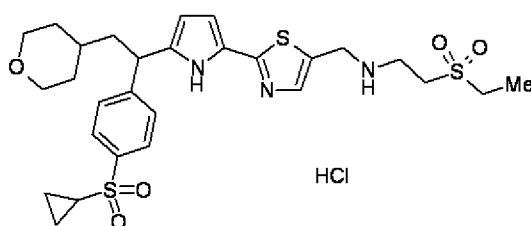
[1341] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド (0.31g)、2-(エチルスルファニル)エタンアミン (0.14g)、酢酸 (1滴) およびテトラヒドロフラン (2mL) の混合物を 50°C で、終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。得られた残留物をメタノール (4mL) に溶解し、 0°C で水素化ホウ素ナトリウム (28mg) を

加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.37g、定量的)を黄色油状物として得た。MS:471(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.07 (2 H, m), 1.20 – 1.68 (10 H, m), 1.78 – 2.09 (2 H, m), 2.39 – 2.57 (3 H, m), 2.66 – 2.73 (2 H, m), 2.79 – 2.88 (2 H, m), 3.20 – 3.32 (2 H, m), 3.86 – 4.01 (4 H, m), 4.11 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.10 (1 H, t, $J=3.3$ Hz), 6.57 (1 H, dd, $J=2.4, 3.3$ Hz), 7.30 – 7.40 (3 H, m), 7.76 – 7.83 (2 H, m), 9.27 (1 H, brs)。

[1342] 実施例160 N-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]-2-(エチルスルホニル)エタンアミン塩酸塩

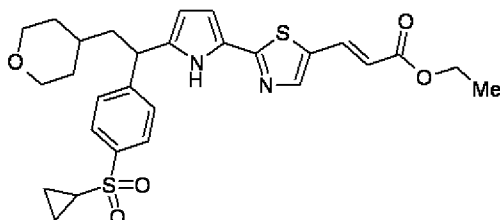
[1343] [化401]



[1344] N-[[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル]-2-(エチルスルファニル)エタンアミン(0.37g)、オキゾン(登録商標)(0.45g)、水(0.5mL)、テトラヒドロフラン(2mL)およびメタノール(2mL)の混合物を室温で、4時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、黄色油状物を得た。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、4M塩化水素の酢酸エチル溶液(1.0mL)を加えた。析出固体をろ取、乾燥し、題記化合物(0.29g、収率69%)を黄色結晶として得た。融点127–129°C。MS:592(MH^+)。

[1345] 実施例161 (2E)-3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル

[1346] [化402]

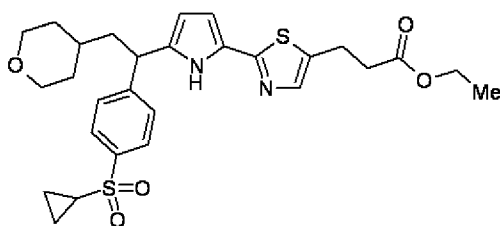


[1347] 水素化ナトリウム(60%、油性、0.26g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)懸濁液に、2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド(1.28g)、ジエチルホスホ酢酸エチル(0.61g)およびテトラヒドロフラン(4mL)の混合溶液を0℃で、ゆっくり加えた。反応混合物を室温で、4時間攪拌し、10%クエン酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.84g, 収率59%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:541(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 – 1.08 (2 H, m), 1.20 – 1.70 (10 H, m), 1.82 – 2.12 (2 H, m), 2.40 – 2.50 (1 H, m), 3.20 – 3.33 (2 H, m), 3.87 – 3.96 (2 H, m), 4.14 (1 H, t, J=8.7 Hz), 4.24 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.08 (1 H, dd, J=0.6, 15.6 Hz), 6.16 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.69 (1 H, dd, J=2.6, 3.8 Hz), 7.32 – 7.39 (2 H, m), 7.66 (1 H, s), 7.72 (1 H, dd, J=0.6, 15.6 Hz), 7.78 – 7.85 (2 H, m), 9.18 (1 H, brs)。

[1348] 実施例162 3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル

[1349] [化403]

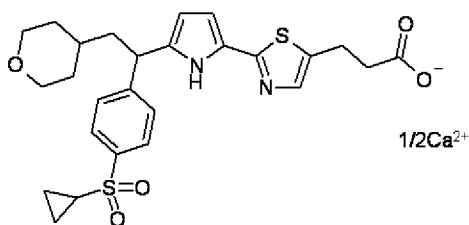


- [1350] (2E)-3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロペン酸エチル (0.78g)、10%パラジウム炭素(50%含水、0.15g)、テトラヒドロフラン(10mL)およびエタノール(5mL)の混合物を水素雰囲気下、室温で、2日間攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.58g、収率79%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:543(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.98 – 1.06 (2 H, m), 1.22 – 1.44 (8 H, m), 1.49 – 1.65 (2 H, m), 1.77 – 2.05 (2 H, m), 2.38 – 2.49 (1 H, m), 2.64 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.11 (2 H, t, J=7.1 Hz), 3.19 – 3.30 (2 H, m), 3.85 – 3.94 (2 H, m), 4.07 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.1 Hz), 6.09 (1 H, t, J=3.3 Hz), 6.53 (1 H, dd, J=2.4, 3.3 Hz), 7.25 – 7.31 (3 H, m), 7.63 – 7.69 (2 H, m), 9.43 (1 H, brs)。

- [1351] 実施例163 3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸 1/2カルシウム塩

- [1352] [化404]

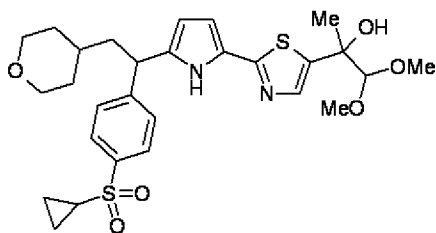


- [1353] 3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル (0.46g)、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.7mL)、メタノール(3mL)およびテトラヒドロフラン(6mL)の混合物を室温で、終夜攪拌した。反応混合物に1M塩酸(1.7mL)を

加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮し、黄色アモルファス固体を得た。得られたアモルファス固体、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.0mL)、メタノール(1mL)および水(10mL)の混合溶液に塩化カルシウム(94mg)の水(2mL)溶液を加えた。析出固体をろ取、水洗、乾燥し、題記化合物(0.34g)を黄色結晶として得た。融点 $>194^\circ\text{C}$ (分解)。MS: 515(MH^+)。

[1354] 実施例164 2-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-1,1-ジメトキシプロパン-2-オール

[1355] [化405]



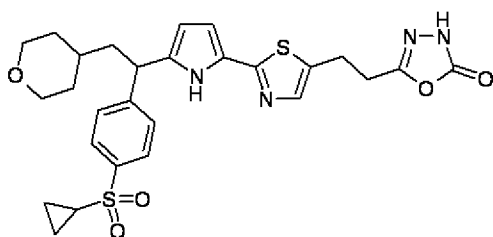
[1356] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシ-2,2-ジメトキシ-1-メチルエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサネ-1,4-ジオン(1.14g)、酢酸アンモニウム(0.76)および酢酸(8mL)の混合物を 100°C で1時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.55g、収率50%)を黄色アモルファス固体として得た。MS: 561(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.07 (2 H, m), 1.22 – 1.67 (10 H, m), 1.76 – 1.90 (1 H, m), 1.95 – 2.07 (1 H, m), 2.38 – 2.49 (1 H, m), 3.01 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 3.20 – 3.32 (2 H, m), 3.48 (3 H, s), 3.57 (3 H, s), 3.85 – 3.95 (2 H, m), 4.09 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.20 (1 H, s), 6.10 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.56 (1 H, dd, $J=2.6, 3.5$ Hz), 7.25 – 7.34 (2 H, m), 7.47 (1 H, d, $J=0.9$ Hz), 7.74 – 7.81 (2 H, m), 9.31 (1 H, brs)。

[1357] 実施例165 5-{2-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-

2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エチル}-
1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン

[1358] [化406]

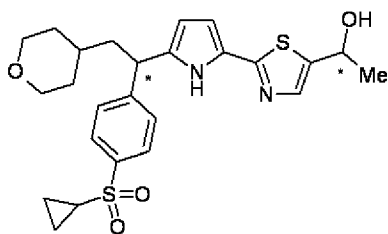


[1359] 3-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン酸エチル(0.48g)、抱水ヒドラジン(0.22g)およびエタノール(6mL)の混合物を加熱還流下、2日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、生じた結晶を冷エタノールで洗浄、乾燥し、黄色結晶(0.31g)を得た。得られた結晶、1,1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール)(0.14g)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物を室温で、6時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.23g、収率47%)を無色アモルファス固体として得た。MS:555(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 – 1.06 (2 H, m), 1.24 – 1.46 (5 H, m), 1.53 – 1.65 (2 H, m), 1.79 – 2.10 (2 H, m), 2.38 – 2.48 (1 H, m), 2.89 – 2.99 (2 H, m), 3.18 – 3.33 (4 H, m), 3.85 – 3.96 (2 H, m), 4.19 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.09 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.58 (1 H, t, J=3.0 Hz), 7.35 – 7.43 (3 H, m), 7.74 – 7.81 (2 H, m), 9.90 (1 H, brs), 11.23 (1 H, brs)。

[1360] 実施例166 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノールの光学活性体

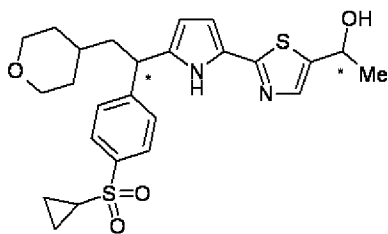
[1361] [化407]



[1362] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(951mg)をCHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素—エタノール(700:300、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間7.6分のピークを分取し、題記化合物(222mg)を無色結晶として得た。アセトニトリルから再結晶した。融点105–106℃。MS:487(MH⁺)。

[1363] 実施例167 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノールの光学活性体

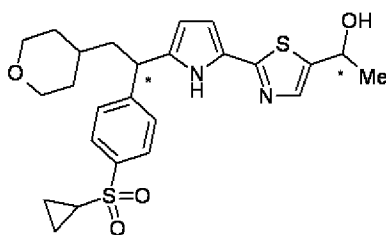
[1364] [化408]



[1365] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(951mg)をCHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素—エタノール(700:300、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間8.7分のピークを分取し、題記化合物(224mg)を無色結晶として得た。アセトニトリルから再結晶した。融点112–114℃。MS:487(MH⁺)。

[1366] 実施例168 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノールの光学活性体

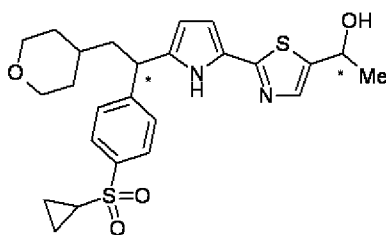
[1367] [化409]



[1368] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(951mg)をCHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素—エタノール(700:300、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間10.8分のピークを分取し、題記化合物(207mg)を無色結晶として得た。アセトニトリルから再結晶した。融点115–116℃。MS:487(MH⁺)。

[1369] 実施例169 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノールの光学活性体

[1370] [化410]

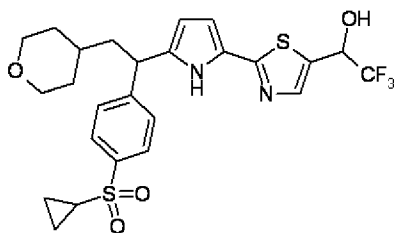


[1371] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(951mg)をCHIRALCEL OD-H(ダイセル化学工業製)を用いた超臨界流体クロマトグラフィーに付し、移動相として二酸化炭素—エタノール(700:300、容積比)を用い、100barにて、35℃下、流速50mL/minで溶出し、保持時間17.0分のピークを分取し、題記化合物(209mg)を無色結晶として得た。アセトニトリルから再結晶した。融点105–106℃。MS:487(MH⁺)。

[1372] 実施例170 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2,2,2-トリフ

ルオロエタノール

[1373] [化411]

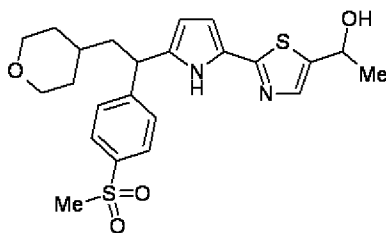


[1374] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン (0.45g)、酢酸アンモニウム (0.31g) および酢酸 (6mL) の混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 8M 水酸化ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (9:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (0.28、収率 65%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 541 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.00 – 1.10 (2 H, m), 1.20 – 1.70 (5 H, m), 1.80 – 2.10 (2 H, m), 2.40 – 2.52 (1 H, m), 2.80 – 2.98 (1 H, m), 3.17 – 3.44 (2 H, m), 3.84 – 4.20 (3 H, m), 5.20 – 5.44 (1 H, m), 6.09 – 6.17 (1 H, m), 6.62 – 6.68 (1 H, m), 7.28 – 7.50 (3 H, m), 7.75 – 7.96 (2 H, m), 9.48 (1 H, brs)。

[1375] 実施例 171 1-[2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1376] [化412]



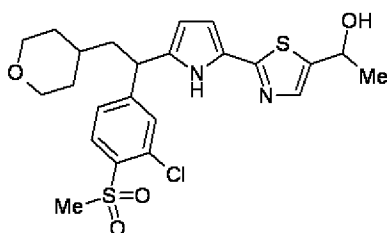
[1377] 1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン (0.57g)、酢酸アンモニウム (0.46g) および酢酸 (5mL) の混合物を 90°C で 3 時間攪拌した。反応混合物

に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物に2M水酸化ナトリウム水溶液(1mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(4mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.19g、収率34%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:461(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 – 1.70 (8 H, m), 1.80 – 2.08 (2 H, m), 2.40 (1 H, d, $J=4.5$ Hz), 3.30 – 3.52 (2 H, m), 3.85 – 3.95 (2 H, m), 4.11 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 5.06 – 5.16 (1 H, m), 6.09 (1 H, dd, $J=2.7, 3.6$ Hz), 6.58 (1 H, dd, $J=2.7, 3.6$ Hz), 7.32 – 7.39 (3 H, m), 7.80 – 7.86 (2 H, m), 9.28 (1 H, brs)。

[1378] 実施例172 1-[2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1379] [化413]

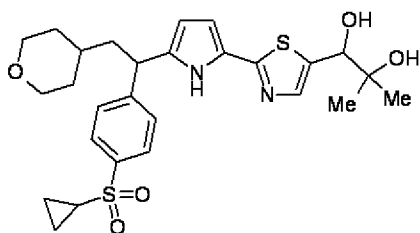


[1380] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1-ヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(0.66g)、酢酸アンモニウム(0.50g)および酢酸(5mL)の混合物を90℃で3時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を濃縮し、残留物に2M水酸化ナトリウム水溶液(1.5mL)、テトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(4mL)を加え、加熱還流下、2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.19g、収率34%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:495(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 – 1.66 (8 H, m), 1.76 – 1.88 (1 H, m), 1.95 – 2.06 (1 H, m), 2.55 (1 H, d, $J=4.5$ Hz), 3.20 – 3.33 (5 H, m), 3.86 – 3.96 (2 H, m), 4.05 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 5.07 – 5.18 (1 H, m), 6.09 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.58 (1 H, dd, $J=2.6, 3.8$ Hz), 7.21 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.30 (1 H, s), 7.37 (1 H, s), 8.01 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 9.52 (1 H, brs)。

[1381] 実施例173 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

[1382] [化414]

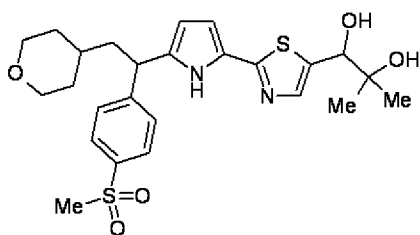


[1383] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン (0.52g)、酢酸アンモニウム (0.37g) および酢酸 (4mL) の混合物を 90°C で2時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物 (0.28g、収率56%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 531 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.98 – 1.68 (15 H, m), 1.80 – 2.08 (2 H, m), 2.28 (1 H, s), 2.38 – 2.49 (1 H, m), 2.97 (1 H, brs), 3.20 – 3.32 (2 H, m), 3.85 – 3.95 (2 H, m), 4.10 (1 H, t, $J=7.2$ Hz), 4.70 (1 H, d, $J=3.3$ Hz), 6.08 – 6.13 (1 H, m), 6.60 (1 H, t, $J=2.9$ Hz), 7.30 – 7.42 (3 H, m), 7.75 – 7.83 (2 H, m), 9.31 (1 H, brs)。

[1384] 実施例174 2-メチル-1-[2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]プロパン-1,2-ジオール

[1385] [化415]

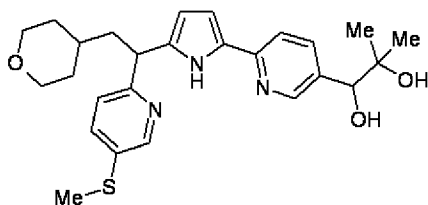


- [1386] 1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン (0.51 g)、酢酸アンモニウム (0.39 g) および酢酸 (5 mL) の混合物を 90°C で 2 時間攪拌した。反応混合物に 8M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物 (0.38 g、収率 77%) を黄色アモルファス固体として得た。MS: 505 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.10 – 1.44 (11 H, m), 1.48 – 1.66 (2 H, m), 1.79 – 2.08 (2 H, m), 2.39 (1 H, brs), 3.03 (3 H, s), 3.14 – 3.30 (3 H, m), 3.84 – 3.94 (2 H, m), 4.10 (1 H, t, $J=8.1$ Hz), 4.69 (1 H, d, $J=3.0$ Hz), 6.08 (1 H, q, $J=3.2$ Hz), 6.59 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 7.30 – 7.40 (3 H, m), 7.78 – 7.84 (2 H, m), 9.50 (1 H, brs)。

- [1387] 実施例 175 2-メチル-1-[6-(5-[1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,2-ジオール

- [1388] [化 416]



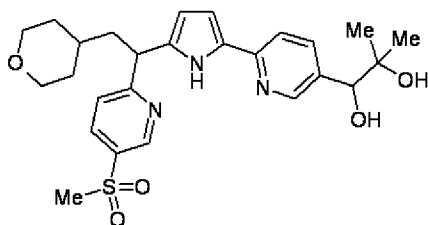
- [1389] 1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン (0.49 g)、酢酸アンモニウム (0.39 g) および酢酸 (5 mL) の混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 8M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物

(0.37g、収率79%)を無色アモルファスとして得た。MS:468(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (3H, s), 1.23 – 1.68 (8 H, m), 1.88 – 2.07 (2 H, m), 2.38 (1 H, brs), 2.47 (3 H, s), 3.10 (1 H, brs), 3.21 – 3.33 (2 H, m), 3.85 – 3.95 (2 H, m), 4.18 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.49 (1 H, s), 6.08 (1 H, q, J=3.1 Hz), 6.58 (1 H, t, J=3.1 Hz), 7.08 (1 H, dd, J=0.6, 8.4 Hz), 7.43 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.47 (1 H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 7.64 (1 H, td, J=2.4, 8.4 Hz), 8.35 (1 H, t, J=2.4 Hz), 8.46 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.95 (1 H, brs)。

[1390] 実施例176 2-メチル-1-[6-(5-{1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,2-ジオール

[1391] [化417]



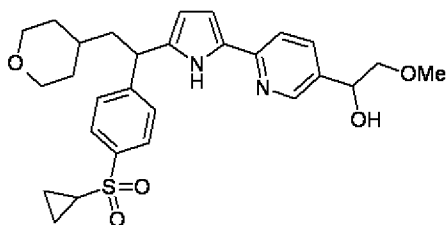
[1392] 2-メチル-1-[6-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,2-ジオール(0.37g)、水(4mL)およびアセトニトリル(6mL)の混合物に過炭酸ナトリウム(0.25g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に過炭酸ナトリウム(0.10g)を追加し、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.33g、収率84%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:500(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (3H, s), 1.18 – 1.75 (11 H, m), 1.97 – 2.18 (2 H, m), 2.36 (1 H, brs), 3.07 (3 H, s), 3.09 (1 H, brs), 3.20 – 3.33 (2 H, m), 3.85 – 3.95 (2 H, m), 4.34 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.50 (1 H, s), 6.13 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.59 (1 H, t, J=3.1 Hz), 7.36 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1 H, td, J=2.4

, 8.4 Hz), 8.08 (1 H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 8.36 (1 H, s), 9.09 (1 H, d, J=2.4 Hz), 9.97 (1 H, brs)_o

[1393] 実施例177 1-[6-(5-(1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メトキシエタノール

[1394] [化418]

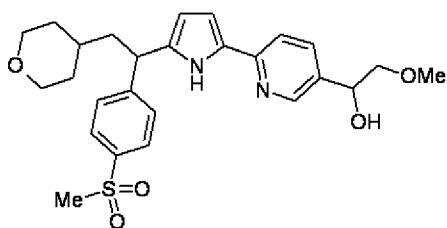


[1395] 5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン (0.70g)、酢酸アンモニウム (0.42g) および酢酸 (5mL) の混合物を 80°C で 3 時間攪拌した。反応混合物に 8M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物 (0.39g、収率 69%) を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 511 (MH⁺)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 – 1.06 (2 H, m), 1.24 – 1.68 (7 H, m), 1.81 – 1.93 (1 H, m), 2.00 – 2.11 (1 H, m), 2.38 – 2.48 (1 H, m), 2.94 (1 H, brs), 3.20 – 3.55 (7 H, m), 3.86 – 3.95 (2 H, m), 4.15 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.82 – 4.89 (1 H, m), 6.13 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.63 (1 H, dd, $J=2.7, 3.6$ Hz), 7.34 – 7.39 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.64 (1 H, td, $J=2.1, 8.0$ Hz), 7.76 – 7.82 (2 H, m), 8.35 (1 H, t, $J=2.1$ Hz), 9.38 (1 H, brs).

[1396] 実施例178 2-メトキシ-1-[6-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)エタノール

[1397] [化419]

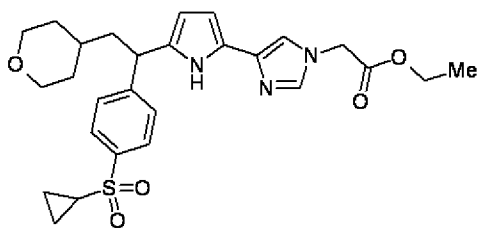


- [1398] 1-{5-[2-メトキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エチル]ピリジン-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン(1.05g)、酢酸アンモニウム(0.70g)および酢酸(5mL)の混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(0.65g、収率73%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:485(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.24 – 1.68 (5 H, m), 1.80 – 1.92 (1 H, m), 1.98 – 2.10 (1 H, m), 2.98 (1 H, brs), 3.02 (3 H, s), 3.20 – 3.55 (7 H, m), 3.86 – 3.95 (2 H, m), 4.14 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.82 – 4.88 (1 H, m), 6.12 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.63 (1 H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 7.33 – 7.40 (2 H, m), 7.48 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.64 (1 H, td, J=2.4, 8.1 Hz), 7.80 – 7.86 (2 H, m), 8.35 (1 H, t, J=2.4 Hz), 9.46 (1 H, brs)。

- [1399] 実施例179 [4-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1H-イミダゾール-1-イル]酢酸エチル

- [1400] [化420]



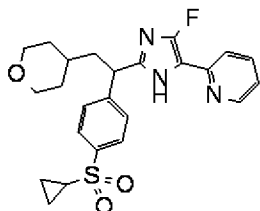
- [1401] (4-{5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-4-オキソ-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノイル}-1H-イミダゾール-1-イル)酢酸エチル(1.05g)、酢酸アンモニウム(0.70g)および酢酸(5mL)の混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物に8M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル

層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部を濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフランーヘキサン(5:1、容積比)溶出部から、題記化合物(0.44g、収率51%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:512(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.97 – 1.05 (2 H, m), 1.23 – 1.67 (10 H, m), 1.78 – 1.89 (1 H, m), 1.98 – 2.09 (1 H, m), 2.38 – 2.48 (1 H, m), 3.20 – 3.32 (2 H, m), 3.85 – 3.94 (2 H, m), 4.11 (1 H, t, $J=7.7$ Hz), 4.24 (2 H, q, $J=7.1$ Hz), 4.64 (2 H, s), 6.04 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.23 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 7.01 (1 H, d, $J=1.2$ Hz), 7.32 – 7.38 (3 H, m), 7.74 – 7.79 (2 H, m), 9.04 (1 H, brs)。

[1402] 実施例180 2-(2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-4-フルオロ-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン

[1403] [化421]



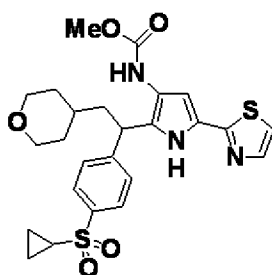
[1404] 2-(2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン(0.750g)のアセトニトリル(20mL)溶液に、二フッ化キセノン(434mg)を加え、室温で30分、60℃で3時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=10:90~100:0、容積比)及び分取薄層クロマトグラフィーで精製し、題記化合物(0.008g、収率1%)を黄色油状物として得た。MS:456(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.99 – 1.08 (2 H, m), 1.23 – 1.46 (5 H, m), 1.52 – 1.65 (2 H, m), 1.84 – 1.97 (1 H, m), 2.18 – 2.30 (1 H, m), 2.40 – 2.52 (1 H, m), 3.19 – 3.33 (2 H, m), 3.86 – 3.95 (2 H, m), 4.06 – 4.14 (1 H, m), 7.07 – 7.15 (1 H, m), 7

.45 (2 H, d, J=8.7 Hz), 7.59 – 7.66 (1 H, m), 7.68 – 7.77 (1 H, m), 7.84 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.37 – 8.44 (1 H, m)。

[1405] 実施例181 [2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-イル]カルバミン酸メチル

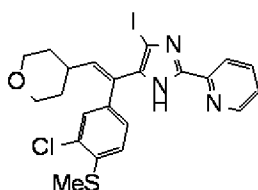
[1406] [化422]



[1407] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (60mg)、ジフェニルホスホリルアジド (43 μ L)、トリエチルアミン (38 μ L)、およびアセトニトリル (4mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物にメタノール (6mL) を加え、60°Cで16時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルと水を加えた。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (6:4~8:2、容積比) 溶出部から、無色油状物を得た。得られた油状物をジエチルエーテルーヘキサンから結晶化を行い、題記化合物 (38mg、収率60%) を無色結晶として得た。MS: 516 (MH⁺)。融点120 – 122°C。

[1408] 実施例182 2-{5-[(E)-1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン

[1409] [化423]



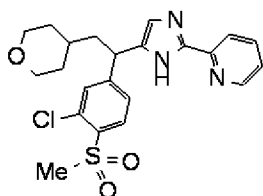
[1410] 1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(4-ヨード-2-(ピリジン-2-イル)-1-{

[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール (0.520g) のエタノール (10mL) 溶液に 3M 塩酸 (10mL) を加え、80°C で 1.5 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、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 5:95~60:40、容積比)で精製して、題記化合物 (0.343 g、収率 84%) を無色油状物として得た。MS: 358 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.52 – 1.75 (6 H, m), 2.48 (1 H, s), 2.53 (2 H, s), 3.28 – 3.42 (2 H, m), 3.90 – 3.98 (2 H, m), 6.04 – 6.16 (1 H, m), 6.85 – 7.01 (1 H, m), 7.05 – 7.10 (1 H, m), 7.14 – 7.28 (1 H, m), 7.70 – 7.86 (1 H, m), 8.09 – 8.20 (1 H, m), 8.31 – 8.38 (1 H, m), 10.62 (1 H, s)。

[1411] 実施例 183 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン

[1412] [化 424]

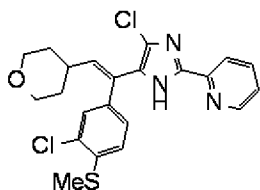


[1413] 2-{5-[(E)-1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エテニル]-4-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン (0.340g) のテトラヒドロフラン (3mL)、メタノール (3mL) 及び水 (3mL) 混合溶液に、氷冷下にてオキシソ (登録商標) (777mg) を加え、0°C にて 30 分間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル (10mL) 及び水 (5mL) 混合溶液に、氷冷下にて過炭酸ナトリウム (198mg) を加えた。反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて 2 時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0、容積比)で

精製して、無色油状物を得た。得られた油状物のメタノール(5mL)溶液に10%パラジウム炭素(30mg)、ジフェニルスルフィド(0.7 μ L)及びトリエチルアミン(0.29mL)を加えた。反応溶液を水素雰囲気下とした後、室温にて16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 50:50~100:0、容積比)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、題記化合物(0.047g、収率17%)を無色結晶として得た。融点106–109°C。MS:446(MH⁺)。

[1414] 実施例184 2-{4-クロロ-5-[(E)-1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エテニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン

[1415] [化425]

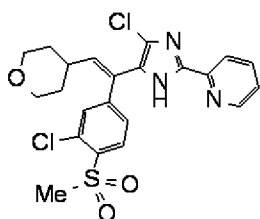


[1416] 1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(4-クロロ-2-(ピリジン-2-イル)-1-{2-(トリメチルシリル)エトキシ}メチル}-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エタノール(1.47g)のエタノール(40mL)溶液に3M塩酸(40mL)を加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 30:70~80:20、容積比)で精製して、題記化合物(1.10g、収率100%)を無色アモルファス固体として得た。MS:446(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 – 1.73 (4 H, m), 2.32 – 2.57 (4 H, m), 3.25 – 3.43 (2 H, m), 3.87 – 4.01 (2 H, m), 6.11 – 6.22 (1 H, m), 6.86 – 7.15 (3 H, m), 7.16 – 7.25 (1 H, m), 7.71 – 7.86 (1 H, m), 8.04 – 8.15 (1 H, m), 8.29 – 8.38 (1 H, m), 10.50 (1 H, s)。

[1417] 実施例185 2-{4-クロロ-5-[(E)-1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エテニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン

[1418] [化426]

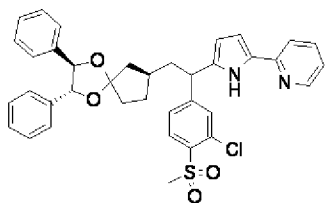


- [1419] 2-{4-クロロ-5-[(E)-1-[3-クロロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2 H-ピラン-4-イル)エテニル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン(1. 10g)のテトラヒドロフラン(10mL)、メタノール(10mL)及び水(10mL)混合溶液に、氷冷下にてオキソソ(登録商標)(3. 02g)を加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物のアセトニトリル(20mL)及び水(10mL)混合溶液に、氷冷下にて過炭酸ナトリウム(772mg)を加えた。反応溶液を室温まで昇温させた後、室温にて3時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン = 40:60~100:0、容積比)で精製して、題記化合物(0. 471g、収率40%)を無色アモルファス固体として得た。MS:478(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 – 1.73 (4 H, m), 2.27 – 2.45 (1 H, m), 3.27 – 3.49 (5 H, m), 3.89 – 4.00 (2 H, m), 6.18 (1 H, d, J=10.2 Hz), 7.16 (1 H, dd, J=8.1, 1.7 Hz), 7.23 – 7.31 (2 H, m), 7.76 – 7.84 (1 H, m), 8.06 (2 H, d, J=8.1 Hz), 8.38 (1 H, d, J=4.9 Hz), 11.05 (1 H, s)。

- [1420] 実施例186 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

- [1421] [化427]

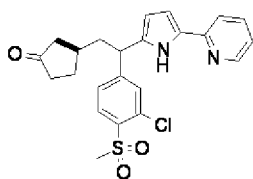


[1422] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-(ピリジン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(698mg)の酢酸(5mL)溶液に、酢酸アンモニウム(1.31g)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(580mg、収率85%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 – 2.42 (9 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.98 – 4.06 (1 H, m), 4.64 – 4.73 (2 H, m), 6.12 – 6.17 (1 H, m), 6.61 – 6.66 (1 H, m), 6.96 – 7.04 (1 H, m), 7.14 – 7.23 (4 H, m), 7.27 – 7.40 (8 H, m), 7.46 – 7.53 (1 H, m), 7.56 – 7.65 (1 H, m), 8.04 (1 H, dd, J=5.0, 7.8 Hz), 8.34 – 8.42 (1 H, m), 9.32 – 9.56 (1 H, m)。

[1423] 実施例187 (3R)-3-{2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)エチル}シクロペンタノン

[1424] [化428]



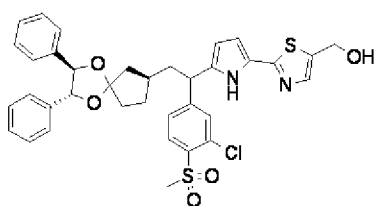
[1425] 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(580mg)のテトラヒドロフラン(4.5mL)溶液に、1M塩酸(4.5mL)を加え、55℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(360mg、収率90%)を白色アモルファス固体として得た。MS:443(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 – 2.42 (9 H, m), 3.23 (3 H, s), 3.98 – 4.06 (1 H, m),

m), 4.64 – 4.73 (2 H, m), 6.12 – 6.17 (1 H, m), 6.61 – 6.66 (1 H, m), 6.96 – 7.04 (1 H, m), 7.14 – 7.23 (4 H, m), 7.27 – 7.40 (8 H, m), 7.46 – 7.53 (1 H, m), 7.56 – 7.65 (1 H, m), 8.04 (1 H, dd, J=5.0, 7.8 Hz), 8.34 – 8.42 (1 H, m), 9.32 – 9.56 (1 H, m)。

[1426] 実施例188 [2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール

[1427] [化429]

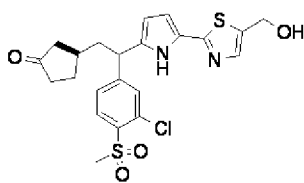


[1428] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン(416mg)の酢酸(2.5mL)溶液に、酢酸アンモニウム(659mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(151mg、収率42%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:675(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 – 1.54 (1 H, m), 1.62 – 2.35 (8 H, m), 2.54 (1 H, brs), 3.23 (3 H, s), 3.92 – 4.03 (1 H, m), 4.63 – 4.73 (2 H, m), 4.76 – 4.83 (2 H, m), 6.06 – 6.17 (1 H, m), 6.54 – 6.65 (1 H, m), 7.13 – 7.39 (13 H, m), 8.01 (1 H, dd, J=5.0, 8.2 Hz), 9.72 (1 H, d, J=17.0 Hz)。

[1429] 実施例189 (3R)-3-(2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-{5-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}エチル)シクロペンタノン

[1430] [化430]

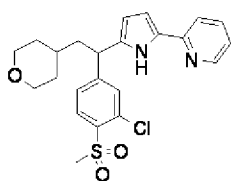


- [1431] 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール(151mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、1M塩酸(1mL)を加え、55℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(65.8mg、収率61%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:479(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.47 – 1.61 (1 H, m), 1.71 – 1.88 (1 H, m), 1.93 – 2.42 (8 H, m), 3.25 (3 H, s), 3.93 – 4.03 (1 H, m), 4.83 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.08 – 6.17 (1 H, m), 6.57 – 6.64 (1 H, m), 7.21 – 7.25 (1 H, m), 7.34 (1 H, dd, J=1.5, 3.8 Hz), 7.41 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.03 (1 H, d, J=8.3 Hz), 9.55 – 9.66 (1 H, m)。

- [1432] 実施例190 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

- [1433] [化431]



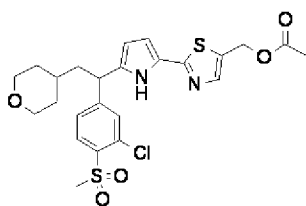
- [1434] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(1.13g)の酢酸(12.2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(3.01g)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(855mg、収率79%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:445(MH⁺)

。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 – 1.69 (6 H, m), 1.78 – 1.92 (1 H, m), 1.97 – 2.13 (1 H, m), 3.20 – 3.37 (5 H, m), 3.87 – 3.98 (2 H, m), 6.14 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.61 – 6.67 (1 H, m), 6.98 – 7.06 (1 H, m), 7.24 – 7.31 (1 H, m), 7.36 (1 H, s), 7.46 – 7.54 (1 H, m), 7.57 – 7.66 (1 H, m), 8.05 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 8.39 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 9.39 (1 H, brs)。

[1435] 実施例191 酢酸[2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メチル

[1436] [化432]

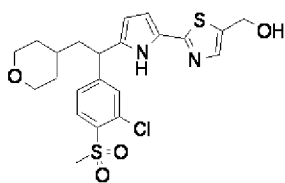


[1437] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン(366mg)の酢酸(3.1mL)溶液に、酢酸アンモニウム(773mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(103mg、収率31%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:523(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 – 1.68 (6 H, m), 1.79 – 1.93 (1 H, m), 1.98 – 2.12 (4 H, m), 3.22 – 3.36 (5 H, m), 3.89 – 3.97 (2 H, m), 4.06 – 4.14 (1 H, m), 5.23 (2 H, s), 6.12 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.59 – 6.64 (1 H, m), 7.26 – 7.30 (1 H, m), 7.34 (1 H, s), 7.54 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 9.03 (1 H, brs)。

[1438] 実施例192 [2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール

[1439] [化433]

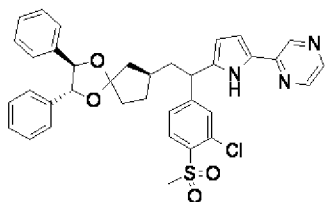


- [1440] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-{5-[(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}ヘキサン-1,4-ジオン(366mg)の酢酸(3.1mL)溶液に、酢酸アンモニウム(773mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(117mg、収率39%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:481(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 – 1.68 (5 H, m), 1.78 – 1.92 (1 H, m), 1.97 – 2.11 (2 H, m), 3.22 – 3.36 (5 H, m), 3.87 – 3.98 (2 H, m), 4.04 – 4.16 (1 H, m), 4.83 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.12 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.58 – 6.63 (1 H, m), 7.25 – 7.31 (1 H, m), 7.35 (1 H, d, J=1.5 Hz), 7.44 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J=8.3 Hz), 9.19 (1 H, brs)。

- [1441] 実施例193 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン

- [1442] [化434]



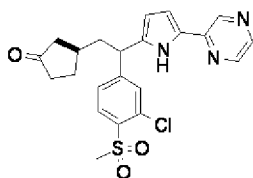
- [1443] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-1-(ピラジン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(284mg)の酢酸(2.2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(530mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃

縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(94. 3mg、収率34%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.42 – 2.40 (9 H, m), 3.25 (3 H, s), 4.03 – 4.19 (1 H, m), 4.65 – 4.74 (2 H, m), 6.18 – 6.23 (1 H, m), 6.74 – 6.81 (1 H, m), 7.15 – 7.24 (4 H, m), 7.27 – 7.39 (7 H, m), 7.42 (1 H, dd, $J=1.0, 6.3$ Hz), 8.09 (1 H, dd, $J=5.1, 7.9$ Hz), 8.25 (1 H, t, $J=2.1$ Hz), 8.31 (1 H, d, $J=1.7$ Hz), 8.81 (1 H, s), 9.16 (1 H, br s)。

[1444] 実施例194 (3R)-3-{2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(5-(ピラジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)エチル}シクロペンタノン

[1445] [化435]



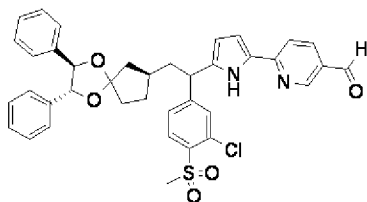
[1446] 2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン(94. 3mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、1M塩酸(1mL)を加え、50℃で24時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(44. 7mg、収率68%)を白色アモルファス固体として得た。MS:444(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.59 – 2.45 (9 H, m), 3.26 (3 H, s), 4.05 – 4.17 (1 H, m), 6.23 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.79 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 7.33 – 7.38 (1 H, m), 7.42 (1 H, t, $J=2.0$ Hz), 8.11 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 8.27 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 8.31 – 8.35 (1 H, m), 8.81 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.11 (1 H, brs)。

[1447] 実施例195 6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリ

ジン-3-カルバルデヒド

[1448] [化436]

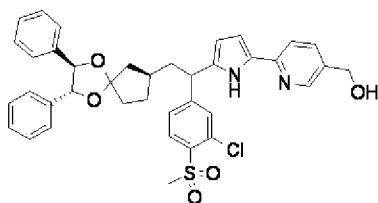


[1449] 5-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,3-ジオキソラン-2-イル)ピリジン-2-イル]-6-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]ヘキサン-1,4-ジオン(276mg)の酢酸(2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(466mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(80.0mg、収率32%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.40 - 2.42 (9 H, m), 3.25 (3 H, s), 4.03 - 4.14 (1 H, m), 4.64 - 4.75 (2 H, m), 6.22 (1 H, t, J=2.6 Hz), 6.81 - 6.86 (1 H, m), 7.15 - 7.24 (4 H, m), 7.27 - 7.38 (8 H, m), 7.55 - 7.63 (1 H, m), 8.02 - 8.11 (2 H, m), 8.80 (1 H, d, J=4.7 Hz), 9.54 (1 H, brs), 9.97 (1 H, d, J=1.5 Hz)。

[1450] 実施例196 [6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール

[1451] [化437]



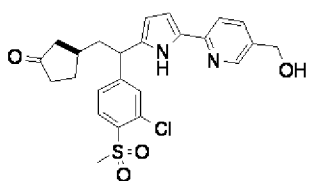
[1452] 6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニル-1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(80.0mg)のテトラヒドロフラン(1mL)及びメタノール(1mL)混合溶液に

、水素化ホウ素ナトリウム(13.6mg)を加え、0°Cで10分間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(35.6mg、収率44%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.38 – 2.37 (9 H, m), 3.22 (3 H, s), 3.99 (1 H, brs), 4.56 – 4.75 (4 H, m), 6.10 – 6.19 (1 H, m), 6.61 – 6.68 (1 H, m), 7.10 – 7.40 (12 H, m), 7.46 – 7.54 (1 H, m), 7.59 – 7.67 (1 H, m), 7.96 – 8.04 (1 H, m), 8.27 (1 H, d, $J=2.1$ Hz), 9.84 (1 H, brs)。

[1453] 実施例197 (3R)-3-(2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-{5-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}エチル)シクロペンタノン

[1454] [化438]



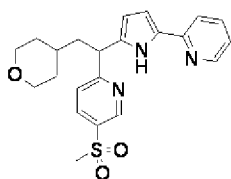
[1455] [6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-[(2R,3R,7R)-2,3-ジフェニルー1,4-ジオキサスピロ[4.4]ノナ-7-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール(35.6mg)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液に、1M塩酸(1mL)を加え、50°Cで16時間撹拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(99:1、容積比)溶出部から、題記化合物(16.0mg、収率64%)を白色アモルファス固体として得た。MS:473(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.72 – 2.45 (9 H, m), 3.24 (3 H, s), 4.03 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 4.68 (2 H, s), 6.13 – 6.20 (1 H, m), 6.66 (1 H, d, $J=2.6$ Hz), 7.25 – 7.32 (1 H, m), 7.37 (1 H, s), 7.52 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.66 (1 H, dd, $J=2.1, 8.3$ Hz), 8.04 (1 H, dd, $J=2.5, 8.2$ Hz), 8.34 (1 H, s), 9.64 (1 H, brs)。

[1456] 実施例198 5-(メチルスルホニル)-2-[1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)]

-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]ピリジン

[1457] [化439]

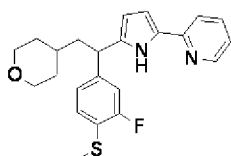


[1458] 5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(27.7mg)の酢酸(0.35mL)溶液に、酢酸アンモニウム(85.7mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン(0.5mL)と水(0.5mL)とメタノール(0.5mL)溶液に、オキシソ(登録商標)(51mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(12.4mg、収率43%)を無色アモルファス固体として得た。MS:473(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16 – 2.18 (7 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.22 – 3.37 (2 H, m), 3.84 – 3.98 (2 H, m), 4.34 (1 H, t, J=7.9 Hz), 6.15 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.61 (1 H, t, J=2.8 Hz), 6.97 – 7.06 (1 H, m), 7.36 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.46 – 7.52 (1 H, m), 7.56 – 7.63 (1 H, m), 8.09 (1 H, dd, J=2.2, 8.2 Hz), 8.44 (1 H, dd, J=0.9, 4.9 Hz), 9.12 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.92 (1 H, brs)。

[1459] 実施例199 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1460] [化440]



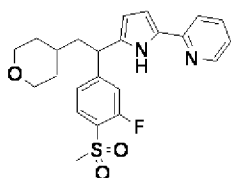
[1461] 5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒド

ロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(127mg)の酢酸(2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(377mg)を加え、110°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(98.8mg、収率81%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.22 – 1.91 (6 H, m), 1.94 – 2.07 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.22 – 3.34 (2 H, m), 3.84 – 3.96 (2 H, m), 4.03 (1 H, t, J=7.9 Hz), 6.09 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.62 (1 H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 6.85 – 7.02 (3 H, m), 7.19 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.46 – 7.51 (1 H, m), 7.55 – 7.62 (1 H, m), 8.34 – 8.40 (1 H, m), 9.33 (1 H, brs)。

[1462] 実施例200 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1463] [化441]



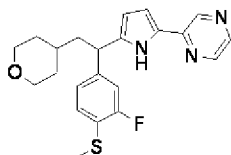
[1464] 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(97.8mg)、テトラヒドロフラン(2mL)、水(2mL)、およびメタノール(2mL)の混合物に、オキソン(登録商標)(159mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(41.2mg、収率41%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:429(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.23 – 1.70 (5 H, m), 1.80 – 1.94 (1 H, m), 1.99 – 2.14 (1 H, m), 3.20 (3 H, s), 3.24 – 3.35 (2 H, m), 3.86 – 3.99 (2 H, m), 4.15 (1 H, t, J=7.8 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.64 (1 H, dd, J=2.4, 3.6 Hz), 6.99 – 7.11 (2 H,

m), 7.16 – 7.22 (1 H, m), 7.48 – 7.53 (1 H, m), 7.58 – 7.65 (1 H, m), 7.87 (1 H, t, J = 7.6 Hz), 8.37 – 8.43 (1 H, m), 9.28 (1 H, brs)。

[1465] 実施例201 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン

[1466] [化442]

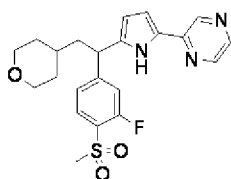


[1467] 5-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-1-(ピラジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(438mg)の酢酸(5mL)溶液に、酢酸アンモニウム(1.29g)を加え、110℃で2.5時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(367mg、収率88%)を無色アモルファス固体として得た。MS:398(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 – 1.72 (5 H, m), 1.83 – 1.94 (1 H, m), 1.95 – 2.07 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.23 – 3.34 (2 H, m), 3.88 – 3.98 (2 H, m), 4.06 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.16 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.73 – 6.77 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=1.9, 11.0 Hz), 6.98 (1 H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.22 (1 H, t, J=8.0 Hz), 8.22 (1 H, d, J=2.7 Hz), 8.28 – 8.31 (1 H, m), 8.78 (1 H, d, J=1.5 Hz), 8.99 (1 H, brs)。

[1468] 実施例202 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン

[1469] [化443]



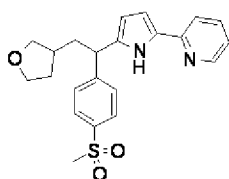
[1470] 2-(5-{1-[3-フルオロ-4-(メチルスルファニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4

-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン(359mg)、テトラヒドロフラン(6mL)、水(6mL)、およびメタノール(6mL)の混合物に、オキソン(登録商標)(583mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(135mg、収率36%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:430(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 – 1.71 (5 H, m), 1.82 – 1.96 (1 H, m), 2.01 – 2.14 (1 H, m), 3.21 (3 H, s), 3.30 (2 H, t, $J=11.6$ Hz), 3.94 (2 H, d, $J=11.7$ Hz), 4.18 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 6.20 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.76 – 6.81 (1 H, m), 7.10 (1 H, d, $J=10.9$ Hz), 7.21 (1 H, dd, $J=1.1, 8.1$ Hz), 7.90 (1 H, t, $J=7.6$ Hz), 8.23 – 8.35 (2 H, m), 8.81 (1 H, d, $J=1.5$ Hz), 9.11 (1 H, brs)。

[1471] 実施例203 2-(5-[1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1472] [化444]



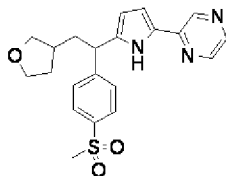
[1473] 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(43.5mg)の酢酸(0.53mL)溶液に、酢酸アンモニウム(129mg)を加え、110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(27.4mg、収率66%)を無色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 – 1.67 (1 H, m), 1.91 – 2.34 (4 H, m), 3.04 (3 H, s), 3.33 – 3.45 (1 H, m), 3.62 – 3.93 (3 H, m), 3.99 – 4.10 (1 H, m), 6.13 – 6.19 (1 H, m), 6.64 (1 H, dd, $J=2.4, 3.4$ Hz), 6.97 – 7.05 (1 H, m), 7.40 – 7.52 (3 H, m),

7.55 – 7.65 (1 H, m), 7.83 – 7.92 (2 H, m), 8.35 – 8.41 (1 H, m), 9.21 (1 H, brs)。

[1474] 実施例204 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロフラン-3-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピラジン

[1475] [化445]

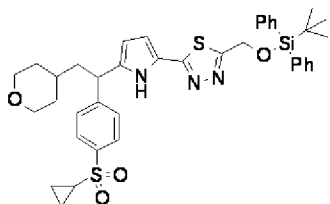


[1476] 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピラジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-3-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(100mg)の酢酸(1.2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(296mg)を加え、110℃で2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(81.9mg、収率86%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 – 1.67 (1 H, m), 1.91 – 2.32 (4 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.31 – 3.48 (1 H, m), 3.64 – 3.93 (3 H, m), 4.01 – 4.12 (1 H, m), 6.18 – 6.25 (1 H, m), 6.77 (1 H, t, J=3.0 Hz), 7.44 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.90 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.24 (1 H, d, J=2.6 Hz), 8.30 – 8.33 (1 H, m), 8.80 (1 H, d, J=1.1 Hz), 9.03 (1 H, brs)。

[1477] 実施例205 2-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール

[1478] [化446]



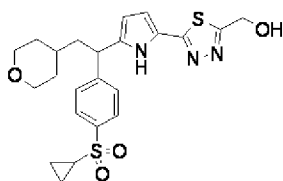
[1479] 1-[5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル]-1,3,4-チアジアゾール-2-イ

ル]-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(168mg)の酢酸(2.3mL)溶液に、酢酸アンモニウム(283mg)を加え、110°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(122mg、収率74%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82 – 1.72 (18 H, m), 1.82 – 2.15 (2 H, m), 2.41 – 2.53 (1 H, m), 3.23 – 3.37 (2 H, m), 3.87 – 3.99 (2 H, m), 4.13 – 4.23 (1 H, m), 5.02 (2 H, s), 6.19 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.66 (1 H, dd, J=2.5, 3.7 Hz), 7.34 – 7.50 (8 H, m), 7.63 – 7.71 (4 H, m), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.16 (1 H, brs)。

[1480] 実施例206 [5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール

[1481] [化447]



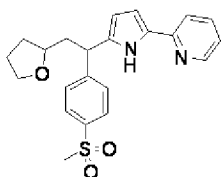
[1482] 2-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ)メチル)-5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール(122mg)のテトラヒドロフラン(1.2mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(0.44mL:1Mテトラヒドロフラン溶液)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(51.3mg、収率63%)を白色結晶として得た。融点208.5–208.6°C。MS:474(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 – 1.43 (7 H, m), 1.53 – 1.66 (2 H, m), 1.81 – 1.94 (1 H, m), 2.03 – 2.17 (1 H, m), 2.75 – 2.86 (1 H, m), 3.16 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.

7.2 – 7.34 (2 H, m), 4.31 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.80 (2 H, d, J=5.7 Hz), 6.10 – 6.21 (2 H, m), 6.63 – 6.68 (1 H, m), 7.60 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 11.93 (1 H, brs)。

[1483] 実施例207 2-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1484] [化448]

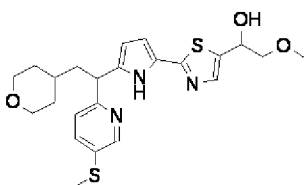


[1485] 5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロフラン-2-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(302mg)の酢酸(7.3mL)溶液に、酢酸アンモニウム(897mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(177mg、収率61%)を無色アモルファス固体として得た。MS:397(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 – 1.58 (1 H, m), 1.76 – 2.18 (4 H, m), 2.21 – 2.40 (1 H, m), 2.97 – 3.08 (3 H, m), 3.48 – 3.99 (3 H, m), 4.27 – 4.41 (1 H, m), 6.03 – 6.11 (1 H, m), 6.59 – 6.66 (1 H, m), 6.94 – 7.05 (1 H, m), 7.43 – 7.52 (3 H, m), 7.55 – 7.64 (1 H, m), 7.80 – 7.94 (2 H, m), 8.32 – 8.44 (1 H, m), 9.32 – 9.73 (1 H, m)。

[1486] 実施例208 2-メトキシ-1-[2-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1487] [化449]

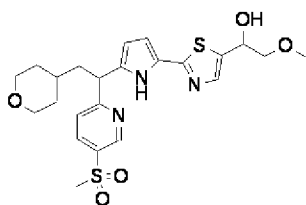


[1488] 1-[5-(1-ヒドロキシ-2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン(103mg)の酢酸(1.7mL)溶液に、酢酸アンモニウム(265mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(62.8mg、収率64%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.20 – 2.02 (8 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.04 – 3.34 (3 H, m), 3.45 (3 H, d, J=1.1 Hz), 3.51 – 3.59 (1 H, m), 3.61 – 3.67 (1 H, m), 3.89 (2 H, d, J=11.3 Hz), 5.11 (1 H, dd, J=3.7, 7.3 Hz), 6.01 – 6.09 (1 H, m), 6.51 – 6.57 (1 H, m), 7.00 – 7.10 (1 H, m), 7.42 – 7.53 (2 H, m), 8.45 – 8.51 (1 H, m), 9.91 (1 H, br s)。

[1489] 実施例209 2-メトキシ-1-[2-(5-{1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール

[1490] [化450]

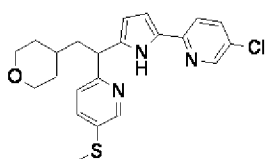


[1491] 2-メトキシ-1-[2-(5-{1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタノール(62.8mg)、テトラヒドロフラン(1mL)、水(1mL)、およびメタノール(1mL)の混合物に、オキソン(登録商標)(157mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(49:1、容積比)溶出部から、題記化合物(40mg、収率59%)を白色アモルファス固体として得た。MS:492(MH⁺)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.13 – 1.73 (4 H, m), 1.89 – 2.14 (3 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.25 (2 H, t, $J=11.4$ Hz), 3.44 (3 H, s), 3.50 – 3.70 (3 H, m), 3.89 (2 H, d, $J=11.4$ Hz), 4.28 (1 H, t, $J=7.8$ Hz), 5.11 (1 H, dd, $J=3.6, 7.0$ Hz), 6.08 – 6.13 (1 H, m), 6.53 – 6.58 (1 H, m), 7.33 (1 H, dd, $J=1.9, 8.0$ Hz), 7.50 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, $J=9.1$ Hz), 9.07 (1 H, s), 10.03 (1 H, brs)。

[1492] 実施例210 5-クロロ-2-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1493] [化451]

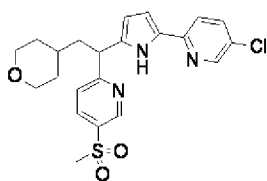


[1494] 4-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(89.0mg)のエタノール-テトラヒドロフラン(1:1)溶液(3mL)に5-クロロピリジン-2-カルバルデヒド(86.5mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド(8.2mg)、トリエチルアミン(17 μ L)を加え、加熱還流下2時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物(MS:433(M))の酢酸(2mL)溶液に、酢酸アンモニウム(376mg)を加え、10°Cで1時間攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(117mg、収率92%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.24 – 1.48 (2 H, m), 1.55 – 1.83 (3 H, m), 1.97 – 2.04 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.21 – 3.34 (2 H, m), 3.85 – 3.96 (2 H, m), 4.17 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.09 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.54 – 6.58 (1 H, m), 7.08 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.39 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.45 – 7.55 (2 H, m), 8.37 (1 H, d, $J=1.9$ Hz), 8.51 (1 H, d, $J=2.7$ Hz), 9.86 (1 H, brs)。

[1495] 実施例211 5-クロロ-2-(5-{1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1496] [化452]

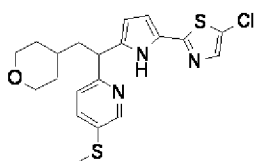


[1497] 5-クロロ-2-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン (117mg)、テトラヒドロフラン (2mL)、水 (2mL)、およびメタノール (2mL) の混合物に、オキゾン (登録商標) (207mg) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (64.6mg、収率52%) を白色アモルファス固体として得た。MS: 446 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.22 – 1.48 (2 H, m), 1.53 – 1.84 (3 H, m), 1.97 – 2.16 (2 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.21 – 3.34 (2 H, m), 3.85 – 3.98 (2 H, m), 4.33 (1 H, t, $J=7.9$ Hz), 6.14 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.58 (1 H, dd, $J=2.6, 3.4$ Hz), 7.34 – 7.44 (2 H, m), 7.56 (1 H, dd, $J=2.4, 8.5$ Hz), 8.11 (1 H, dd, $J=2.4, 8.1$ Hz), 8.39 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 9.12 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 9.85 (1 H, brs)。

[1498] 実施例212 2-{1-[5-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(メチルスルファニル)ピリジン

[1499] [化453]



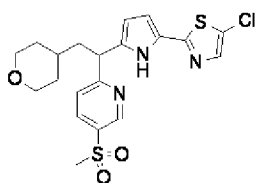
[1500] 1-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサン-1,4-ジオン (83.9mg) の酢酸 (1.8mL) 溶液に、酢酸アンモニウム (278mg) を加え、110°C で1時間攪拌した。室温まで冷

却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1、容積比)溶出部から、題記化合物(83.9mg、収率89%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 – 1.43 (2 H, m), 1.51 – 2.01 (5 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.20 – 3.34 (2 H, m), 3.90 (2 H, d, $J=11.0$ Hz), 4.11 – 4.18 (1 H, m), 6.03 – 6.08 (1 H, m), 6.46 – 6.52 (1 H, m), 7.07 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.41 (1 H, s), 7.48 (1 H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 8.49 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.88 (1 H, brs)。

[1501] 実施例213 2-{1-[5-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(メチルスルホニル)ピリジン

[1502] [化454]



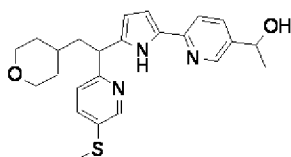
[1503] 2-{1-[5-(5-クロロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-(メチルスルファニル)ピリジン(83.9mg)、テトラヒドロフラン(1.5mL)、水(1.5mL)、およびメタノール(1.5mL)の混合物に、オキシゾン(登録商標)(148mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(41.1mg、収率45%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:452(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 – 1.70 (5 H, m), 1.93 – 2.12 (2 H, m), 3.09 (3 H, s), 3.21 – 3.35 (2 H, m), 3.86 – 3.97 (2 H, m), 4.31 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 6.11 (1 H, dd, $J=2.6, 3.6$ Hz), 6.50 (1 H, dd, $J=2.6, 3.6$ Hz), 7.38 (1 H, d, $J=8.1$ Hz), 7.44 (1 H, s), 8.13 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 9.13 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.70 (1 H, brs)。

[1504] 実施例214 1-[6-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2

H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1505] [化455]

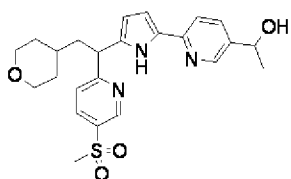


[1506] 1-[5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)ピリジン-2-イル]-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-1,4-ジオン(123mg)の酢酸(1.7mL)溶液に、酢酸アンモニウム(273mg)を加え、110℃で30分攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン(2mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、1.77mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。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。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(76.1mg、収率81%)を無色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.21 – 1.45 (3 H, m), 1.49 (3 H, d, J=6.4 Hz), 1.61 (2 H, d, J=11.7 Hz), 2.01 (2 H, t, J=7.0 Hz), 2.17 – 2.57 (4 H, m), 3.26 (2 H, t, J=11.5 Hz), 3.89 (2 H, d, J=11.4 Hz), 4.12 – 4.21 (1 H, m), 4.88 (1 H, q, J=6.4 Hz), 6.09 (1 H, t, J=3.0 Hz), 6.59 (1 H, d, J=2.7 Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.0 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.58 – 7.65 (1 H, m), 8.38 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 10.06 (1 H, br. s.)。

[1507] 実施例215 1-[6-(5-{1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1508] [化456]



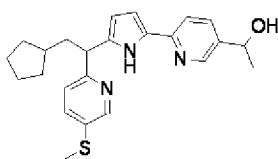
[1509] 1-[6-(5-{1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-

イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール(76.1mg)、テトラヒドロフラン(1mL)、水(1mL)、およびメタノール(1mL)の混合物に、オキシソ(登録商標)(133mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(40.3mg、収率49%)を白色アモルファス固体として得た。MS: 456 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 – 1.70 (7 H, m), 1.74 – 1.90 (1 H, m), 1.98 – 2.18 (2 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.22 – 3.36 (2 H, m), 3.84 – 3.97 (2 H, m), 4.31 – 4.40 (1 H, m), 4.88 – 4.98 (1 H, m), 6.14 (1 H, t, $J=3.1$ Hz), 6.58 – 6.62 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.48 (1 H, d, $J=8.5$ Hz), 7.62 – 7.68 (1 H, m), 8.11 (1 H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 8.44 (1 H, s), 9.13 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.81 (1 H, brs)。

[1510] 実施例216 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1511] [化457]



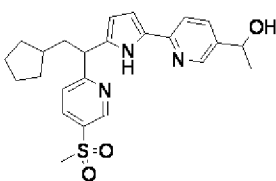
[1512] 1-[5-(1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]-6-シクロペンチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン(848mg)の酢酸(11mL)溶液に、酢酸アンモニウム(1.93g)を加え、110°Cで45分攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン(6.3mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、6.28mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。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。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(19:1、容積比)溶出部から、題記化合物(313mg、収率49%)を無色

アモルファス固体として得た。MS:408(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01 – 1.97 (12 H, m), 2.09 (2 H, t, J=7.3 Hz), 2.47 (3 H, s), 4.09 (1 H, t, J=7.9 Hz), 4.90 (1 H, q, J=6.6 Hz), 6.10 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.58 (1 H, dd, J=2.5, 3.5 Hz), 7.11 (1 H, d, J=7.5 Hz), 7.42 – 7.52 (2 H, m), 7.61 (1 H, dd, J=2.3, 8.3 Hz), 8.41 (1 H, d, J=1.7 Hz), 8.51 (1 H, d, J=2.3 Hz), 9.88 (1 H, brs)。

[1513] 実施例217 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1514] [化458]

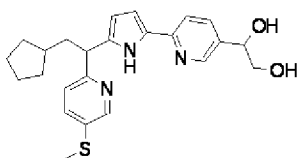


[1515] 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール (313mg)、テトラヒドロフラン (5.5mL)、水 (5.5mL)、およびメタノール (5.5mL) の混合物に、オキシソ (登録商標) (566mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (9:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (128mg、収率38%) を白色アモルファス固体として得た。MS:440(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 – 1.22 (2 H, m), 1.37 – 2.00 (12 H, m), 2.15 (2 H, t, J=7.4 Hz), 3.08 (3 H, s), 4.25 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.92 (1 H, q, J=6.3 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.57 – 6.62 (1 H, m), 7.39 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.47 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.64 (1 H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 8.05 – 8.13 (1 H, m), 8.43 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 9.88 (1 H, brs)。

[1516] 実施例218 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

[1517] [化459]

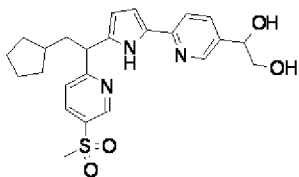


- [1518] 1-[5-(1,2-ビス[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)ピリジン-2-イル]-6-シクロペンチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]ヘキサン-1,4-ジオン(682 mg)の酢酸(7mL)溶液に、酢酸アンモニウム(1.26g)を加え、110℃で45分攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物のテトラヒドロフラン(4mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液、8.16mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。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。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(99:1、容積比)溶出部から、題記化合物(230mg、収率53%)を無色アモルファス固体として得た。MS:424(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80 - 1.84 (9 H, m), 2.03 - 2.14 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.63 - 3.82 (2 H, m), 4.09 (1 H, t, J=7.8 Hz), 4.81 (1 H, dd, J=3.6, 7.7 Hz), 6.10 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.58 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.09 (1 H, d, J=8.1 Hz), 7.45 (2 H, t, J=7.7 Hz), 7.60 (1 H, dt, J=2.0, 8.3 Hz), 8.35 (1 H, s), 8.44 (1 H, d, J=2.1 Hz), 10.10 (1 H, brs)。

- [1519] 実施例219 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルホニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール

- [1520] [化460]



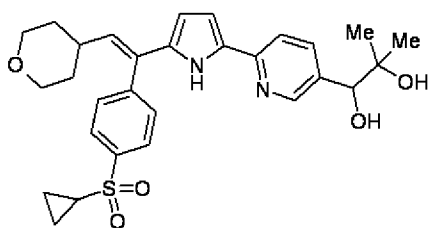
- [1521] 1-[6-(5-{2-シクロペンチル-1-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオール(124mg)、テトラヒドロフラン(2mL)、水(2mL)、およびメタノール(2mL)の混合物に、オキシゾン(登録商標)(2

16mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(99:1、容積比)溶出部から、題記化合物(57.1mg、収率43%)を白色アモルファス固体として得た。MS:456(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 – 1.22 (4 H, m), 1.36 – 1.83 (8 H, m), 2.14 (2 H, t, $J=6.8$ Hz), 3.07 (3 H, s), 3.66 – 3.71 (1 H, m), 3.74 – 3.81 (1 H, m), 4.25 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.81 (1 H, dd, $J=3.6, 7.8$ Hz), 6.15 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.58 – 6.63 (1 H, m), 7.38 (1 H, d, $J=8.0$ Hz), 7.46 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.09 (1 H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 8.38 (1 H, s), 9.09 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 10.04 (1 H, brs)。

[1522] 実施例220 1-(6-{5-[(E)-1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エテニル]-1H-ピロール-2-イル}ピリジン-3-イル)-2-メチルプロパン-1,2-ジオール

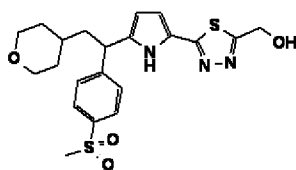
[1523] [化461]



[1524] (5E)-5-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-1-[5-(1,2-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル)ピリジン-2-イル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサ-5-エン-1,4-ジオン(4.79g)、酢酸アンモニウム(3.40g)および酢酸(15mL)の混合物を90℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、8規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出した固体をろ取りし、水洗、乾燥した。得られた固体をテトラヒドロフランに溶解し、活性炭処理した後、濃縮した。得られた残留物に冷酢酸エチルを加えて、結晶化させた。結晶をろ取りし、冷酢酸エチルで洗浄、乾燥し、題記化合物(3.38g、収率73%)を淡黄色結晶として得た。融点196–197℃。MS:523(MH^+)。

[1525] 実施例221 [5-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール

[1526] [化462]

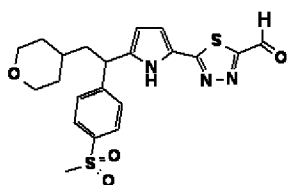


[1527] 1-[5-([tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}メチル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキサノ-1,4-ジオン(1.95g)の酢酸(20mL)溶液に、酢酸アンモニウム(3.41g)を加え、110°Cで30分攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、粗生成物(1.9g)を得た。得られた粗生成物のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、室温でフッ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(5mL)を加えた。反応液を室温で10分間攪拌後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物(1.0g、収率81%)を白色結晶として得た。融点 199–201°C。MS:448 (MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 – 1.44 (3 H, m), 1.53 – 1.66 (2 H, m), 1.81 – 1.96 (1 H, m), 2.01 – 2.18 (1 H, m), 3.08 – 3.22 (5 H, m), 3.78 (2 H, d, J=10.6 Hz), 4.31 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.80 (2 H, d, J=5.3 Hz), 6.09 – 6.22 (2 H, m), 6.65 (1 H, brs), 7.61 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.0 Hz), 11.93 (1 H, brs)。

[1528] 実施例222 5-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド

[1529] [化463]



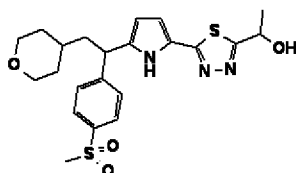
[1530] [5-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール(700mg)のアセトニトリル(10mL)溶液に、デスマーチン試薬(796mg)を加え室温で15時間攪拌後

、80℃で30分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え20分間攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、題記化合物(700mg、収率100%)を黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.25 – 1.42 (3 H, m), 1.53 – 1.71 (2 H, m), 1.88 – 1.99 (1 H, m), 2.02 – 2.17 (1 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.28 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.87 – 3.99 (2 H, m), 4.23 (1 H, t, J=7.9 Hz), 6.27 (1 H, t, J=3.3 Hz), 6.84 (1 H, dd, J=2.6, 3.8 Hz), 7.39 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.88 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.73 (1 H, brs), 10.15 (1 H, s)。

[1531] 実施例223 1-[5-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エタノール

[1532] [化464]

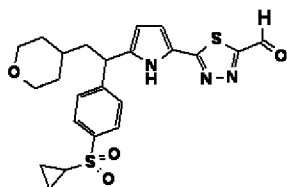


[1533] 5-(5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド(700mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、室温で臭化メチルマグネシウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(3.46mL)を加え、10分攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部から、題記化合物(460mg、収率63%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:462(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.48 (3 H, dd, J=6.4, 1.5 Hz), 1.59 (2 H, d, J=13.2 Hz), 1.81 – 1.96 (1 H, m), 2.01 – 2.16 (1 H, m), 3.09 – 3.21 (5 H, m), 3.33 (3 H, s), 3.78 (2 H, d, J=10.2 Hz), 4.31 (1 H, t, J=8.1 Hz), 5.05 (1 H, dq, J=6.0, 6.2 Hz), 6.17 (1 H, t), 6.28 (1 H, d, J=4.9 Hz), 6.64 (1 H, dd, J=2.5, 3.5 Hz), 7.61 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.85 (2 H, d, J=8.3 Hz), 11.91 (1 H, brs)。

[1534] 実施例224 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド

[1535] [化465]

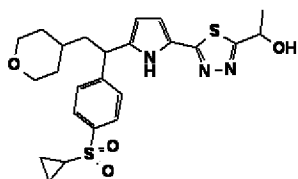


[1536] [5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メタノール(700mg)のアセトニトリル(10mL)溶液に、デスマーチン試薬(752mg)を加え、80℃で30分攪拌した。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え20分間攪拌した。不溶物をセライトろ過により除去し、ろ液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、題記化合物(700mg、収率100%)を黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.05 (2 H, dd, J=1.9, 8.0 Hz), 1.28 - 1.51 (5 H, m), 1.51 - 1.70 (2 H, m), 1.73 (2 H, s), 1.83 - 2.00 (1 H, m), 2.00 - 2.17 (1 H, m), 2.41 - 2.59 (1 H, m), 3.28 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.92 (2 H, dd, J=4.7, 10.8 Hz), 4.22 (1 H, t, J=8.0 Hz), 6.27 (1 H, d, J=3.0 Hz), 6.85 (1 H, dd, J=2.3, 3.8 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.84 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.58 (1 H, brs), 10.15 (1 H, s)。

[1537] 実施例225 1-[5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]エタノール

[1538] [化466]



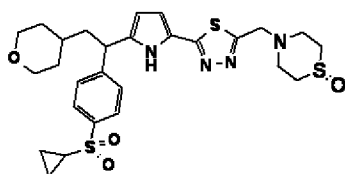
[1539] 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド(700mg)

のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、室温で臭化メチルマグネシウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)(3.27mL)を加え、10分攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部から淡黄色アモルファス固体を得た。この淡黄色アモルファス固体を、分取HPLCで精製し、題記化合物(301mg、収率42%)を無色アモルファス固体として得た。MS:488(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.92 – 1.04 (2 H, m), 1.06 – 1.14 (2 H, m), 1.15 – 1.36 (3 H, m), 1.48 (3 H, dd, J=6.4, 1.5 Hz), 1.52 – 1.67 (2 H, m), 1.79 – 1.94 (1 H, m), 2.03 – 2.18 (1 H, m), 2.72 – 2.88 (1 H, m), 3.15 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.78 (2 H, d, J=11.0 Hz), 4.31 (1 H, t, J=8.0 Hz), 4.99 – 5.14 (1 H, m), 6.15 – 6.21 (1 H, m), 6.29 (1 H, d, J=4.9 Hz), 6.60 – 6.68 (1 H, m), 7.60 (2 H, d, J=8.0 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 11.92 (1 H, brs)。

[1540] 実施例226 4-[[5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル]チオモルホリンモノオキシド

[1541] [化467]



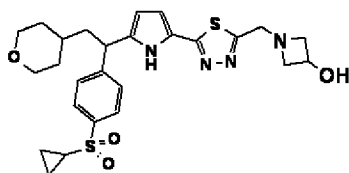
[1542] 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド (300mg) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、室温でチオモルホリンモノオキシド塩酸塩 (149 mg)、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (270mg)、トリエチルアミン (177 μ L) を加え、18時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (9:1、容積比) 溶出部から淡黄色アモルファス固体を得た。この淡黄色アモルファス

固体を、分取HPLCで精製し、題記化合物(87mg、収率24%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:575(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (2 H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 1.29 – 1.47 (5 H, m), 1.50 – 1.73 (2 H, m), 1.78 – 1.96 (1 H, m), 1.99 – 2.14 (1 H, m), 2.46 (1 H, tt, J=4.8, 8.0 Hz), 2.74 – 2.99 (6 H, m), 3.15 – 3.36 (4 H, m), 3.85 – 3.97 (2 H, m), 3.99 (2 H, s), 4.18 (1 H, t, J=7.6 Hz), 6.18 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.62 (1 H, dd, J=3.7, 2.5 Hz), 7.38 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (2 H, d, J=8.5 Hz), 9.32 (1 H, brs)。

[1543] 実施例227 1-[[5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル}アゼチジン-3-オール

[1544] [化468]



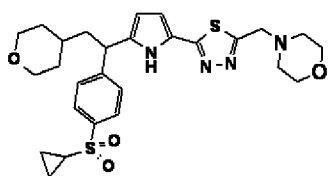
[1545] 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド(300mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(105mg)、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(270mg)、トリエチルアミン(177 μL)を加え、18時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部から淡黄色アモルファス固体を得た。この淡黄色アモルファス固体を、分取HPLCで精製し、題記化合物(97mg、収率29%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:529(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (2 H, dd, J=7.9, 2.1 Hz), 1.24 – 1.46 (5 H, m), 1.51 – 1.71 (2 H, m), 1.82 – 1.95 (1 H, m), 1.98 – 2.12 (1 H, m), 2.45 (1 H, dt, J=4.0, 8.1 Hz), 3.09 (2 H, dd, J=6.0, 7.5 Hz), 3.27 (2 H, t, J=11.3 Hz), 3.69 – 3.81 (2 H, m), 3.85 – 3.97 (2 H, m), 3.99 (2 H, s), 4.18 (1 H, t, J=7.9 Hz), 4.42 – 4.58 (1 H,

m), 6.16 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.57 – 6.64 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.82 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.44 (1 H, brs)。

[1546] 実施例228 4-[[5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル]モルホリン

[1547] [化469]

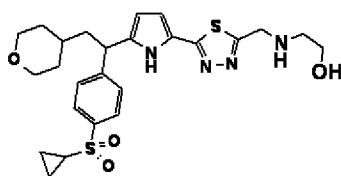


[1548] 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド (300mg) のテトラヒドロフラン (20mL) 溶液に、室温でモルホリン (83mg)、トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム (270mg)、トリエチルアミン (177 μ L) を加え、18時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、題記化合物 (141mg、収率 41%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 543 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (2 H, dd, J=2.4, 8.0 Hz), 1.30 – 1.46 (5 H, m), 1.51 – 1.70 (2 H, m), 1.80 – 1.96 (1 H, m), 1.98 – 2.15 (1 H, m), 2.36 – 2.52 (1 H, m), 2.52 – 2.63 (4 H, m), 3.20 – 3.35 (2 H, m), 3.67 – 3.76 (4 H, m), 3.86 – 4.00 (2 H, m), 3.90 (2 H, s), 4.12 – 4.23 (1 H, m), 6.18 (1 H, t, J=3.2 Hz), 6.61 (1 H, t, J=3.1 Hz), 7.37 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (2 H, d, J=8.1 Hz), 9.27 (1 H, brs)。

[1549] 実施例229 2-([5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル]メチル)アミノエタノール

[1550] [化470]

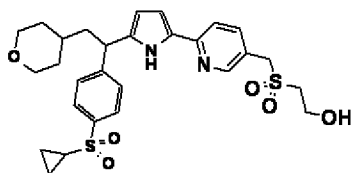


- [1551] 5-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルバルデヒド (300mg) のメタノール (10mL) 溶液に、室温で2-アミノエタノール (250 μ L) を加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、反応液にテトラヒドロホウ酸ナトリウム (72 mg) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (9:1、容積比) 溶出部から淡黄色アモルファス固体を得た。この淡黄色アモルファス固体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (8:2、容積比) 溶出部から、題記化合物 (188mg、収率57%) を無色アモルファス固体として得た。MS: 517 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (2 H, dd, $J=2.1, 7.7$ Hz), 1.25 - 1.47 (5 H, m), 1.54 - 1.78 (2 H, m), 1.82 - 1.98 (1 H, m), 1.99 - 2.18 (1 H, m), 2.46 (1 H, tt, $J=4.9, 8.0$ Hz), 2.83 - 2.93 (2 H, m), 3.21 - 3.38 (2 H, m), 3.66 - 3.72 (2 H, m), 3.87 - 4.00 (2 H, m), 4.16 (1 H, t), 4.21 (2 H, s), 6.17 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.61 (1 H, dd, $J=2.5, 3.7$ Hz), 7.38 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.83 (2 H, d, $J=8.5$ Hz), 9.31 (1 H, brs)。

- [1552] 実施例230 2-([6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル]スルホニル)エタノール

- [1553] [化471]



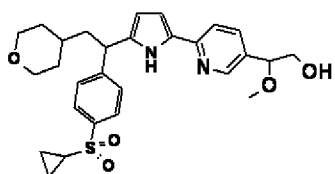
- [1554] 2-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-5-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボン酸tert-ブチ

ル(3g)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(0.5mL)とトリエチルアミン(1.1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、淡黄色アモルファス固体(1g)を得た。得られたアモルファス固体(1g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、2-メルカプトエタノール(242mg)と炭酸カリウム(643mg)を加え、50°Cで15時間攪拌した。反応液に1M塩酸(20mL)を加え、さらに80°Cで2時間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮し、淡黄色アモルファス固体(900mg)を得た。得られたアモルファス固体(900mg)、テトラヒドロフラン(5mL)、メタノール(9mL)および水(1mL)の混合物に、オキシソ(登録商標)(2.31g)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム(3g)を加え、30分攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、黄色アモルファス固体を得た。この黄色アモルファス固体を分取HPLCにて精製し、題記化合物(201mg、収率6.8%)を黄色アモルファス固体として得た。MS:559(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (2 H, dd, $J=8.0, 1.9$ Hz), 1.18 – 1.49 (5 H, m), 1.58 (2 H, d, $J=15.5$ Hz), 1.85 (2 H, dt, $J=3.3, 6.7$ Hz), 1.95 – 2.12 (1 H, m), 2.46 (1 H, td, $J=3.8, 8.3$ Hz), 3.00 – 3.15 (2 H, m), 3.18 – 3.36 (2 H, m), 3.61 – 3.81 (2 H, m), 3.83 – 3.99 (2 H, m), 4.02 – 4.23 (3 H, m), 4.30 (2 H, s), 6.16 (1 H, t, $J=3.0$ Hz), 6.61 – 6.74 (1 H, m), 7.38 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.51 (1 H, d, $J=8.3$ Hz), 7.71 (1 H, dd, $J=1.9, 8.3$ Hz), 7.81 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 8.36 (1 H, s), 9.63 (1 H, brs)。

[1555] 実施例231 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-メトキシエタノール

[1556] [化472]

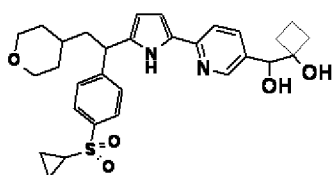


[1557] ヨウ化トリメチルスルホキシニウム(947mg)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に、水素化ナトリウム(油性、約60%)(129mg)を加え室温で1時間攪拌した。この反応液を、6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(1g)のジメチルスルホキシド(5mL)溶液に滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、粗生成物(1.0g)を得た。得られた粗生成物をメタノール(10mL)に溶解し、室温でナトリウムメトキシド(64mg)を加え、2時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、淡黄色アモルファス固体を得た。得られた淡黄色アモルファス固体を分取HPLCにて精製し、題記化合物(310mg、収率28%)を無色アモルファス固体として得た。MS: 511 (MH⁺)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1.00 - 1.05 (2 H, m), 1.41 - 1.51 (1 H, m), 1.56 - 1.62 (1 H, m), 1.62 - 1.68 (1 H, m), 1.90 (1 H, ddd, J=7.0, 7.7, 14.3 Hz), 2.07 (1 H, dt, J=7.7, 13.6 Hz), 2.44 (1 H, tt, J=4.9, 7.9 Hz), 3.23 - 3.31 (2 H, m), 3.29 (1 H, s), 3.30 (1 H, s), 3.62 (1 H, dt, J=4.2, 11.7 Hz), 3.67 (1 H, ddd, J=2.2, 8.1, 11.7 Hz), 3.88 - 3.95 (1 H, m), 4.18 (1 H, t, J=7.9 Hz), 4.23 - 4.31 (1 H, m), 6.16 (1 H, t, J=3.3 Hz), 6.66 (1 H, dd, J=2.6, 3.3 Hz), 7.40 (2 H, m), 7.50 (1 H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 7.82 (2 H, m), 8.31 (1 H, d, J=1.8 Hz), 9.32 (1 H, brs)。

[1558] 実施例232 1-[[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル](ヒドロキシ)メチル]シクロブタノール

[1559] [化473]



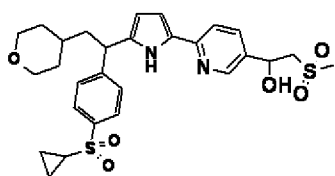
[1560] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(940mg)の酢酸(10mL)溶液に、シクロブタノン(2.1g)と20%三塩化チタン水溶液(3.1g)を加え、アルゴン下室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、セライトろ過により不溶物を除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から、淡黄色アモルファス固体を得た。得られた淡黄色アモルファス固体を分取HPLCにて精製し、題記化合物(75mg、収率6.9%)を無色アモルファス固体として得た。MS:537(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.95 - 1.10 (2 H, m), 1.15 - 1.47 (5 H, m), 1.59 (2 H, t, J=14.4 Hz), 1.68 - 1.96 (4 H, m), 1.96 - 2.15 (3 H, m), 2.20 - 2.37 (1 H, m), 2.43 (1 H, tt, J=4.8, 7.9 Hz), 3.17 - 3.36 (2 H, m), 3.90 (2 H, d, J=9.8 Hz), 4.04 - 4.19 (1 H, m), 4.61 (1 H, d, J=6.4 Hz), 6.14 (1 H, d, J=2.7 Hz), 6.65 (1 H, s), 7.35 (2 H, d, J=7.6 Hz), 7.49 (1 H, t, J=7.4 Hz), 7.66 - 7.77 (1 H, m), 7.78 (2 H, d, J=6.8 Hz), 8.17 - 8.39 (1 H, m), 9.71 (1 H, brs)。

[1561] 実施例233 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2-(メチルスルホニル)エタノール

[1562] [化474]



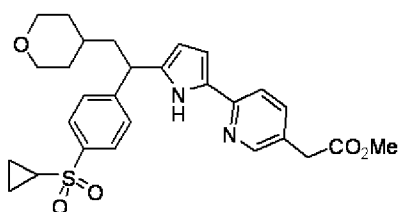
[1563] ジメチルスルホン(446mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(1.6Mテトラヒドロフラン溶液)(2.7mL)を-78°Cで滴下し、1時間攪拌した。この反応液に、6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(1g)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液を滴下し、1時間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:

1、容積比)溶出部から、淡黄色アモルファス固体を得た。得られた淡黄色アモルファス固体を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(9:1、容積比)溶出部より、淡黄色アモルファス固体を得た。この淡黄色アモルファス固体を分取HPLCにて精製し、題記化合物(270mg、収率22%)を無色アモルファス固体として得た。MS:559(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (1 H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 1.21 - 1.44 (5 H, m), 1.50 - 1.66 (2 H, m), 1.78 - 1.93 (1 H, m), 1.95 - 2.11 (1 H, m), 2.43 (1 H, tt, J=4.8, 7.9 Hz), 3.07 (3 H, s), 3.12 (2 H, d, J=15.4 Hz), 3.26 (2 H, t, J=11.6 Hz), 3.38 - 3.53 (1 H, m), 3.90 (2 H, d, J=11.3 Hz), 4.04 - 4.21 (1 H, m), 5.31 (1 H, d, J=10.4 Hz), 6.16 (1 H, t, J=3.1 Hz), 6.68 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.33 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.45 - 7.54 (1 H, m), 7.63 (1 H, dt, J=2.3, 8.4 Hz), 7.76 (2 H, d, J=8.5 Hz), 8.28 (1 H, dd, J=2.0, 4.6 Hz), 9.60 (1 H, brs)。

[1564] 実施例234 [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル

[1565] [化475]



[1566] 6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-カルバルデヒド(3.0g)、メチル(メチルスルフィニル)メチルスルフィド(2.43g)、40%水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムのメタノール溶液(5mL)、およびテトラヒドロフラン(50mL)の混合物を24時間加熱還流した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物および10%塩化水素メタノール溶液(60mL)の混合物を15時間加熱還流した後、室温まで冷却した。反応混合物に飽和重曹水を加え、塩基性とした後に酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

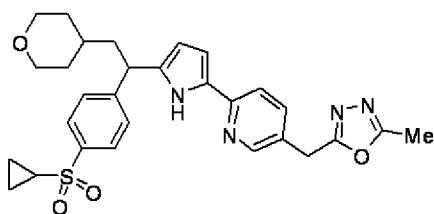
トグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:1~2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(2.02g、収率64%)を褐色アモルファス固体として得た。MS: 509(MH⁺)

。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 – 1.08 (2 H, m), 1.16 – 1.72 (8 H, m), 1.81 – 1.96 (1 H, m), 1.99 – 2.15 (1 H, m), 2.36 – 2.52 (1 H, m), 3.18 – 3.37 (2 H, m), 3.58 (2 H, s), 3.70 (3 H, s), 3.84 – 3.98 (2 H, m), 6.09–6.21 (1 H, m), 6.56 – 6.70 (1 H, m), 7.38 (2 H, d, J=7.95 Hz), 7.43 – 7.50 (1 H, m), 7.52 – 7.60 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.28 (1 H, d, J=1.51 Hz), 9.27 (1 H, brs)。

[1567] 実施例235 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-[(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]ピリジン

[1568] [化476]



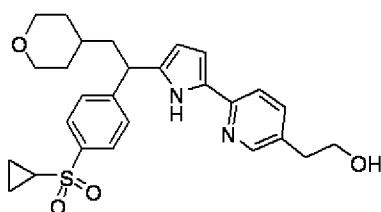
[1569] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸(350mg)、4-メチルモルホリン(90mg)およびテトラヒドロフラン(20mL)の混合物にクロロ炭酸イソブチル(140mg)を0℃で加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、不溶物をろ過した。ろ液をヒドラジーン水和物(180mg)およびテトラヒドロフラン(10mL)の混合物へ0℃で滴下した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を反応混合物へ加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた残留物、オルト酢酸トリメチル(250mg)、メタンスルホン酸(13mg)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物を3時間加熱還流した。反応混合物に飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:3~3:1、容積比)溶出部から、題記化合物(60mg、

収率16%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:533(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 – 1.06 (2 H, m), 1.20 – 1.70 (7 H, m), 1.81 – 1.95 (1 H, m), 1.98 – 2.12 (1 H, m), 2.37 – 2.52 (4 H, m), 3.19 – 3.36 (2 H, m), 3.84 – 3.97 (2 H, m), 4.05 – 4.21 (3 H, m), 6.15 (1 H, t, J=3.03 Hz), 6.59 – 6.69 (1 H, m), 7.38 (2 H, d, J=8.33 Hz), 7.42 – 7.52 (1 H, m), 7.53 – 7.60 (1 H, m), 7.81 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.33 (1 H, d, J=1.51 Hz), 9.33 (1 H, brs)。

[1570] 実施例236 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタノール

[1571] [化477]



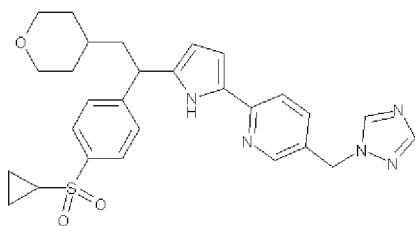
[1572] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(400mg)、テトラヒドロフラン(10mL)およびメタノール(2mL)の混合物に水素化ホウ素リチウム(85mg)を室温に加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル-メタノール(1:4:0~0:95:5、容積比)溶出部から、題記化合物を粗生成物として得、さらに分取HPLCに付し、題記化合物(150mg、収率39%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:481(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 – 1.07 (2 H, m), 1.21 – 1.72 (8 H, m), 1.81 – 1.95 (1 H, m), 2.00 – 2.13 (1 H, m), 2.35 – 2.52 (1 H, m), 2.81 (2 H, t, J=6.44 Hz), 3.21 – 3.35 (2 H, m), 3.70 – 4.02 (4 H, m), 4.17 (1 H, t, J=7.76 Hz), 6.14 (1 H, t, J=3.22 Hz), 6.55 – 6.68 (1 H, m), 7.34 – 7.53 (4 H, m), 7.82 (2 H, d, J=8.33 Hz), 8.23 (1 H, s), 9.26 (1 H, brs.)。

[1573] 実施例237 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピ

ラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ピリジン

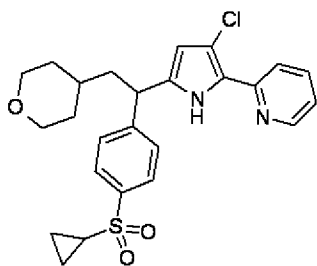
[1574] [化478]



[1575] [6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール(430mg)、トリブチルホスフィン(280mg)、1, 2, 4-トリアゾール(76mg)およびテトラヒドロフラン(30mL)の混合物に1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(350mg)を室温に加え、室温で15時間攪拌した。この混合物に1, 2, 4-トリアゾール(76mg)、トリブチルホスフィン(280mg)を加えた後、さらに1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(350mg)を室温に加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、残留物に酢酸エチルを加え、不溶物をろ過して除いた。ろ液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール(100:0~90:10、容積比)溶出部から、題記化合物を粗生成物として得、さらに分取HPLCに付し、題記化合物を油状物として得た。この油状物をアセトニトリル-ジエチルエーテルで結晶化し、さらにアセトン-ヘキサンで再結晶して題記化合物(38mg、収率8%)を無色結晶として得た。MS:518(MH⁺)。融点152-153℃。

[1576] 実施例238 2-(3-クロロ-5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1577] [化479]



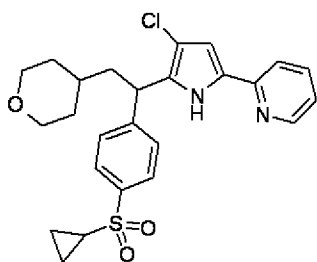
[1578] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル

)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(200mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(61.2mg)を0℃で加え、室温で終夜攪拌した後、50℃でさらに1日攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(60.0mg、収率28%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:471(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94 – 1.09 (2 H, m), 1.28 – 1.45 (5 H, m), 1.51 – 1.56 (1 H, m), 1.60 – 1.69 (1 H, m), 1.77 – 1.92 (1 H, m), 1.95 – 2.04 (1 H, m), 2.36 – 2.51 (1 H, m), 3.20 – 3.36 (2 H, m), 3.86 – 3.98 (2 H, m), 4.05 – 4.15 (1 H, m), 6.13 (1 H, d, J=2.6 Hz), 7.02 – 7.11 (1 H, m), 7.32 – 7.42 (2 H, m), 7.63 – 7.73 (1 H, m), 7.79 – 7.87 (2 H, m), 8.06 – 8.16 (1 H, m), 8.35 – 8.47 (1 H, m), 9.44 (1 H, br s)。

[1579] 実施例239 2-(4-クロロ-5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン

[1580] [化480]

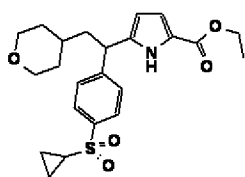


[1581] 2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン(200mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液にN-クロロコハク酸イミド(61.2mg)を0℃で加え、室温で終夜攪拌した後、50℃でさらに1日攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン(2:1、容積比)溶出部から、題記化合物(49.0mg、収率23%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:471(MH⁺)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 – 1.08 (2 H, m), 1.29 – 1.48 (5 H, m), 1.54 – 1.60 (1 H, m), 1.65 – 1.78 (1 H, m), 1.92 – 2.03 (1 H, m), 2.07 – 2.18 (1 H, m), 2.36 – 2.50 (1 H, m), 3.23 – 3.36 (2 H, m), 3.92 (2 H, dd, $J=5.1, 10.9$ Hz), 4.42 (1 H, dd, $J=7.0, 9.4$ Hz), 6.59 (1 H, s), 6.99 – 7.12 (1 H, m), 7.40 – 7.51 (3 H, m), 7.58 – 7.72 (1 H, m), 7.79 – 7.87 (2 H, m), 8.38 – 8.47 (1 H, m), 9.42 (1 H, brs)。

[1582] 実施例240 5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

[1583] [化481]



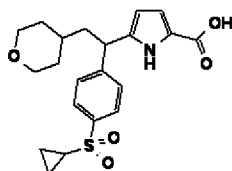
[1584] 4-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン (500mg) のエタノール (15mL) とテトラヒドロフラン (5mL) 溶液にグリオキシル酸エチル (ポリマー型、47%トルエン溶液) (623mg)、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウム クロリド (43mg)、トリエチルアミン (86 μL) を加え、アルゴン雰囲気下、30分間加熱還流した。室温まで冷却した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物を酢酸 (5mL) に溶解し、酢酸アンモニウム (1.7g) を加え、110°C で30分攪拌した。室温まで冷却した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1、容積比) 溶出部より、題記化合物 (210mg、収率34%) を淡黄色アモルファス固体として得た。MS: 432 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (2 H, dd, $J=2.0, 7.8$ Hz), 1.22 – 1.46 (8 H, m), 1.58 (2 H, dd, $J=1.9, 18.8$ Hz), 1.82 – 1.98 (1 H, m), 1.98 – 2.12 (1 H, m), 2.46 (1 H, tt, $J=4.9, 8.0$ Hz), 3.27 (2 H, t, $J=11.4$ Hz), 3.92 (2 H, dd, $J=4.4, 6.5$ Hz), 4.16 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 4.28 (2 H, q, $J=7.2$ Hz), 6.09 – 6.21 (1 H, m), 6.85 (1 H, dd, $J=2.4,$

3.8 Hz), 7.36 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.83 (2 H, d, J=8.3 Hz), 8.87 (1 H, brs)。

[1585] 実施例241 5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸

[1586] [化482]

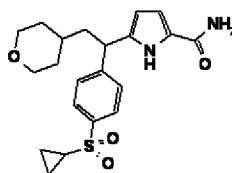


[1587] 5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル(1.5g)のエタノール(15mL)とテトラヒドロフラン(15mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、70℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、反応混合物を濃縮した。酢酸エチルで希釈し、1規定塩酸(10mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より、題記化合物(1.3g、収率93%)を淡黄色アモルファス固体として得た。MS:404(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (2 H, dd, J=2.3, 8.0 Hz), 1.20 - 1.44 (5 H, m), 1.48 - 1.70 (2 H, m), 1.77 - 1.97 (1 H, m), 1.97 - 2.11 (1 H, m), 2.38 - 2.53 (1 H, m), 3.26 (2 H, t, J=11.4 Hz), 3.82 - 3.99 (2 H, m), 4.13 - 4.23 (1 H, m), 6.13 - 6.19 (1 H, m), 6.93 - 7.02 (1 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.3 Hz), 9.34 (1 H, brs)。

[1588] 実施例242 5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

[1589] [化483]



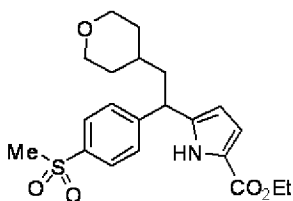
[1590] 5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.3g)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液

に、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(980mg)と1-ヒドロキシベンゾトリアゾールアンモニウム塩(926mg)を加え、室温で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部より、題記化合物(910mg、収率70%)を無色アモルファス固体として得た。MS:403(MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (2 H, dd, $J=2.1, 7.8$ Hz), 1.18 - 1.40 (5 H, m), 1.46 - 1.64 (2 H, m), 1.74 - 1.90 (1 H, m), 2.02 (1 H, dt, $J=7.0, 13.7$ Hz), 2.35 - 2.58 (1 H, m), 3.11 - 3.32 (2 H, m), 3.86 (2 H, t, $J=10.8$ Hz), 4.17 (1 H, t, $J=8.0$ Hz), 5.81 (2 H, brs), 6.04 - 6.15 (1 H, m), 6.53 - 6.65 (1 H, m), 7.34 (2 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.74 (2 H, d, $J=8.3$ Hz), 10.06 (1 H, brs)。

[1591] 実施例243 5-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-カルボン酸エチル

[1592] [化484]



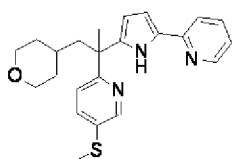
[1593] 4-[4-(メチルスルホニル)フェニル]-5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ペンタ-1-エン-3-オン(350mg)、グリオキシル酸エチル(ポリマー型、47%トルエン溶液)(260mg)、トリエチルアミン(0.31mL)、エタノール(15mL)およびテトラヒドロフラン(5mL)の混合物に、3-ベンジル-5-(2-ヒドロキシエチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-3-イウムクロリド(280mg)、を加え、アルゴン雰囲気下、1時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。得られた残留物、酢酸アンモニウム(1.36g)、および酢酸(10mL)の混合物を120°Cで2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO_4)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン-酢酸エチル(1:1~1:2、容積比)溶出部より、

題記化合物(140mg、収率31%)を淡褐色油状物として得た。MS:406(MH⁺)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.29 – 1.44 (6 H, m), 1.59 (2 H, t, J=13.44 Hz), 1.80 – 1.95 (1 H, m), 1.97 – 2.11 (1 H, m), 3.05 (3 H, s), 3.19 – 3.34 (2 H, m), 3.91 (2 H, d, J=11.36 Hz), 4.14 – 4.21 (1 H, m), 4.28 (2 H, q, J=7.07 Hz), 6.13 (1 H, t, J=3.22 Hz), 6.82 – 6.88 (1 H, m), 7.37 (2 H, d, J=8.33 Hz), 7.86 (2 H, d, J=8.33 Hz), 9.01 (1 H, brs)。

[1594] 実施例244 2-[1-メチル-1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-5-(メチルスルファニル)ピリジン

[1595] [化485]

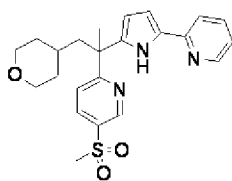


[1596] 5-メチル-5-[5-(メチルスルファニル)ピリジン-2-イル]-1-(ピリジン-2-イル)-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ヘキササン-1,4-ジオン(60.7mg)の酢酸(1mL)溶液に、酢酸アンモニウム(181mg)を加え、110℃で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキササン(4:1、容積比)溶出部から、題記化合物(84.0mg、収率82%)を淡黄色アモルファス固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.14 – 1.33 (5 H, m), 1.49 – 1.66 (1 H, m), 1.78 (3 H, s), 2.05 – 2.13 (1 H, m), 2.21 – 2.30 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.17 – 3.32 (2 H, m), 3.73 – 3.83 (2 H, m), 6.08 – 6.13 (1 H, m), 6.56 – 6.60 (1 H, m), 6.93 – 7.01 (1 H, m), 7.12 (1 H, d, J=8.3 Hz), 7.42 – 7.49 (2 H, m), 7.53 – 7.61 (1 H, m), 8.42 (1 H, d, J=4.9 Hz), 8.54 (1 H, d, J=1.9 Hz), 9.89 (1 H, brs)。

[1597] 実施例245 2-[1-メチル-1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-5-(メチルスルホニル)ピリジン

[1598] [化486]



[1599] 2-[1-メチル-1-(5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]-5-(メチルスルファニル)ピリジン (84.0mg)、テトラヒドロフラン (1 mL)、水 (1mL)、およびメタノール (1mL) の混合物に、オキシゾン (登録商標) (157mg) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。酢酸エチル層は、乾燥 (MgSO_4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2:1、容積比) 溶出部から、題記化合物 (55.5mg、収率61%) を白色結晶として得た。融点 $135-136^\circ\text{C}$ 。MS: 426 (MH^+)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.15 – 1.35 (4 H, m), 1.49 – 1.70 (1 H, m), 1.84 (3 H, s), 2.10 – 2.21 (1 H, m), 2.24 – 2.35 (1 H, m), 3.08 (3 H, s), 3.17 – 3.34 (2 H, m), 3.72 – 3.88 (2 H, m), 6.15 (1 H, t, $J=3.2$ Hz), 6.57 – 6.63 (1 H, m), 6.97 – 7.04 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, $J=8.7$ Hz), 7.46 – 7.51 (1 H, m), 7.55 – 7.63 (1 H, m), 8.07 (1 H, dd, $J=2.7, 8.3$ Hz), 8.43 (1 H, d, $J=4.9$ Hz), 9.14 (1 H, d, $J=2.3$ Hz), 9.81 (1 H, brs)。

[1600] 試験例1 GK活性化値の測定

384穴黒色プレート (ナルジェンク社) の各ウェルに、試験化合物が $100\mu\text{mol/L}$ となるように希釈した50%ジメチルスルホキシド溶液 $5\mu\text{L}$ を添加した。次いで、各ウェルに、参考例2Aで得たGST-hLGK1を測定用緩衝液 (50mM HEPES (pH7.4)、200mM KCl、5mM MgCl_2 、2.5mM DTTおよび $50\mu\text{M}$ 2'-(or-3')-O-(N-methylanthraniloyl)adenosine 5'-triphosphate (Mant-ATP) (ジェナバイオサイエンス社) を含有) で $6\mu\text{g/mL}$ となるように希釈した液 $35\mu\text{L}$ を添加した。

各ウェルを 37°C で10分間静置後、25mM D-glucose溶液 $10\mu\text{L}$ を添加することにより反応を開始した。試験化合物の最終濃度は $10\mu\text{mol/L}$ である。

反応開始後の各ウェルを 37°C で60分間静置後、反応停止液 (200mM HEPES

(pH7.4)、20mM MgCl_2 、200mM EDTA、0.03% Triton-X 100、0.3% Coating 3 reagent(キャリパーライフサイエンス社)を含有)25 μL を添加することにより反応を停止した。

反応停止後の各ウェルから、基質である2'-(or-3')-O-(N-methylantraniloyl)adenosine 5'-triphosphate(Mant-ATP)および反応生成物であるMant-ADPをマイクロチップ型キャピラリー電気泳動装置250HTS(キャリパーライフサイエンス社)により分離した。蛍光検出(励起波長355nm、測定波長460nm)された基質ピーク高および反応生成物ピーク高の比から反応率[(反応生成物のピーク高)/(反応生成物のピーク高+基質のピーク高) $\times$ 100(%)]を算出し、GK活性の指標とした。

対照群として、「試験化合物の50%ジメチルスルホキシド溶液」の代わりに「50%ジメチルスルホキシド溶液(試験化合物を含まない)」を用いる以外は前記と同様にして、反応率を算出した。

試験化合物を添加したウェル(試験化合物添加群)の反応率から対照群の反応率を除いた百分率を、試験化合物のGK活性化値(E_{max})とした。結果を表1に示す。

[1601] [表1]

実施例番号	E m a x (%)
1	1 9 5
2	1 6 8
3	1 8 0
4	2 2 7
5	1 6 7
6	1 9 8
7	1 7 9
8	2 2 5
9	1 7 3
1 0	1 9 3
1 1	1 6 0
1 4	1 8 5
1 7	1 8 8
2 1	1 5 7
2 4	1 9 0
2 9	2 1 8
3 4	1 7 8
4 2	1 5 6
5 3	1 4 8
5 9	1 5 1
6 2	1 5 3
6 3	1 5 4
9 1	1 4 2
1 2 7	1 3 9
1 5 1	1 6 7
1 6 0	1 5 5
1 6 4	1 4 8
1 7 2	1 4 8
1 7 7	1 7 1
1 9 7	1 4 2
2 2 5	1 4 1
2 2 7	1 2 9
2 2 8	1 4 5
2 3 7	1 5 2

[1602] 表1から明らかなように、本発明化合物は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有する。

[1603] 製剤例1(カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30mg
2) 微粉末セルロース	10mg
3) 乳糖	19mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1mg
計	60mg

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。

[1604] 製剤例2(錠剤の製造)

1) 実施例1の化合物	30g
2) 乳糖	50g
3) トウモロコシデンプン	15g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44g
5) ステアリン酸マグネシウム	1g

1000錠 計 140g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1g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30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

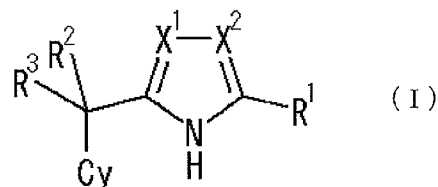
[1605] 本発明のグルコキナーゼ活性化剤は、優れた活性を有し、糖尿病、肥満等の予防・治療剤等の医薬として有用である。

[1606] 本出願は、日本で出願された特願2007-120136および特願2008-106925を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[1] 式

[化1]



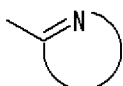
[式中、

R¹は、(i) -COR⁴

(R⁴は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、
-OR⁵(R⁵は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは
置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化2]



で表される5～6員の含窒素複素環基を示し；

R²は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、-O
R⁶(R⁶は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員
環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し；

R³は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいはR²とR³とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で
置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、=N-OR⁷または=CH-R⁷(R⁷は、置換されていてもよいアル
キル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し；

Cyは、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合して

もよい、6員環基を示し;

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物

(但し、

(1) Cyが、ベンゼン環である場合、 R^2 は、ピロリルでなく;

(2) 4-{[(5-エトキシ-2-フルオロ-3-イソプロポキシフェニル)(5-ピリミジン-2-イル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]アミノ}ベンゼンカルボキシミドアミド、

2-[エトキシ(フェニル)メチル]-4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、
tert-ブチル 5-(2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-[4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニル-6-(トリメチルシリル)ヘキシル]-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

tert-ブチル 5-(4, 4-ジメチル-2, 5-ジオキソ-1-フェニルヘキシル)-3, 4-ジメチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

ジエチル 5, 5'-(シクロヘキシルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

[2-{[4, 5-ビス({2-クロロ-5-[(ドデシルオキシ)カルボニル]フェニル}カルバモイル)-1H-イミダゾール-2-イル]}(3, 5-ジオキソ-1, 2-ジフェニル-1, 2, 4-トリアゾリジン-4-イル)メチル]-4-オキソキナゾリン-3(4H)-イル]酢酸、

3-({[2-(ジシクロヘキシルメチル)-5-(2-トリシクロ[3. 3. 1. 1³, 7]デカ-1-イルエチル)-1H-イミダゾール-4-イル]カルボニル}アミノ)安息香酸、

ジエチル 5, 5'-(キノリン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

エチル 4-{[5-(エトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]}(2-ニトロフェニル)メチル]-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス(3-エチル-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

ジエチル 5, 5'-(ピリジン-2-イルメタンジイル)ビス[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピロール-2-カルボキシラート]、

(2-フルオロビフェニル-4-イル)(2-ピリジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

(2-フルオロビフェニル-4-イル)(2-ピラジン-2-イル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール、

5, 5'-[(1-デシル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)メタンジイル]ビス(3, 4-ジエチル-1H-ピロール-2-カルボン酸)、

ジベンジル 5, 5'-[(1-デシル-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-イル)メタンジイル]ビス(3, 4-ジエチル-1H-ピロール-2-カルボキシラート)、

4-ニトロベンジル 3-ヒドロキシ-5-(2-ヒドロキシ-1-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-ピロール-2-カルボキシラート、

2-(ジフェニルメチル)-4-ヒドロキシ-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、

3-[5-(ジフェニルメチル)-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]ピリジン、

2-クロロエチル 2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、

1-メチルエチル 2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、

メチル 2-[1-(4-メトキシフェニル)エチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシラート、

2-(1-フェニルエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

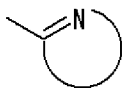
5-[エトキシ(ピリジン-3-イル)メチル]-4-メチル-3-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、

tert-ブチル 3-[2-(アセチルオキシ)エチル]-5-{[(2E)-3-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-2-{[3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-4, 5-ジ

メチル-1H-ピロール-2-イル]メチリデン}-4-メチル-2H-ピロール-5-イル](フェニル)メチル}-4-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート、
 5-[エトキシ(ピリジン-3-イル)メチル]-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
 5-[エトキシ(ピリジン-4-イル)メチル]-3-メチル-4-ニトロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、
 2-{5-[1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピリジン、および
 2-{5-[1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)エチル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピラジン
 を除く。)またはその塩。

- [2] R^1 が、置換されていてもよい、式

[化3]

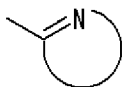


で表される5～6員の含窒素複素環基である、請求項1記載の化合物。

- [3] R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物。
 [4] R^3 が、水素原子または C_{1-6} アルキル基である、請求項1記載の化合物。
 [5] Cyが、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員の芳香環基である、請求項1記載の化合物。
 [6] Cyが、置換されていてもよい6員の芳香環基である、請求項1記載の化合物。
 [7] X^1 が、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子であり、かつ X^2 が、置換されていてもよい炭素原子である、請求項1記載の化合物。
 [8] X^2 が、ハロゲン原子、および1ないし3個の C_{1-6} アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基から選ばれる1個の置換基で置換されていてもよい炭素原子である、請求項7記載の化合物。
 [9] X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、請求項1記載の化合物。

[10] R^1 が、置換されていてもよい、式

[化4]



で表される5～6員の含窒素複素環基であり、

R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基であり、かつ

X^1 および X^2 が、共に置換されていてもよい炭素原子である、請求項1記載の化合物。

[11] 3-{2-[5-(シクロブチルカルボニル)-4-フルオロ-1H-イミダゾール-2-イル]-2-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]エチル}シクロペンタノンまたはその塩。

[12] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩。

[13] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩。

[14] 2-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]プロパン-1,3-ジオールまたはその塩。

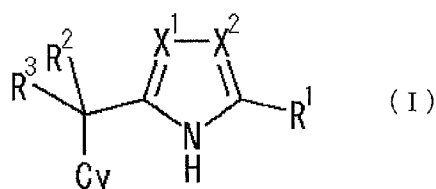
[15] 1-アセチル-4-{[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メチル}ピペラジンまたはその塩。

[16] 1-[6-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]エタン-1,2-ジオールまたはその塩。

[17] 1-[6-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]-2

ーメチルプロパン-1, 2-ジオールまたはその塩。

- [18] 1-[2-(5-{1-[4-(シクロプロピルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]エタノールまたはその塩。
- [19] 1-[2-(5-{1-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-イル]エタノールまたはその塩。
- [20] 3-(2-[3-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル]-2-{5-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}エチル)シクロペンタノンまたはその塩。
- [21] 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。
- [22] 式
- [化5]



[式中、

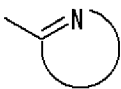
R¹は、

(i) -COR⁴

(R⁴は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、-OR⁵(R⁵は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化6]



で表される5~6員の含窒素複素環基を示し、

R²は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4~7員環基、-O

R^6 (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは

R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、 $=N-OR^7$ または $=CH-R^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し、

Cyは、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示し、

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩、あるいはそれらのプロドラッグを含有する、医薬。

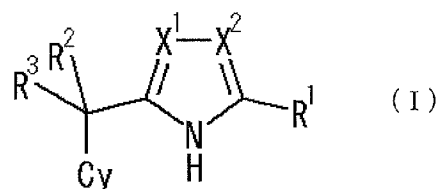
[23] グルコキナーゼ活性化剤である、請求項22記載の医薬。

[24] 糖尿病または肥満の予防または治療用である、請求項22記載の医薬。

[25] 哺乳動物における、グルコキナーゼ活性化方法であって、

式

[化7]



[式中、

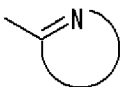
R^1 は、

(i) $-COR^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、 $-OR^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化8]



で表される5～6員の含窒素複素環基を示し、

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-OR^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、 $=N-OR^7$ または $=CH-R^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し、

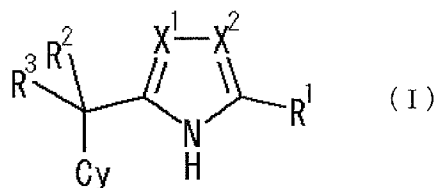
Cyは、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示し、

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩、あるいはそれらのプロドラッグのグルコキナーゼ活性化有効量を、該哺乳動物に投与することを特徴とする、方法。

[26] 哺乳動物における、糖尿病または肥満の予防・治療方法であって、
式

[化9]



[式中、

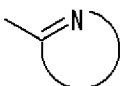
R^1 は、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、 $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化10]



で表される5～6員の含窒素複素環基を示し、

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-\text{OR}^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは

R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒にあって、 $=\text{N}-\text{OR}^7$ または $=\text{CH}-\text{R}^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し、

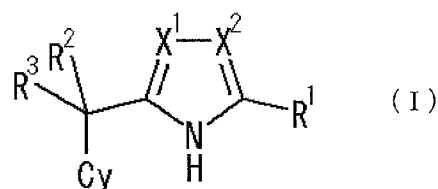
Cy は、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示し、

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩、あるいはそれらのプロドラッグの治療有効量を、該哺乳動物に投与することの特徴とする、方法。

[27] グルコキナーゼ活性化剤を製造するための、
式

[化11]



[式中、

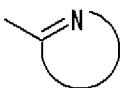
R^1 は、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、 $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化12]



で表される5～6員の含窒素複素環基を示し、

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-\text{OR}^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは

R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、 $=\text{N}-\text{OR}^7$ または $=\text{CH}-\text{R}^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し、

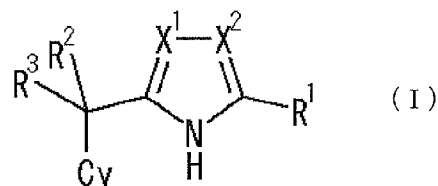
Cy は、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していてもよい、6員環基を示し、

X^1 および X^2 は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩、あるいはそれらのプロドラッグの使用。

[28] 糖尿病または肥満の予防・治療剤を製造するための、
式

[化13]



[式中、

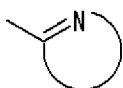
R^1 は、

(i) $-\text{COR}^4$

(R^4 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、
 $-\text{OR}^5$ (R^5 は、水素原子、もしくは置換されていてもよいアルキル基を示す)、もしくは
置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を示すか、または

(ii) 置換されていてもよい、式

[化14]



で表される5～6員の含窒素複素環基を示し、

R^2 は、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい4～7員環基、 $-\text{OR}^6$ (R^6 は、置換されていてもよいアルキル基、もしくは置換されていてもよい4～7員
環基を示す)、または置換されていてもよいアミノ基を示し、

R^3 は、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示すか、あるいは

R^2 と R^3 とは、

(i) それらが結合する炭素原子と一緒に、置換されていてもよい4～7員環基で
置換されたシクロプロパンを形成するか、または

(ii) 一緒に、 $=\text{N}-\text{OR}^7$ または $=\text{CH}-\text{R}^7$ (R^7 は、置換されていてもよいアル
キル基、もしくは置換されていてもよい4～7員環基を示す)を形成し、

Cy は、置換されていてもよく、かつ置換されていてもよい5～6員環と縮合していても
よい、6員環基を示し、

X¹およびX²は、独立して、置換されていてもよい炭素原子、または窒素原子を示す。
。]

で表される化合物またはその塩、あるいはそれらのプロドラッグの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058112

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D207/34, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D233/68, C07D401/04, C07D401/14, C07D405/06, C07D413/06, C07D417/04, C07D417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS (STN), CAOLD (STN), CAlplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 05-155882 A (SUMITOMO SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA), 22 June, 1993 (22.06.93), Examples 4, 5 (Family: none)	1-6, 21, 22
X	TAKAHASHI, M. et al., Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives by the reaction of 2-pyridinecarboxamidrazone with heterocumulenes or homophthalic anhydride, Nippon Kagaku Kaishi, 1975, No.2, p.334-338, page 336, compound 12	1, 2, 4-6
A	WO 2005/063738 A1 (BANYU PHARM. CO., LTD.), 14 July, 2005 (14.07.05), Claims & EP 1702919 A1	1-24, 27, 28



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y"

document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2008 (30.05.08)Date of mailing of the international search report
10 June, 2008 (10.06.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058112

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/090332 A1 (BANYU PHARM. CO., LTD.), 29 September, 2005 (29.09.05), Claims & EP 1734040 A1	1-24, 27, 28
A	JP 2006-515858 A (ELI LILLY & CO.), 08 June, 2006 (08.06.06), Claims & WO 2004/0063179 A1 & EP 1585739 A1 & US 2006/111353 A1	1-24, 27, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058112

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/34(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i,
A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D233/64(2006.01)i, C07D233/68(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i,
C07D413/06(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/058112

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 25, 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 25 and 26 pertain to a method for treatment of a human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest
the

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

<Regarding Disclosure of Claims>

[1] It is not clear what chemical structures the "prodrug" defined in claims 21, 22, 27 and 28 includes even by taking the disclosure of the description into consideration. Consequently, the scopes of the compound and the effective ingredient of the agent defined by these claims are not clear.

[2] Although claim 1 defines that "(1) when Cy is a benzene ring, R² is not a pyrrolyl; and (2) — excluding ethyl 4-{[5-(ethoxycarbonyl)-1H-pyrrol-2-yl](2-nitrophenyl)methyl}-1H-pyrrole-2-carboxylate —", the compound mentioned in (2) is already excluded in (1).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D207/34, A61K31/40, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/427, A61K31/4439, A61K31/506, A61P3/04, A61P3/10, A61P43/00, C07D233/64, C07D233/68, C07D401/04, C07D401/14, C07D405/06, C07D413/06, C07D417/04, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS (STN), CAOLD (STN), C Aplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 05-155882 A (SUMITOMO SEIYAKU KK.) 1993. 06. 22, 実施例 4 及び 5 (ファミリーなし)	1-6, 21, 22
X	TAKAHASHI, M. et al., Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives by the reaction of 2-pyridinecarboxamidrazone with heterocumulenes or homophthalic anhydride, Nippon Kagaku Kaishi, 1975, No. 2, p. 334-338, 第 3 3 6 頁 化合物 1 2	1, 2, 4-6

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

3 0 . 0 5 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 6 . 2 0 0 8

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鳥居 福代

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 4 3 6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2005/063738 A1 (BANYU PHARM. CO. LTD.) 2005.07.14, 特許請求の範囲 & EP 1702919 A1	1-24, 27, 28
A	WO 2005/090332 A1 (BANYU PHARM. CO. LTD.) 2005.09.29, 特許請求の範囲 & EP 1734040 A1	1-24, 27, 28
A	JP 2006-515858 A (ELI LILLY & CO.) 2006.06.08, 特許請求の範囲 & WO 2004/0063179 A1 & EP 1585739 A1 & US 2006/111353 A1	1-24, 27, 28

発明の属する分野の分類

C07D207/34(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i,
A61K31/4178(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/506(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D233/64(2006.01)i, C07D233/68(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D401/14(2006.01)i, C07D405/06(2006.01)i, C07D413/06(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

＜請求の範囲の記載について＞

[1] 請求の範囲 21、22、27、28 に記載された「プロドラッグ」は、明細書の記載を検討しても、如何なる化学構造のものを包含するものであるのかが明確であるとはいえないため、これらの請求の範囲に係る発明の化合物及び薬剤の有効成分の範囲が不明確である。

[2] 請求の範囲 1 には「但し、(1) C_y が、ベンゼン環である場合、R² は、ピロリルでなく：
(2)・・・エチル 4- {[5- (エトキシカルボニル) - 1H-ピロール-2-イル] (2-ニトロフェニル) メチル} - 1H-ピロール-2-カルボキシラート・・・を除く。」と記載されているが、(2) に記載の前記化合物は (1) で既に除かれている化合物であると認められる。

