

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5862669号  
(P5862669)

(45) 発行日 平成28年2月16日 (2016. 2. 16)

(24) 登録日 平成28年1月8日 (2016. 1. 8)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 413/10 (2006. 01)

C O 7 D 413/10 C S P

C O 7 D 413/14 (2006. 01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 1

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 0 8 Q

請求項の数 18 (全 268 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-526084 (P2013-526084)  
(86) (22) 出願日 平成23年8月23日 (2011. 8. 23)  
(65) 公表番号 特表2013-536235 (P2013-536235A)  
(43) 公表日 平成25年9月19日 (2013. 9. 19)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2011/048743  
(87) 国際公開番号 W02012/027322  
(87) 国際公開日 平成24年3月1日 (2012. 3. 1)  
審査請求日 平成26年8月22日 (2014. 8. 22)  
(31) 優先権主張番号 61/511, 247  
(32) 優先日 平成23年7月25日 (2011. 7. 25)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 61/377, 181  
(32) 優先日 平成22年8月26日 (2010. 8. 26)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503385923  
ベーリンガー インゲルハイム インター  
ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ  
シュレンクテル ハフツング  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル  
ハイム アム ライン ビンガー シュト  
ラーセ 1 7 3  
(74) 代理人 100092093  
弁理士 辻居 幸一  
(74) 代理人 100082005  
弁理士 熊倉 禎男  
(74) 代理人 100084663  
弁理士 箱田 篤  
(74) 代理人 100093300  
弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

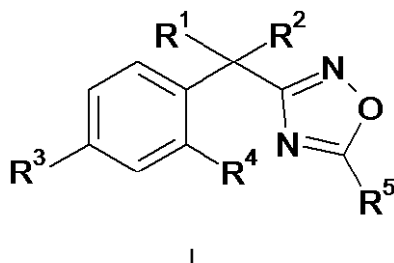
(54) 【発明の名称】 ロイコトリエン産生のオキサジアゾール阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】



[ 式中：

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C<sub>3-10</sub>炭素環式環または5～11員の複素環式環を形成し、ここで、各炭素環または複素環は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲンから選択される1～2個の基により独立に置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、窒素、酸素および硫黄から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5～11員のヘテロアリール環であり、ここで、各R<sup>3</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>炭素環、シアノ、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1-3</sub>ジアルキルアミノから選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

R<sup>4</sup>は、水素、ハロゲン、C<sub>1-3</sub>アルキルまたはニトリルであり；

$R^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ 炭素環、5～11員の複素環、アリール、5～11員のヘテロアリール、 $-C(O)-R^6$ または $-NR^7R^8$ であり、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^6$ は、 $C_{3-8}$ 複素環、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{1-3}$ ジアルキルアミノ、 $-NH$ 、5～6員のヘテロアリール、または $-NH$ 、5～6員の複素環であり、各々は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、水素、1～3個のメチル基により置換されていてもよい5～6員の複素環式環、5～6員の複素環により置換されていてもよい $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、

- (a)  $-H$ 、
- (b)  $-OH$ 、
- (c) ハロゲン、
- (d)  $-CN$ 、
- (e)  $-CF_3$ 、

(f) 1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、アリール、 $-O-C_{1-2}$ アルキル-アリール、3～6員の複素環、 $-C(O)-3\sim 6$ 員の複素環、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、
- (h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、
- (i)  $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、
- (j)  $-CO_2R^{12}$ 、
- (k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、
- (l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $-CO_2R^{12}$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、オキソおよび $-CO_2R^{12}$ から選択される1～3個の基により置換されていてもよい3～10員の複素環式基、

- (n') オキソ、
- (o)  $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の基により置換されていてもよい $-C(O)-3\sim 6$ 員の複素環、

(q) 1～3個の $-C_{1-4}$ アルキル基により置換されていてもよい5～6員のヘテロアリール環、

- (r) アリール

から独立に選択され；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび3～6員の複素環式基から選択され、これらの各々は、1～3個の $-OH$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、 $CN$ 、 $C_{3-10}$ 炭素環、 $-CO_2R^{12}$ 、 $CF_3$ 、3～6員の複素環、ハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルまたはオキソにより置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々独立に、 $-H$ および $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$n$ は、0、1または2である]

または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項2】

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2,2,1

10

20

30

40

50

ピシクロヘプチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、 $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲンから選択される1～2個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^3$ は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、インドリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピラジニル、ジヒドロピロロピリジニルまたはピロロピリダジニルであり、ここで、各 $R^3$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ 炭素環、シアノ、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノおよび $C_{1-3}$ ジアルキルアミノから選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

10

$R^4$ は、水素、ハロゲン、メチルまたはエチルであり；

$R^5$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、フェニル、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、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、 $-C(O)-R^6$ 、ヒドロキシまたは $-NR^7R^8$ であり、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

20

$R^6$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{1-3}$ ジアルキルアミノ、 $-NH-$ ピリジニルまたは $-NH-$ 5～6員の複素環であり、各々は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、水素、1～3個のメチル基により置換されていてもよい5～6員の複素環式環、5～6員の複素環により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル；または $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、

(a)  $-H$ 、

(b)  $-OH$ 、

(c) ハロゲン、

(d)  $-CN$ 、

(e)  $-CF_3$ 、

(f) 1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、フェニル、ベンジル、フェネチル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、 $-C(O)-3\sim 6$ 員の複素環、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

(g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

(h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、

(i)  $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、

(j)  $-CO_2R^{12}$ 、

(k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、

(l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $-CO_2R^{12}$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、オキソおよび $-CO_2R^{12}$ から選択される1～3個の基により置換されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

(n') オキソ、

30

40

50

(o) - C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキル、  
 (p) ハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1～3個の基により置換されていてもよい - C(O) - 3～6員の複素環、  
 (q) 1～3個の - C<sub>1-4</sub>アルキル基により各々置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、  
 (r) フェニル

から独立に選択され；

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、各々独立に、- H、- C<sub>1-6</sub>アルキル、- C(O) - C<sub>1-6</sub>アルキルおよび3～6員の複素環式基から選択され、これらの各々は、1～3個の - OH、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、- N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、  
 - S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、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、- CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、CF<sub>3</sub>、3～6員の複素環、ハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1～3個の - OH、CN、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキルまたはオキソにより置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、各々独立に、- Hおよび - C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

nは、0または2である、

請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項3】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、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、2,2,1-ビスシクロヘブチルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、C<sub>1-3</sub>アルキルおよびハロゲンから選択される1～2個の基により独立に置換されていてもよい、

請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項4】

R<sup>3</sup>は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロロピラジニル、ジヒドロピロロピリジニル、ピロロピリジニルまたはピリダジニルであり、ここで、各R<sup>3</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シアノ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1-3</sub>ジアルキルアミノから選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよい、

請求項1から3のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項5】

R<sup>5</sup>は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル、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、ピロリジニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、- C(O) - R<sup>6</sup>、ヒドロキシまたは - NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、ここで、各R<sup>5</sup>は、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>から  
 選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

R<sup>6</sup>は、メチル基、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノまたはC<sub>1-3</sub>ジアルキルアミノにより置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アミノ、- NH - ピリジニルであり；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に、水素、1～3個のメチル基により置換されていてもよい5～6員の複素環式環、5～6員の複素環により置換されていてもよいC<sub>1-5</sub>アルキルであり；または

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は、各々独立に、- S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキルであり；

R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>およびR<sup>11</sup>は、

(a) - H、

10

20

30

40

50

(b) - OH、  
 (c) ハロゲン、  
 (d) - CN、  
 (e) - CF<sub>3</sub>、  
 (f) 1 ~ 3 個の - OH、CN、- N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)、フェニル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、- C(O) - ピペリジン、- C(O) - ピロリジン、- C(O) - モルホリン、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-3</sub>アルキルまたは - C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)により置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、

(g) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、  
 (h) - N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)、  
 (i) - S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、  
 (j) - CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、  
 (k) - C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)、  
 (l) - S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)、

(m) C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキルヒドロキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル - CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、- S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、オキソおよび - CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>から選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

(n') オキソ、  
 (o) - C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよびC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい、- C(O) - アゼチジン、- C(O) - ピペリジン、- C(O) - ピロリジンまたは - C(O) - モルホリン、

(q) 1 ~ 3 個の - C<sub>1-4</sub>アルキル基により各々置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、

(r) フェニル、

から独立に選択され；

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、各々独立に、- H、- C<sub>1-6</sub>アルキル、- C(O) - C<sub>1-6</sub>アルキル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびテトラヒドロピラニルから選択され、これらの各々は、1 ~ 3 個の - OH、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、- N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、- S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、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、- CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、CF<sub>3</sub>、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルにより独立に置換されていてもよく；または

R<sup>12</sup>およびR<sup>13</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 ~ 3 個の - OH、CN、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキルまたはオキソにより置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は、各々独立に、- Hおよび - C<sub>1-4</sub>アルキルから選択される、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

#### 【請求項 6】

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、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、2, 2, 1-ビスシクロヘブチルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、メチル、エチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロピラジニル、ジヒドロピロピリジニル、ピロピリジニルまたはピリダジニルであり、ここで、各R<sup>3</sup>は、1 ~ 2 個のアミノ、- NHCH<sub>3</sub>、- CH<sub>2</sub>-OH、シクロプロピル基、シアノ、またはメチル基により独立に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

$R^4$ は、水素、メチルまたはフルオロであり；

$R^5$ は、メチル、エチル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、 $-C(O)-R^6$ 、ヒドロキシまたは $-NR^7R^8$ であり、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^6$ は、メチル基、 $C_{1-3}$ アルキルアミノまたは $C_{1-3}$ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アミノ、 $-NH-$ ピリジニルであり；

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、水素、メチルにより置換されていてもよいピペリジニル、テトラヒドロピラニル環により置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキルであり；または

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、

(a)  $-H$ 、

(b)  $-OH$ 、

(c) ハロゲン、

(d)  $-CN$ 、

(e)  $-CF_3$ 、

(f) 1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、フェニル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、 $-C(O)-$ ピペリジン、 $-C(O)-$ ピロリジン、 $-C(O)-$ モルホリン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_n C_{1-3}$ アルキルまたは $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

(g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

(h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、

(i)  $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、

(j)  $-CO_2R^{12}$ 、

(k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、

(l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $-CO_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、オキソおよび $-CO_2R^{12}$ から選択される1～3個の基により置換されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

(n') オキソ、

(o)  $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の基により置換されていてもよい、 $-C(O)-$ アゼチジン、 $-C(O)-$ ピペリジン、 $-C(O)-$ ピロリジンまたは $-C(O)-$ モルホリン、

(q) 1～3個のメチル基により置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、

(r) フェニル

から独立に選択され；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に、 $-H$ 、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、 $-C(O)$ メチル、および $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキル基は、1～3個の $-OH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、シクロプロピル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-CO_2R^{12}$ 、 $CN$ またはハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

10

20

30

40

50

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1～3個の-OH、CN、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルまたはオキソにより置換されていてよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々独立に、-Hおよび $-C_{1-4}$ アルキルから選択される、請求項1または2に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは2,2,1-ビシクロヘプチルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される1～2個の基により独立に置換されていてよい、請求項6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

10

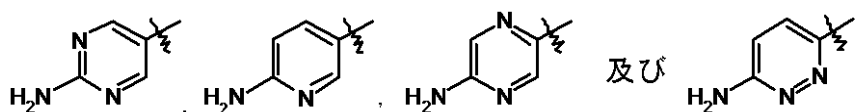
【請求項8】

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、テトラヒドロピラニルである、請求項6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項9】

$R^3$ は、

【化2】



20

から選択される、

請求項6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項10】

$R^5$ は、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびフェニルから選択され、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてよい、

30

請求項6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項11】

$R^5$ は、 $-C(O)-R^6$ および $-NR^7R^8$ から選択され、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1～3個の基により独立に置換されていてよい、請求項6に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

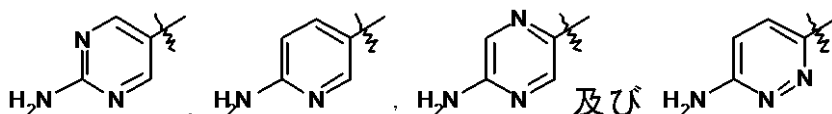
【請求項12】

$R^1$ および $R^2$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される1～2個の基により独立に置換されていてよく；

$R^3$ は、

40

【化3】



から選択され；

$R^4$ は、水素またはフルオロであり；

$R^5$ は、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびフェニルから選択され、こ

50

ここで、各  $R^5$  は、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されている、

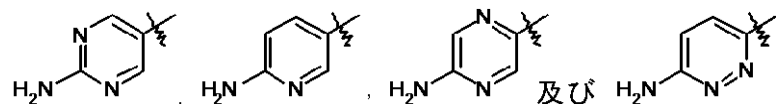
請求項 6 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 13】

$R^1$  および  $R^2$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されている；

$R^3$  は、

【化 4】



10

から選択され；

$R^4$  は、水素またはフルオロであり；

$R^5$  は、 $-C(O)-R^6$  および  $-NR^7R^8$  から選択され、ここで、各  $R^5$  は、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されている、

請求項 6 に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】



## 【化 5】


10

20

30

## 【化 6】

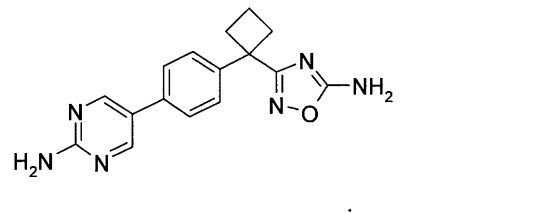
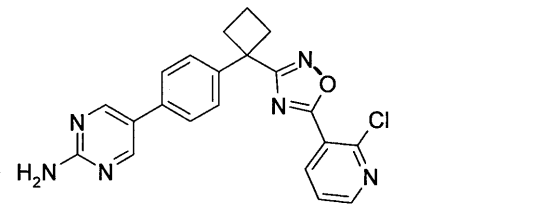
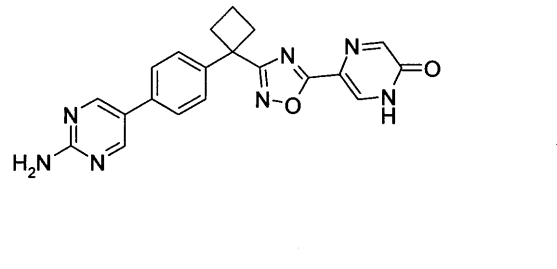
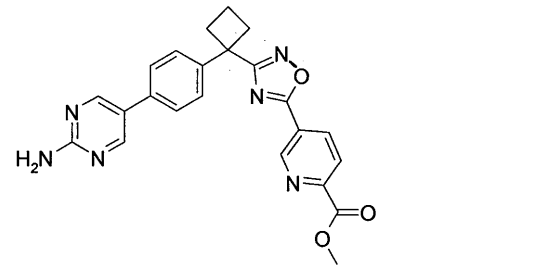
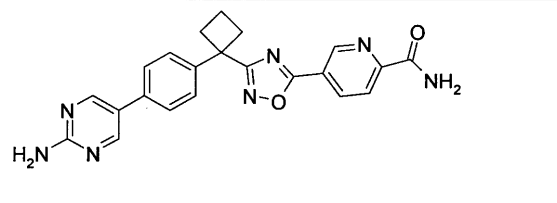
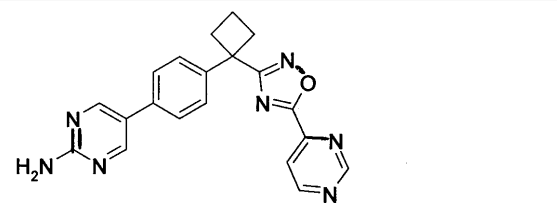
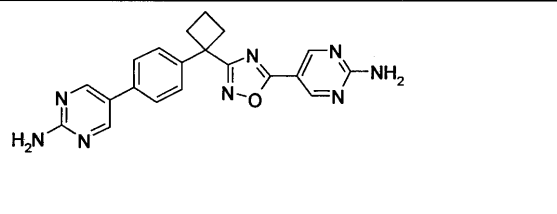
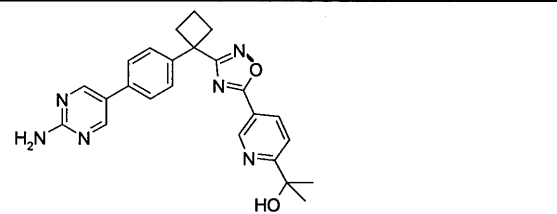
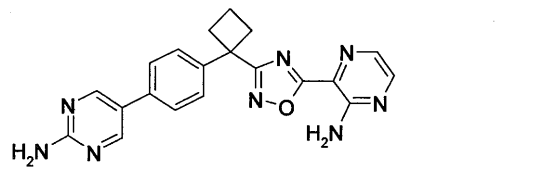
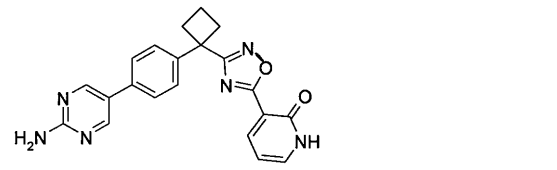
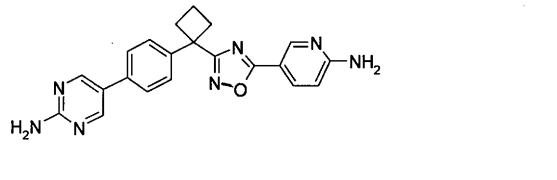
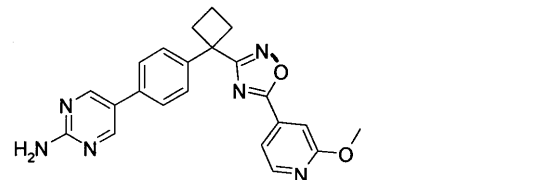

10

20

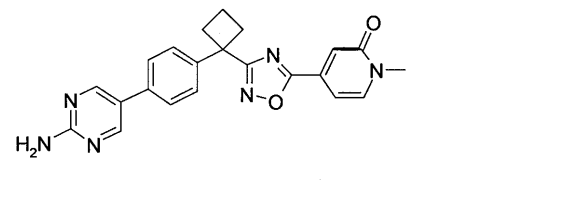
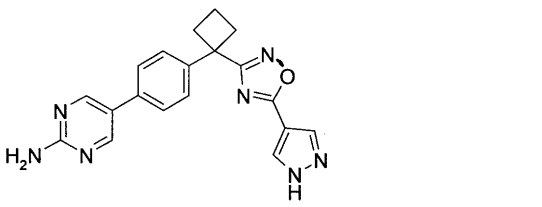
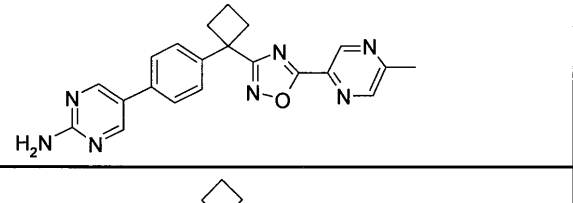
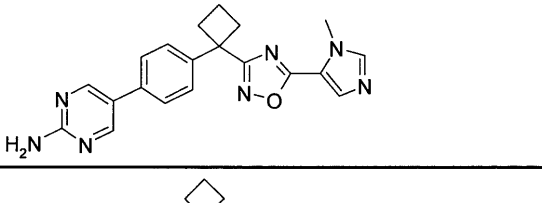
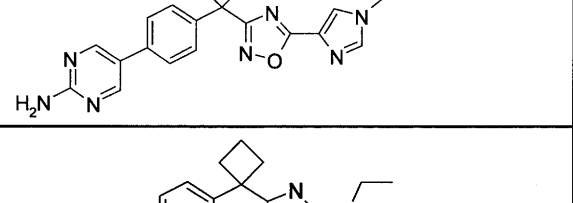
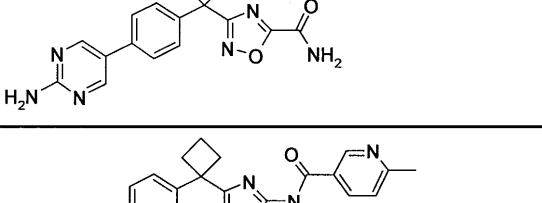
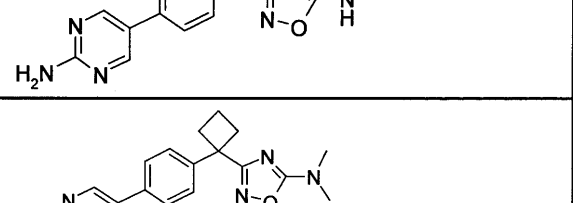
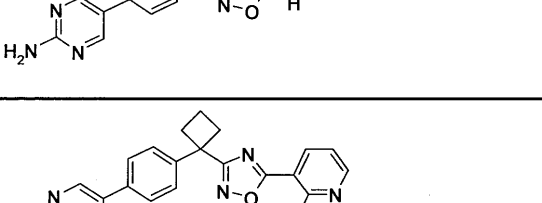
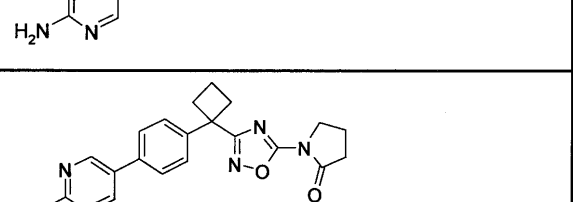
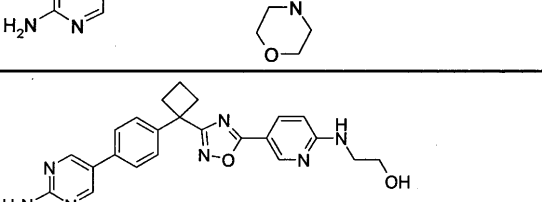
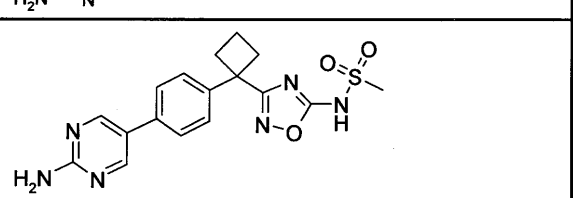
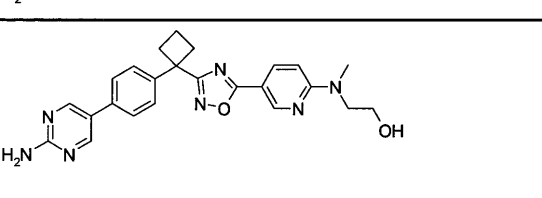


30

40

## 【化 7】

		
		10
		20
		
		30
		

## 【化 8】

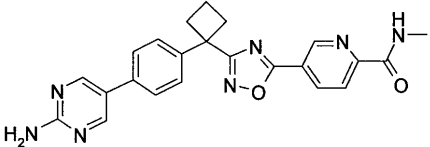
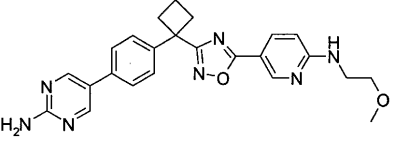
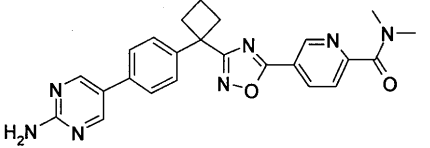
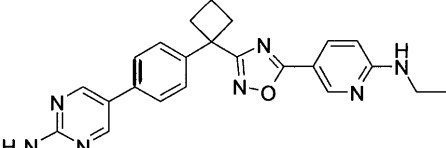
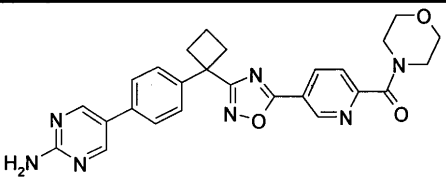
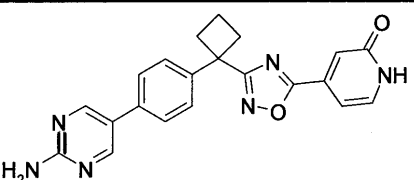
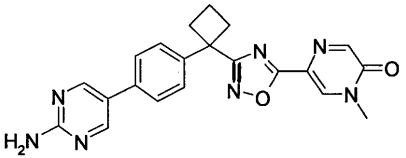
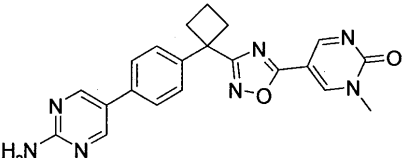
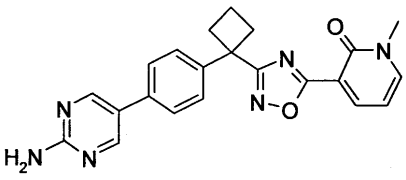
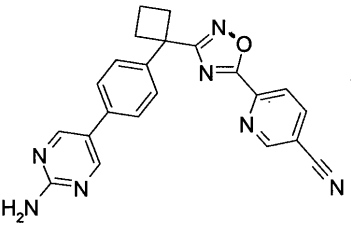
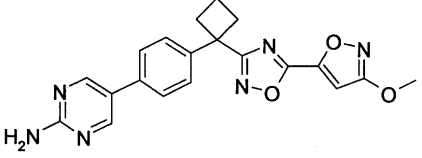
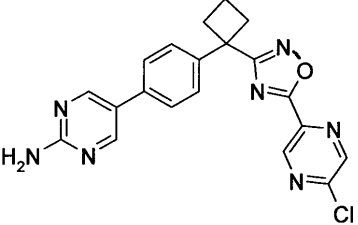
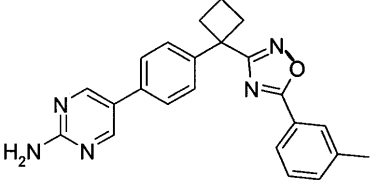
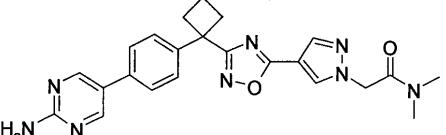
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

## 【化 9】

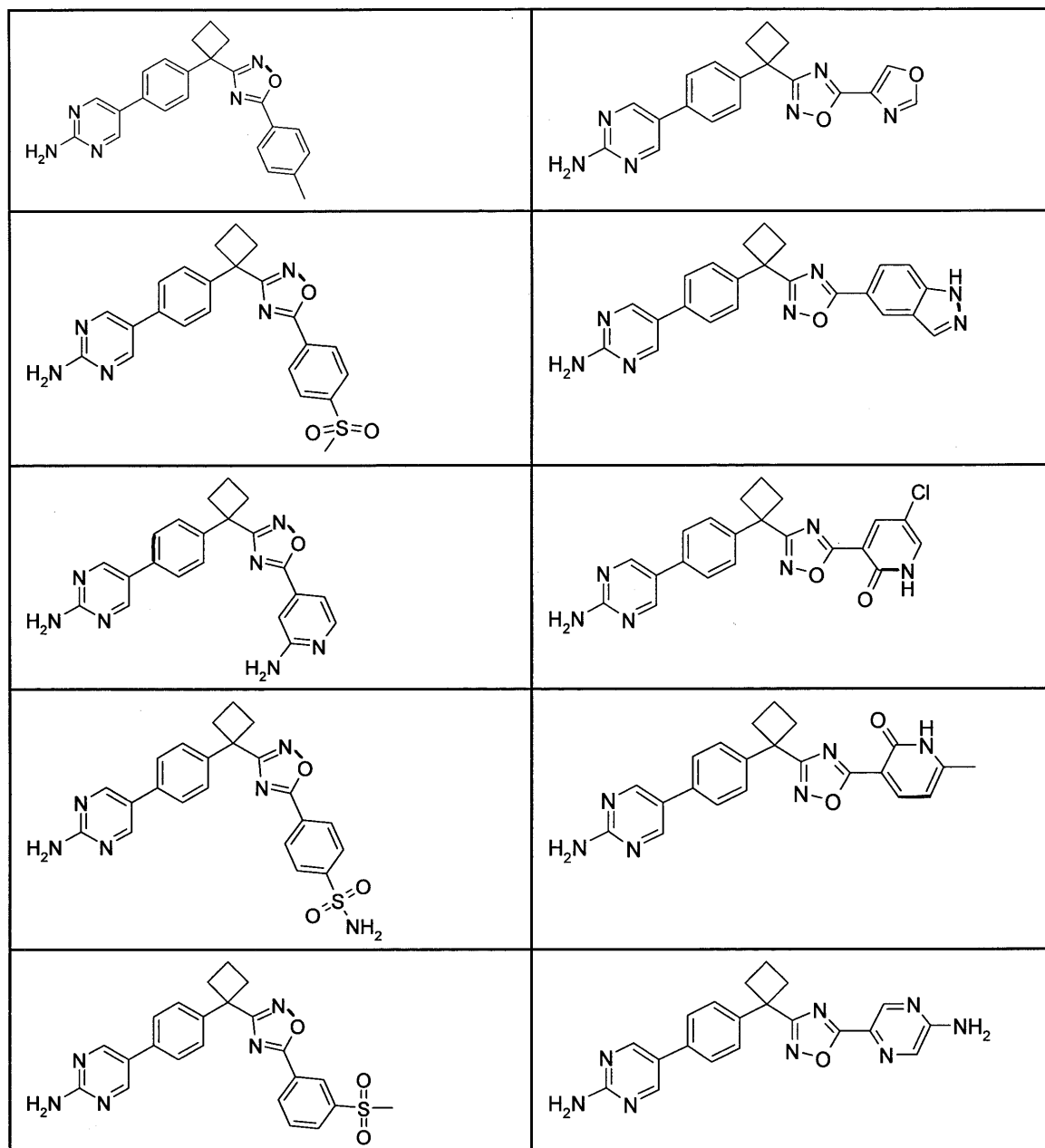
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

## 【化 10】

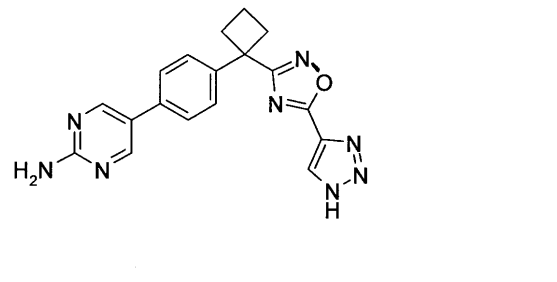
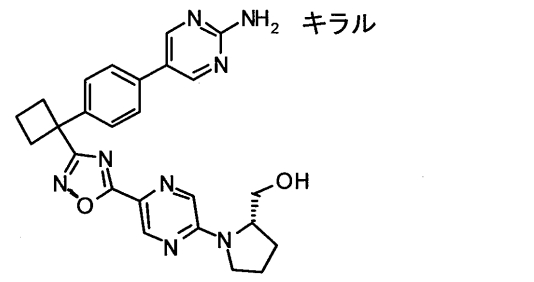
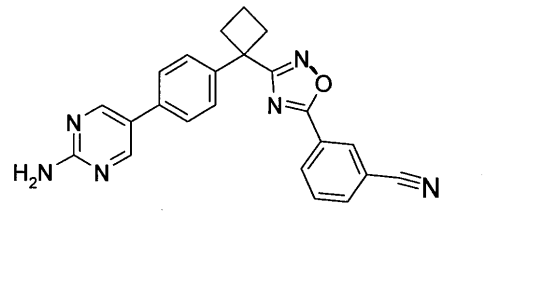
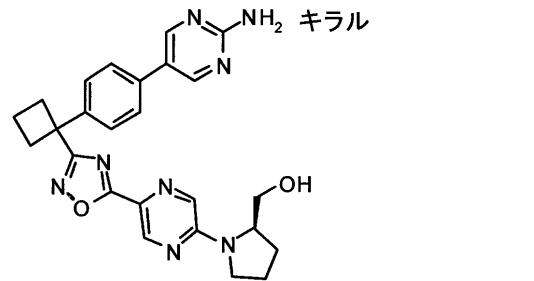
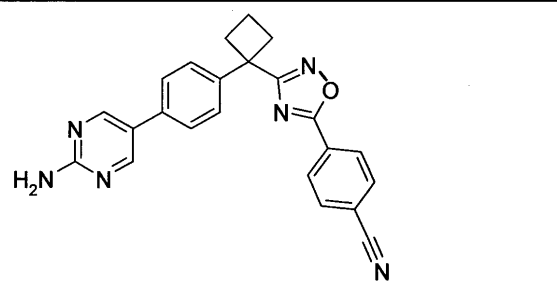
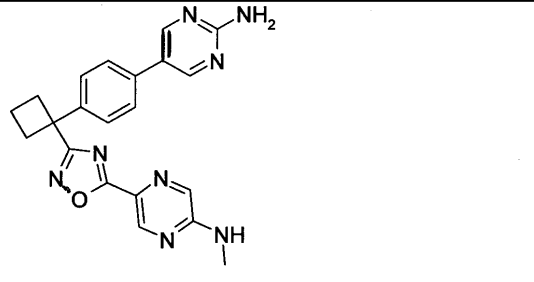
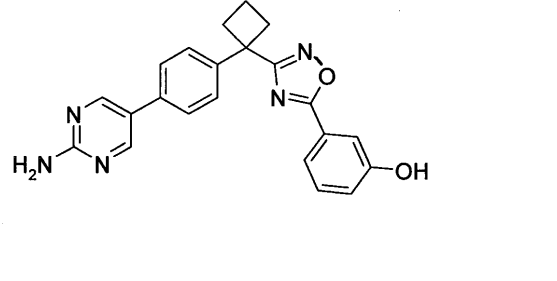
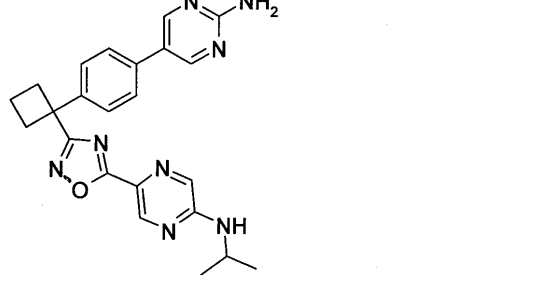


10

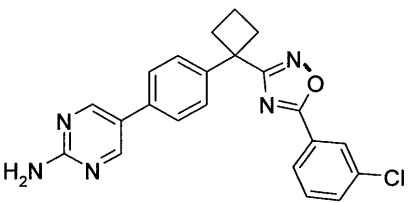
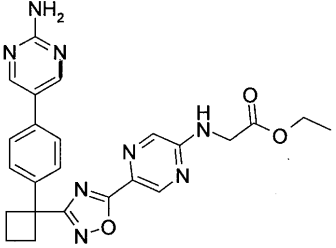
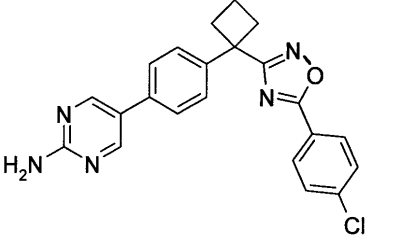
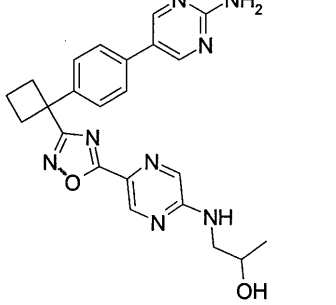
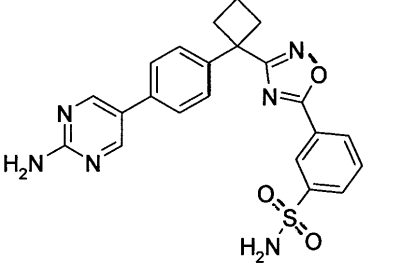
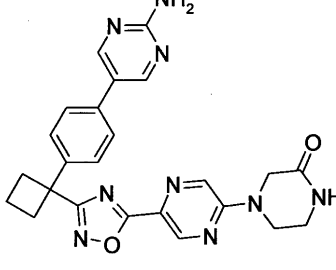
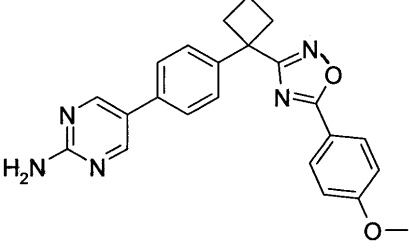
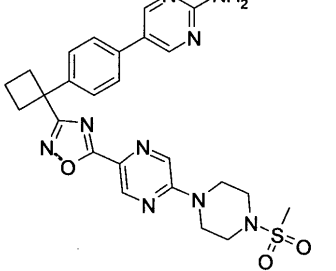
20

30

## 【化 1 1】

	 キラル	10
	 キラル	20
		30
		40

【化 1 2】

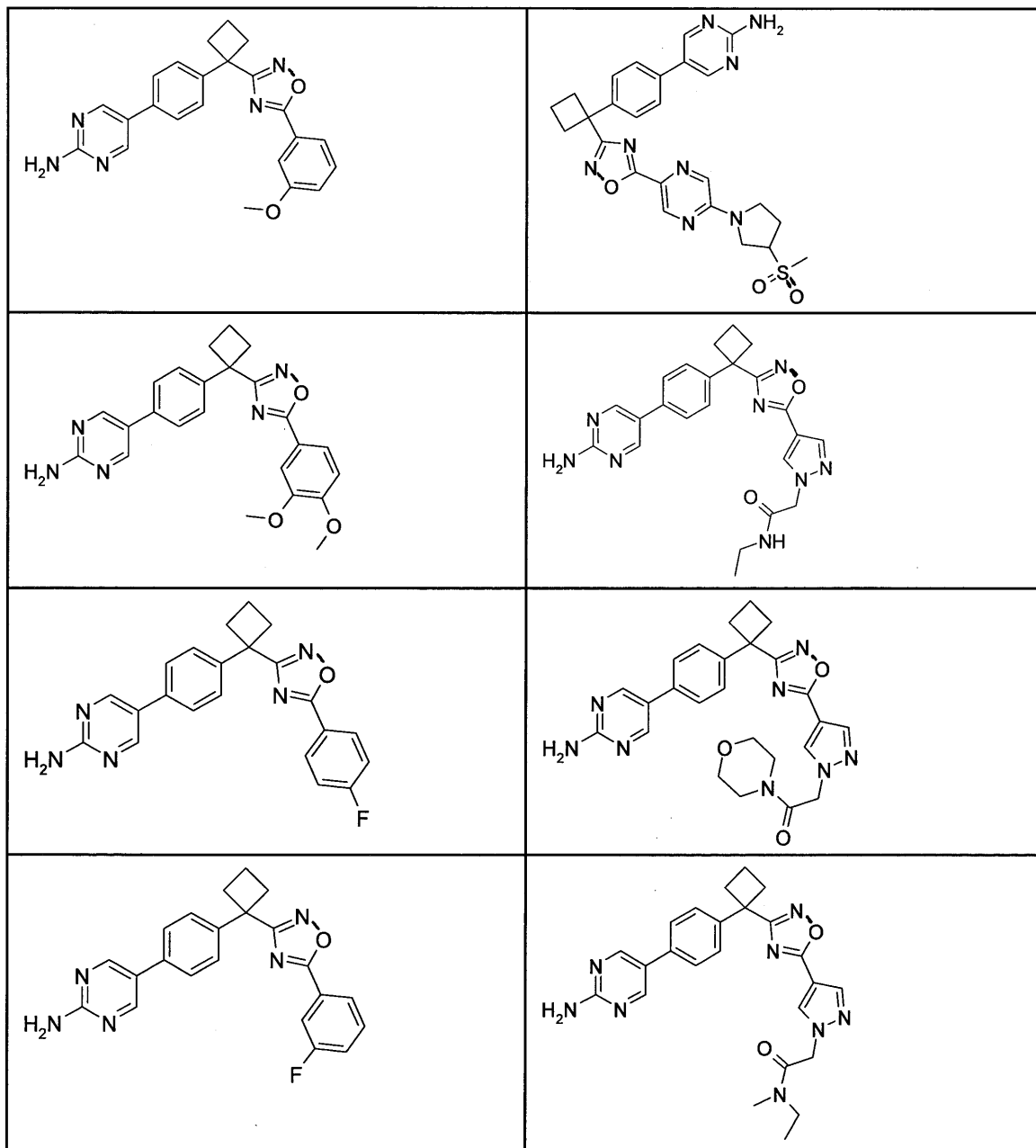
10

20

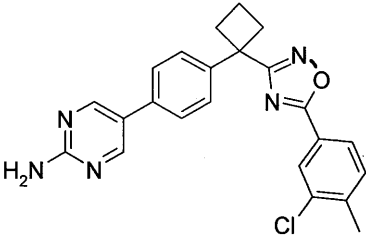
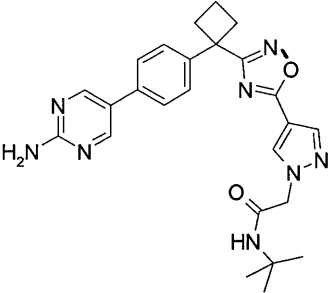
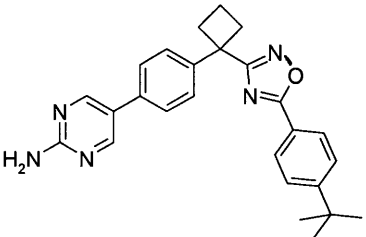
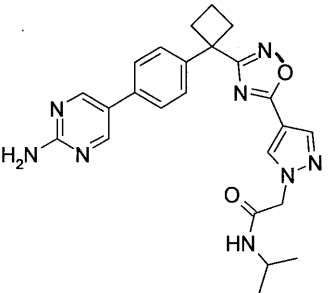
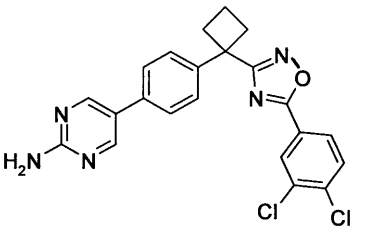
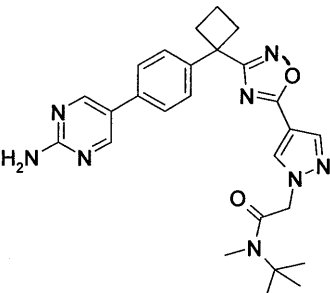
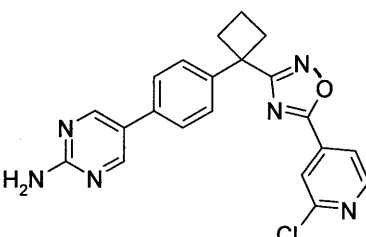
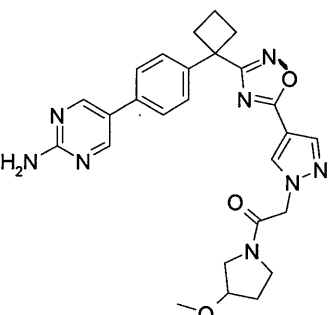
30



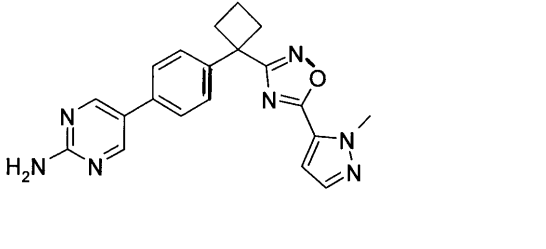
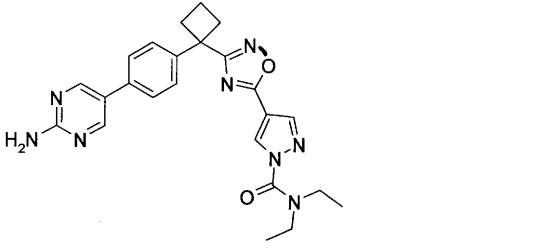
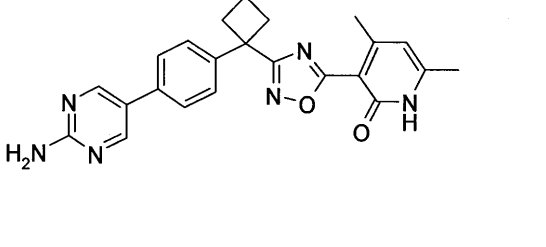
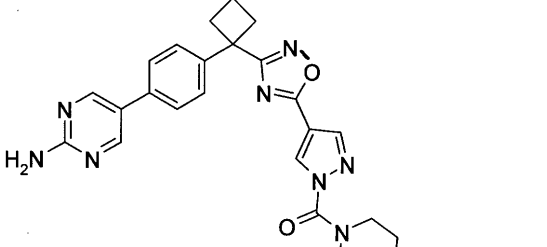
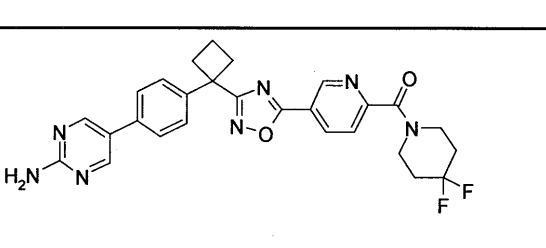
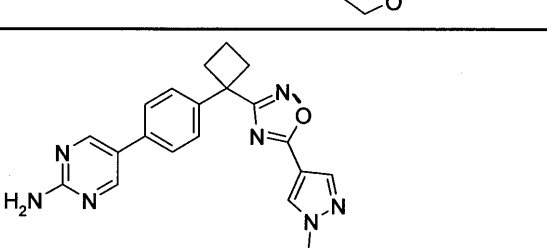
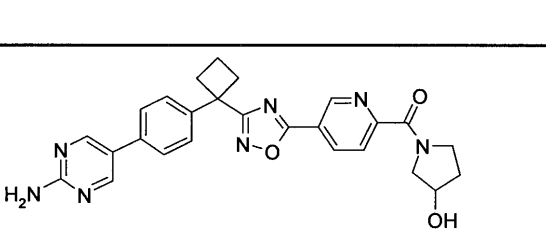
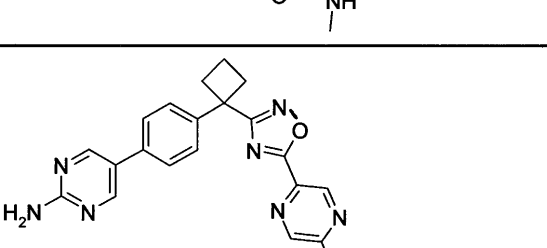
## 【化 1 3】



## 【化 1 4】

		10
		
		20
		30

## 【化 15】

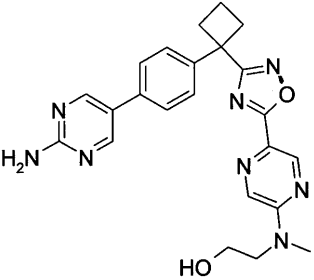
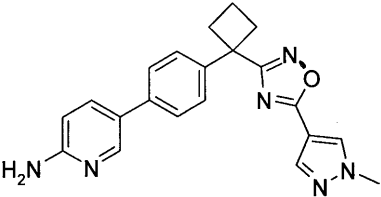
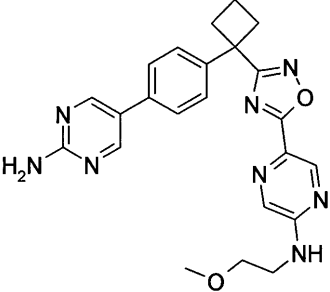
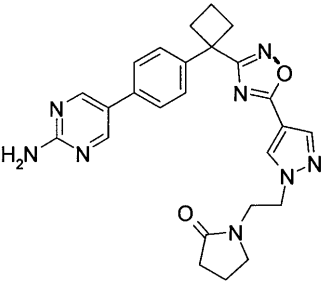
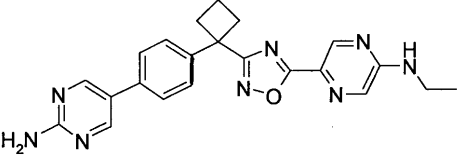
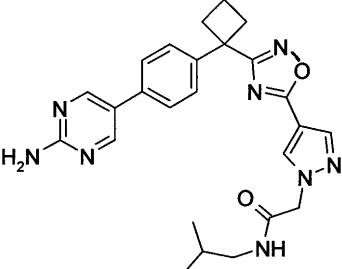
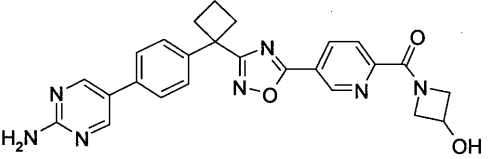
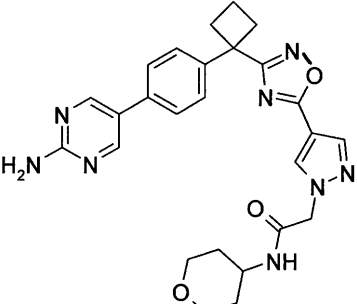
	
	
	
	

10

20

30

## 【化 16】

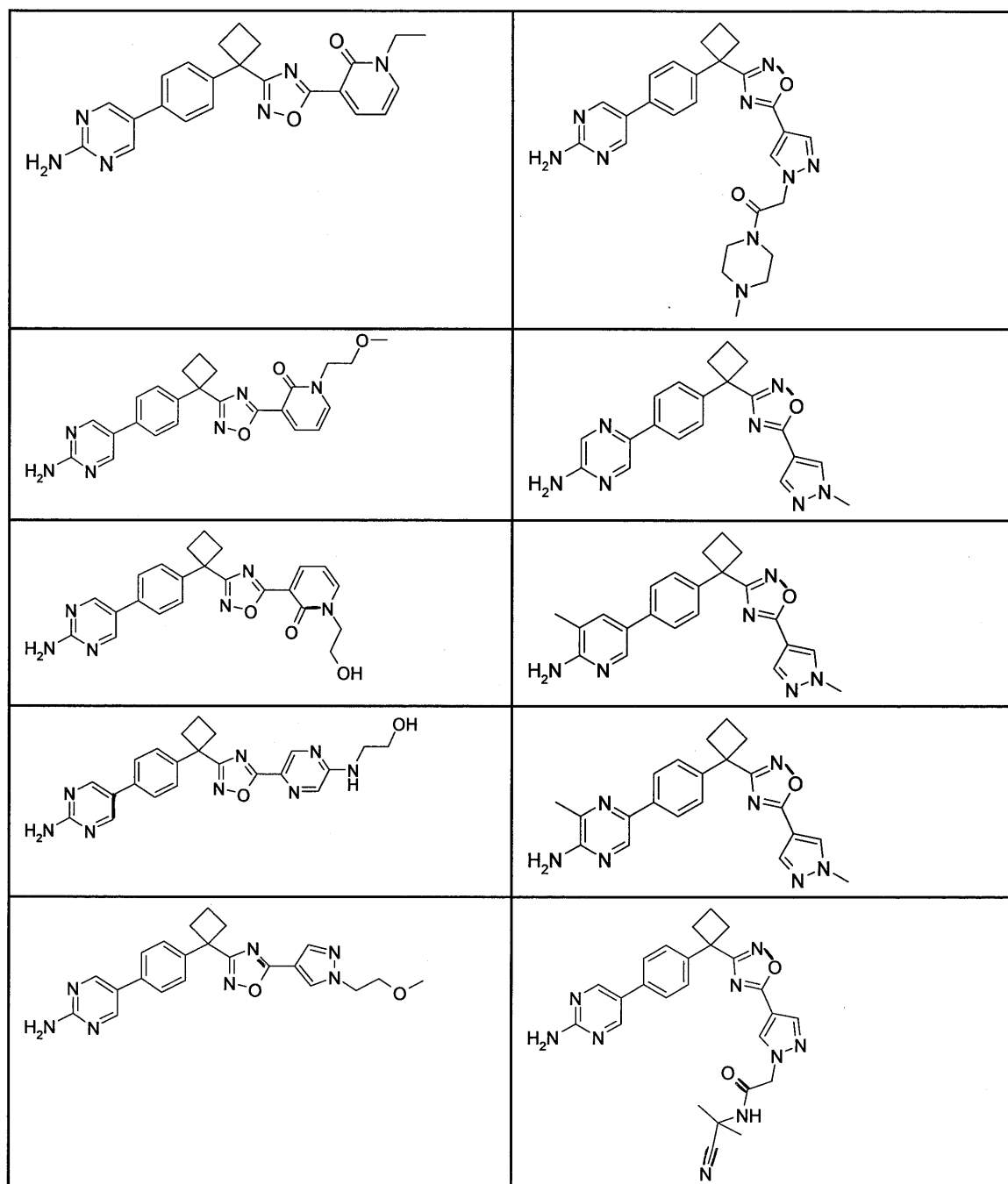
	
	
	
	

10

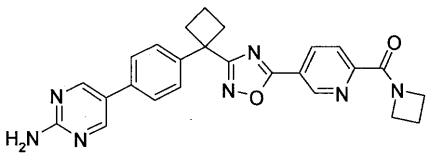
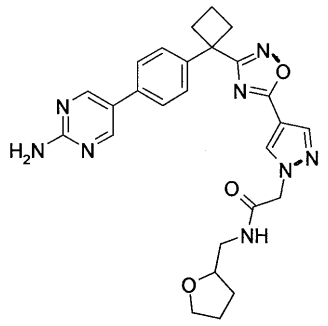
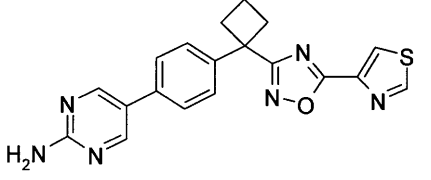
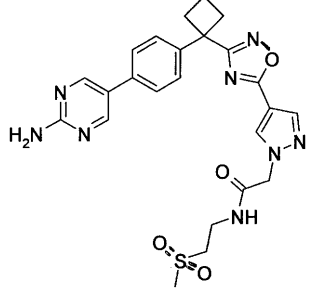
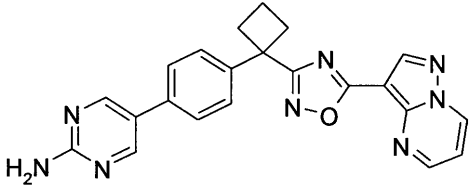
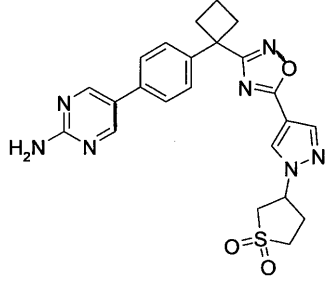
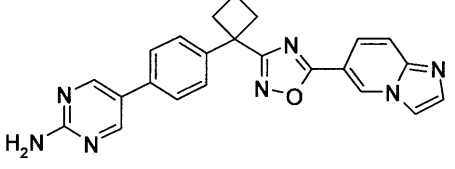
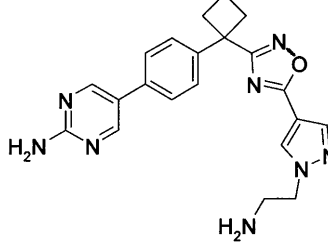
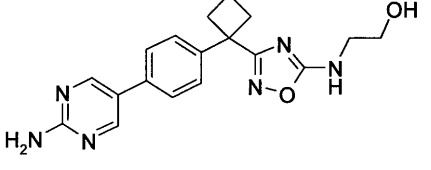
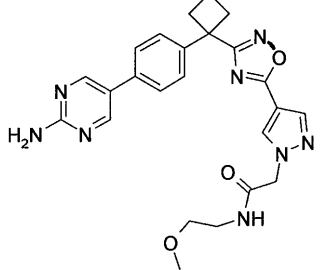
20

30

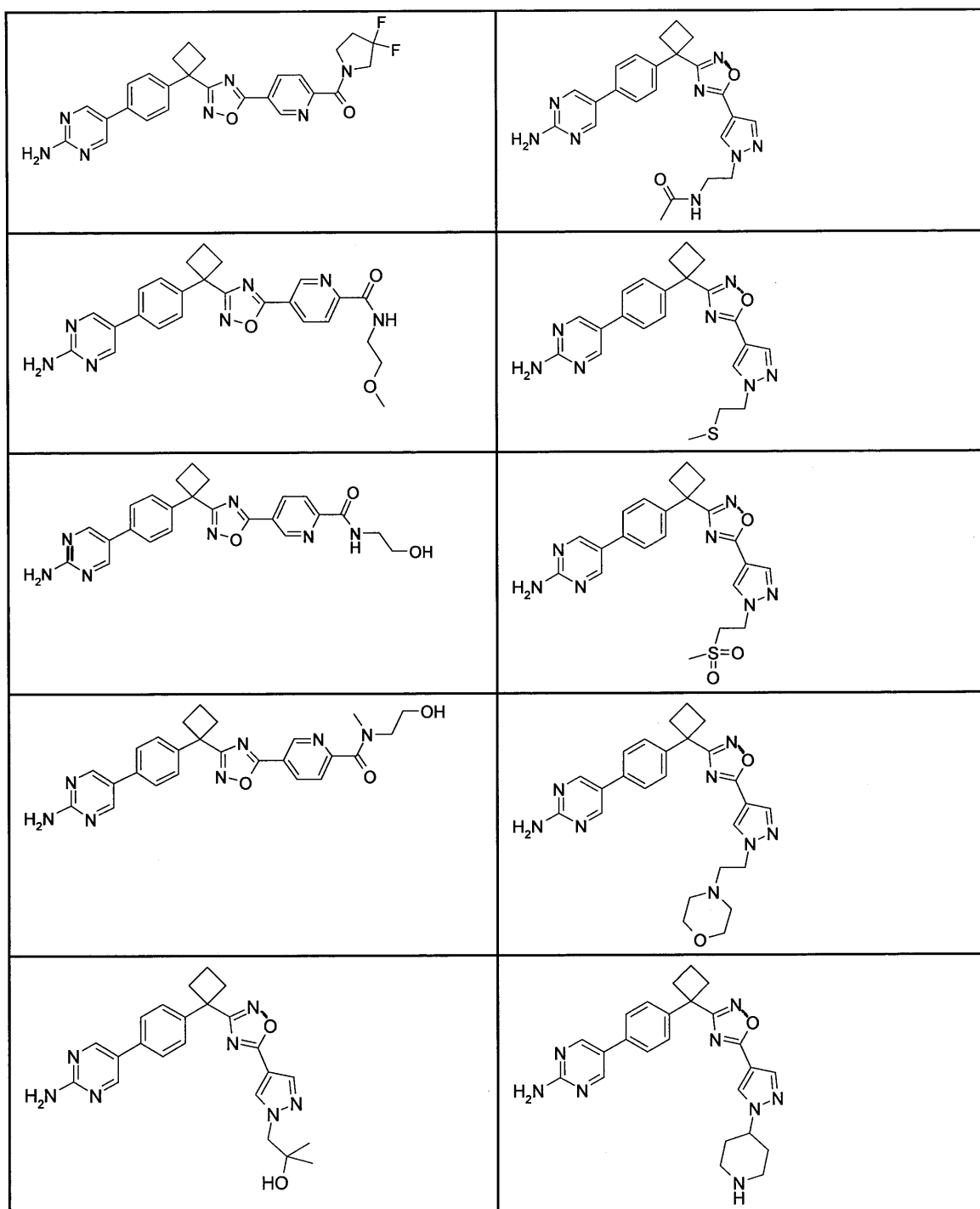
## 【化 17】



## 【化 18】

		10
		20
		30
		40
		

## 【化 19】

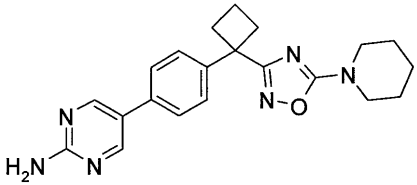
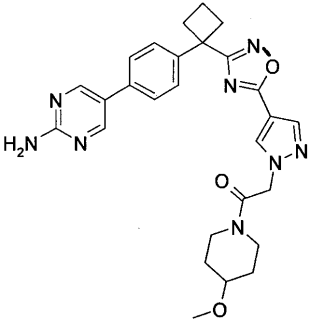
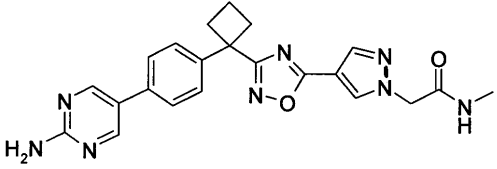
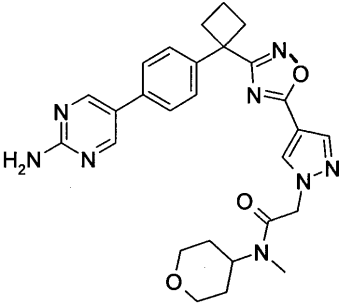
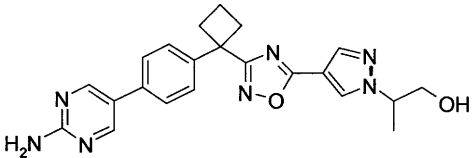
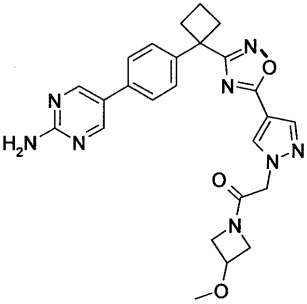
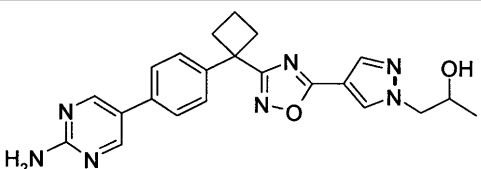
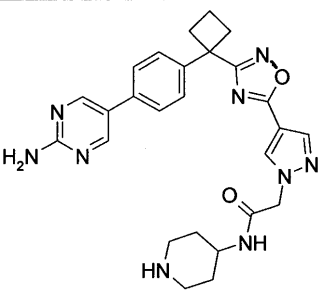


10

20

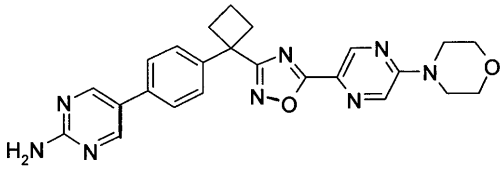
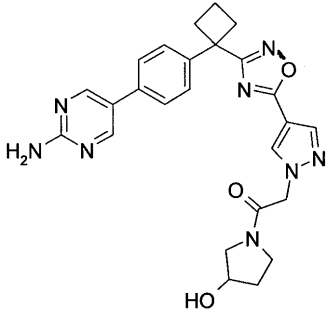
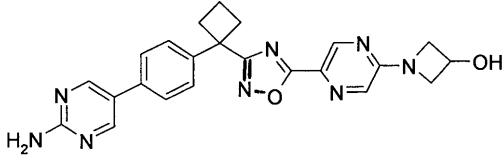
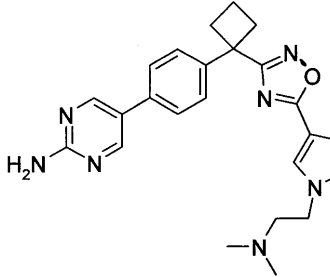
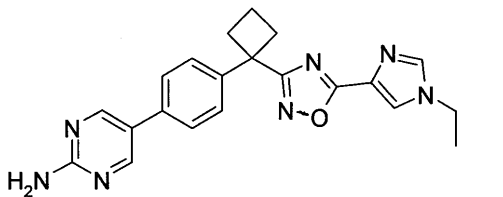
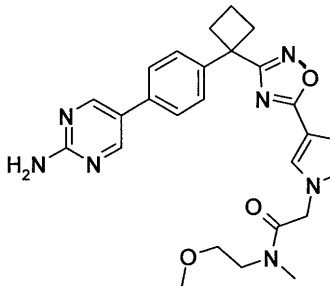
30

【化 20】

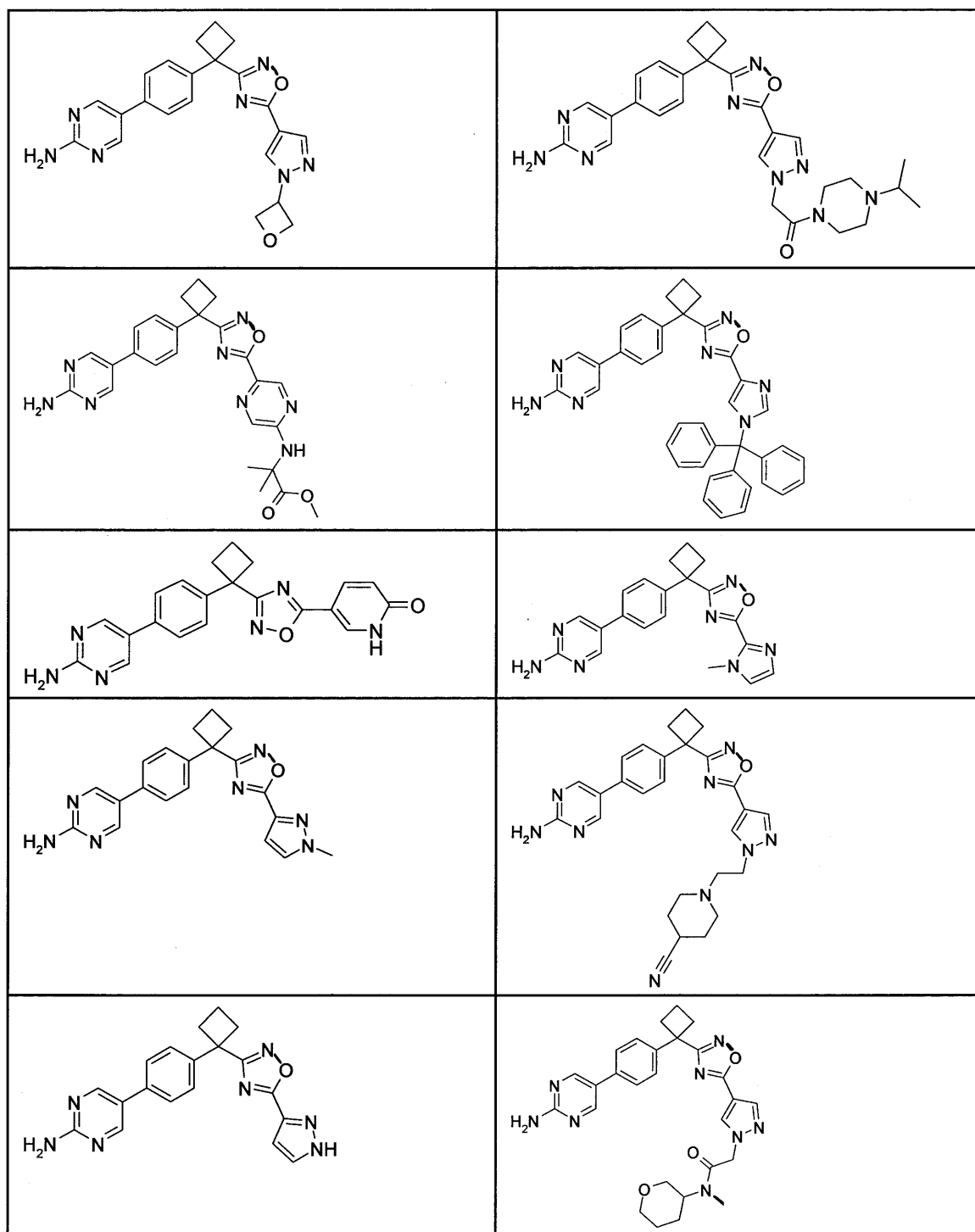
		10
		20
		30
		40



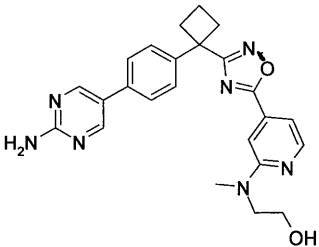
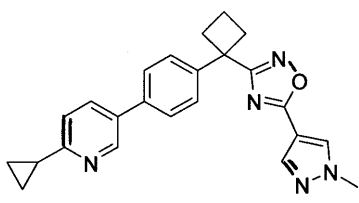
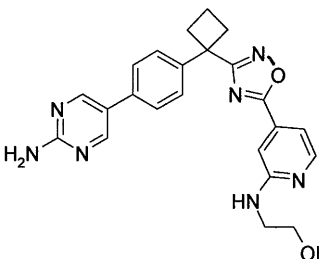
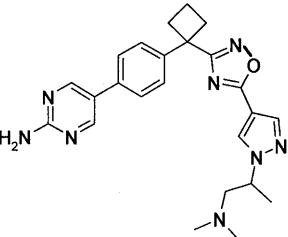
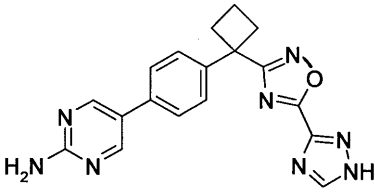
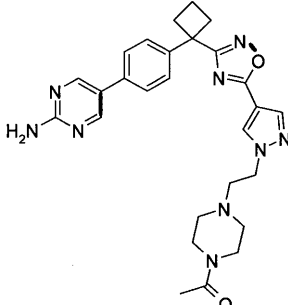
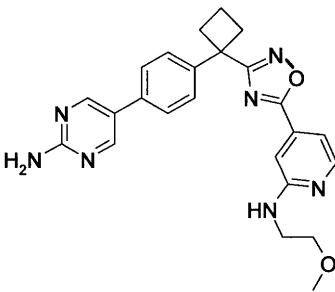
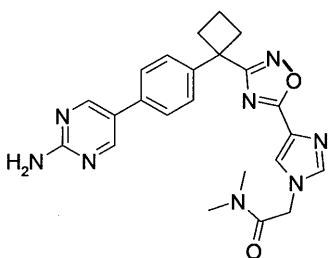
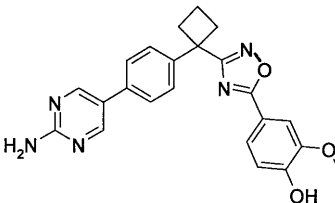
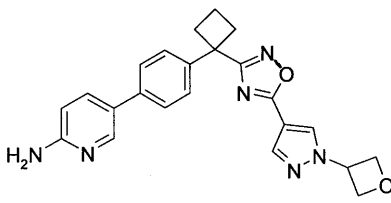
【化 2 1】

		10
		20
		30

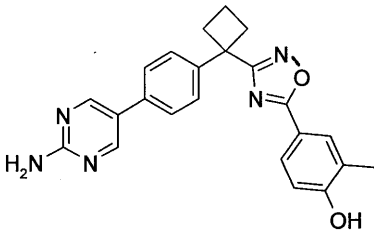
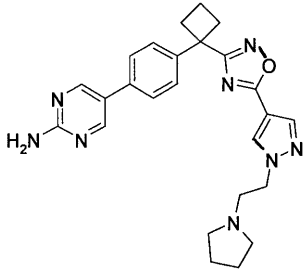
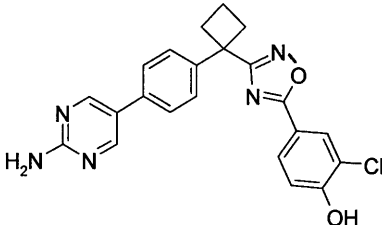
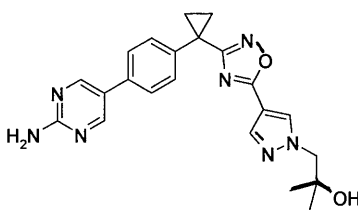
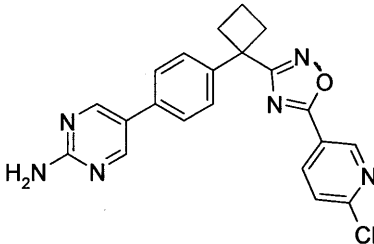
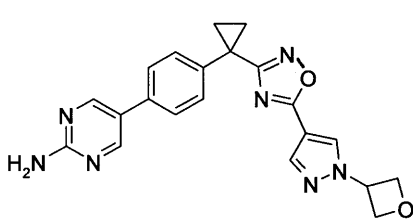
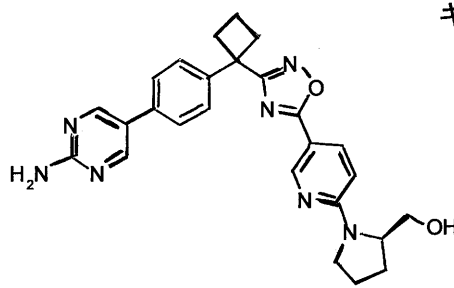
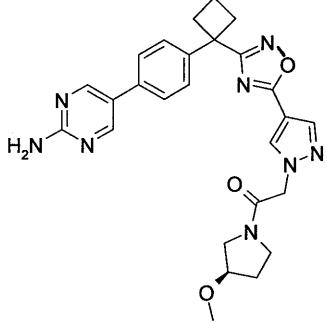
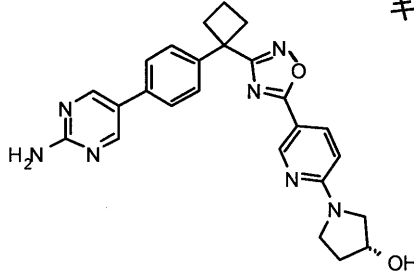
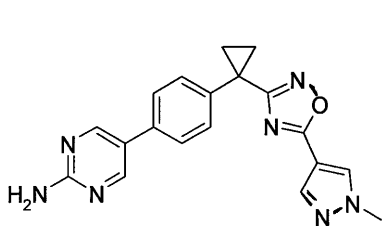
【化 2 2】



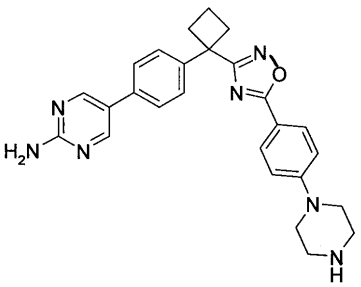
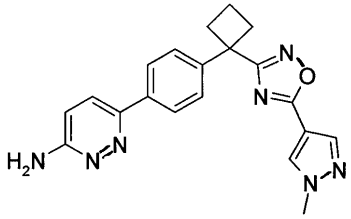
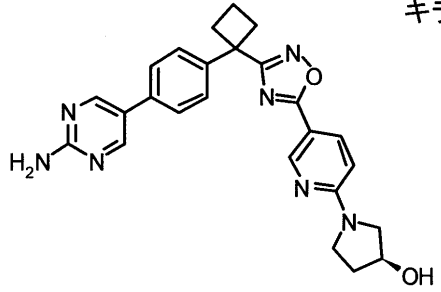
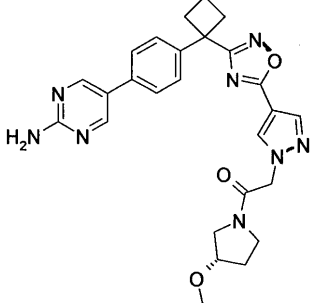
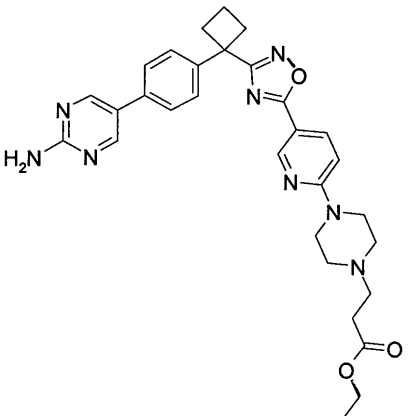
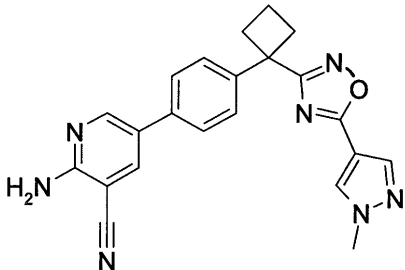
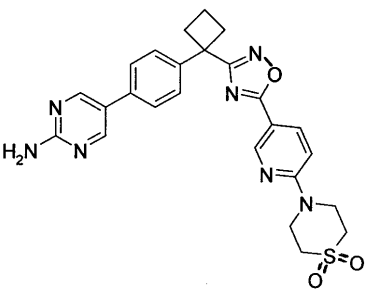
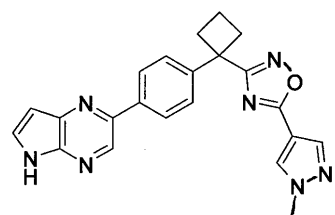
## 【化 2 3】

		10
		
		20
		
		30

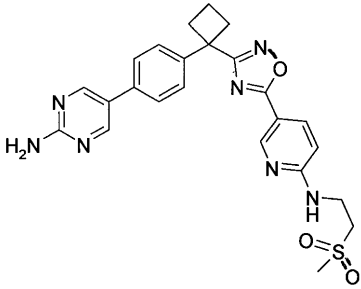
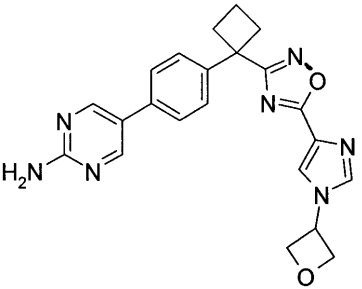
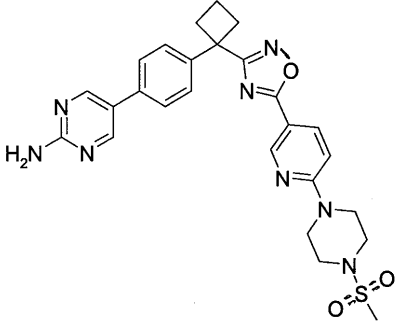
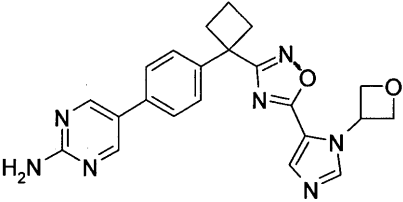
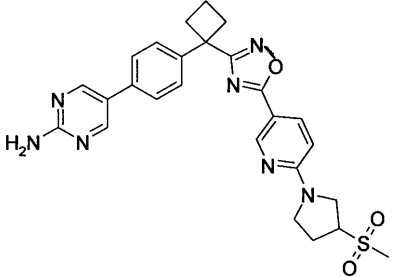
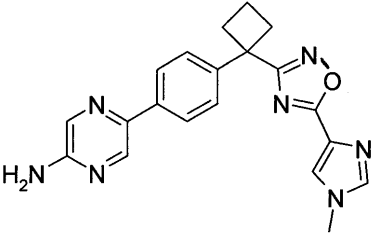
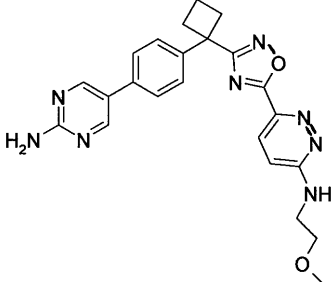
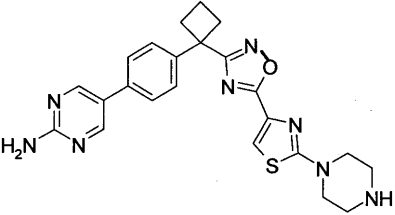
## 【化 2 4】

		10
		
		30
 <p>キラル</p>		
 <p>キラル</p>		

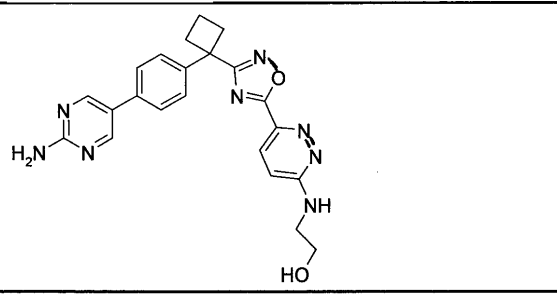
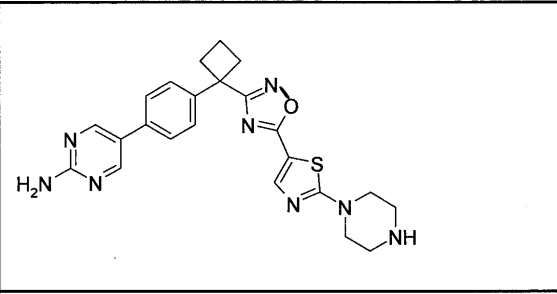
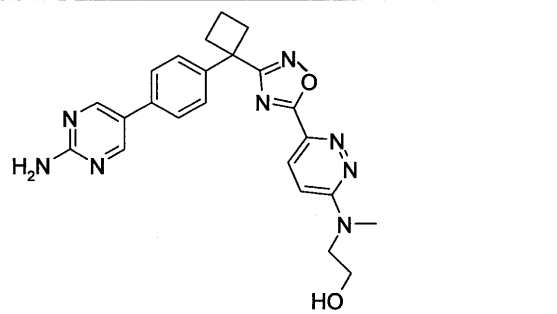
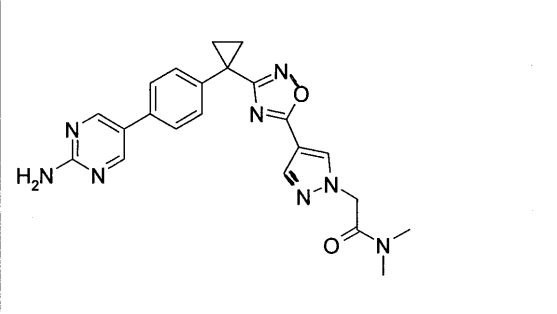
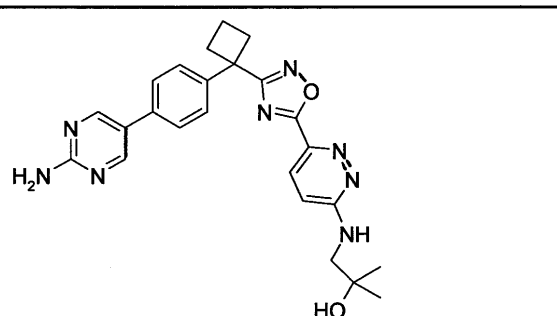
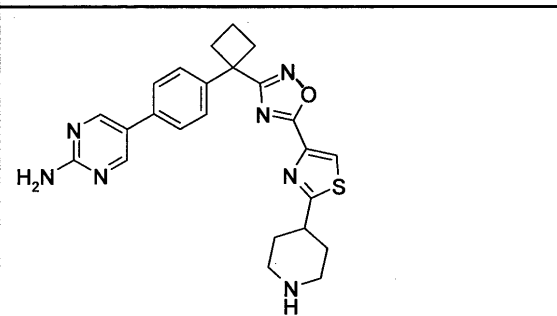
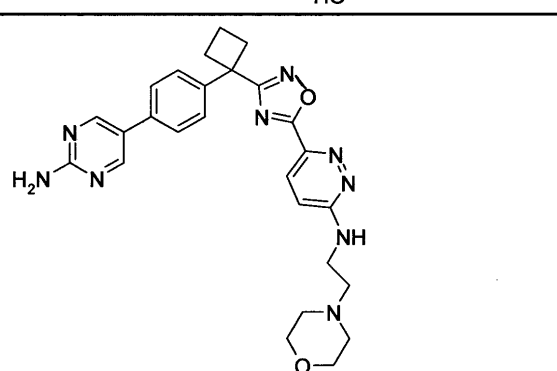
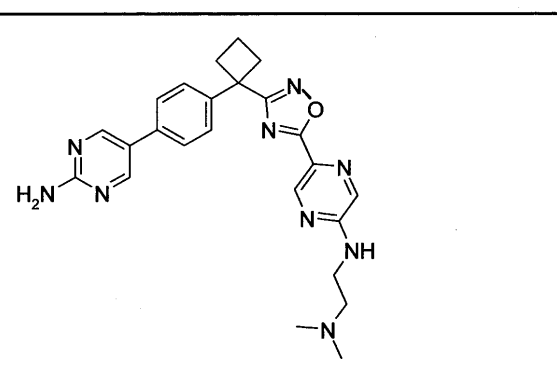
## 【化 2 5】

		
 <p>キラル</p>		10
		20
		30

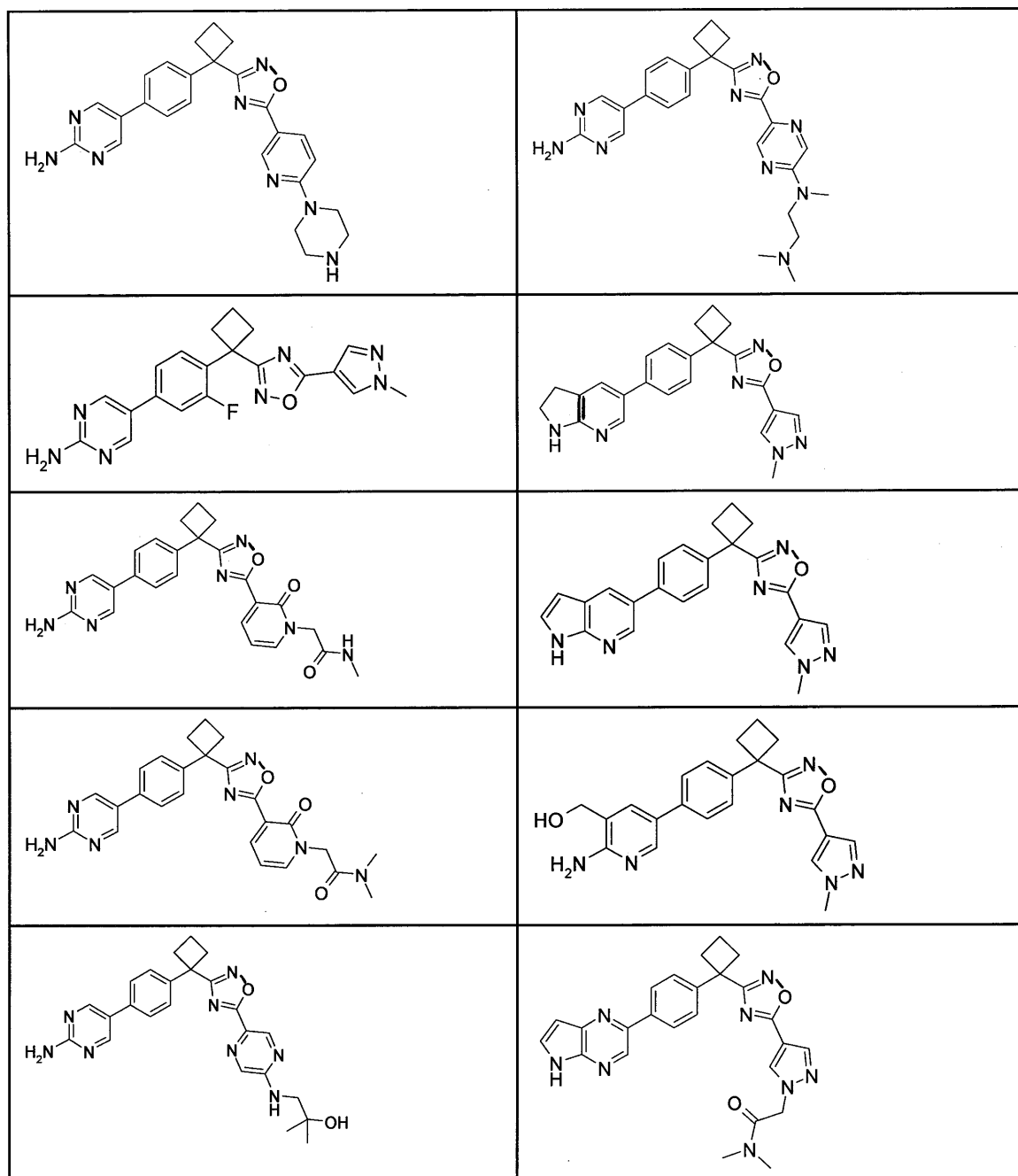
## 【化 2 6】

		10
		
		20
		30

## 【化 2 7】

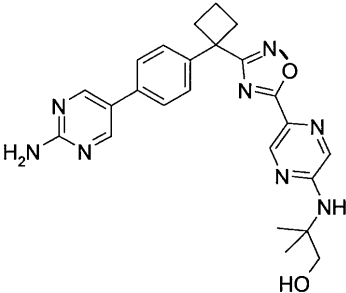
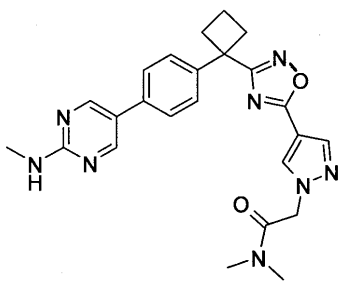
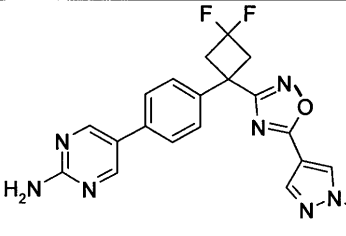
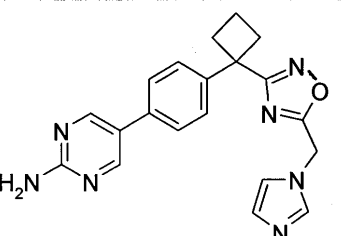
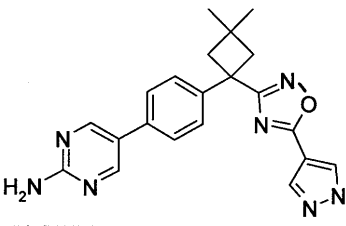
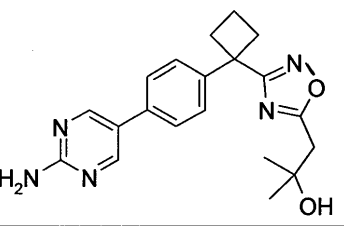
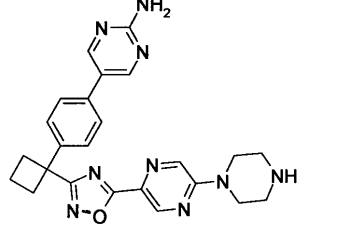
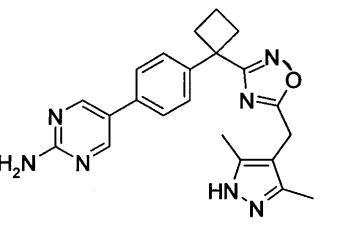
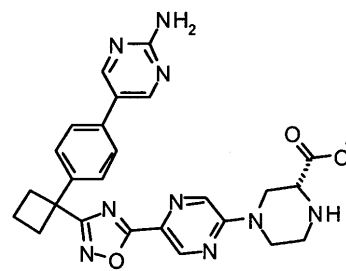
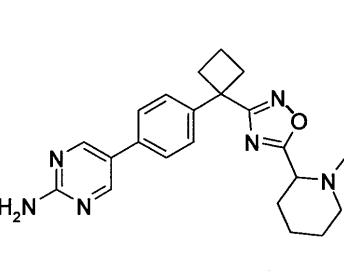
		10
		
		20
		30

【化 28】

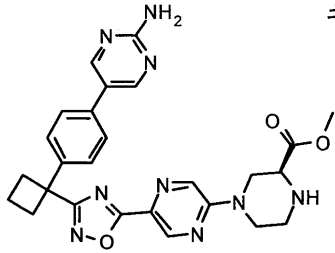
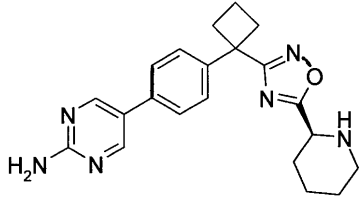
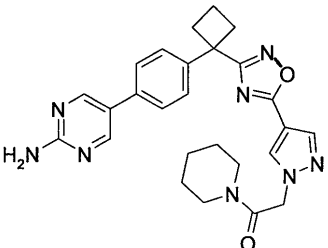
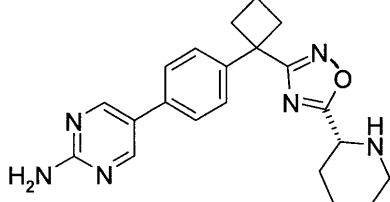
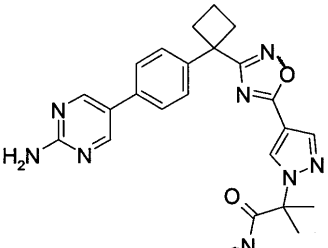
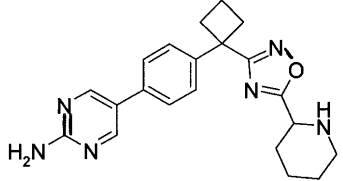
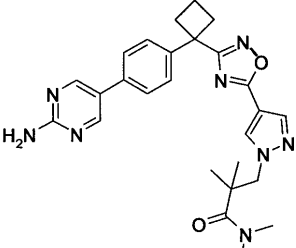
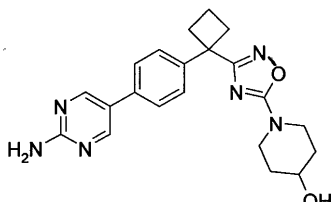
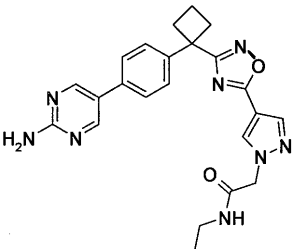
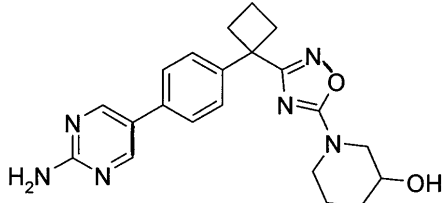




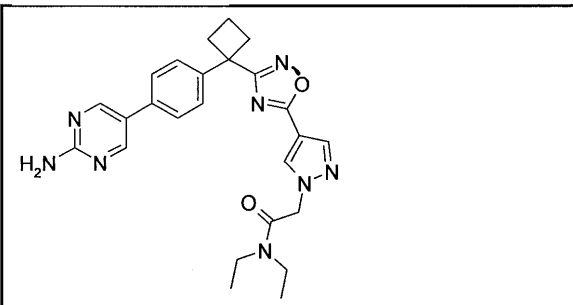
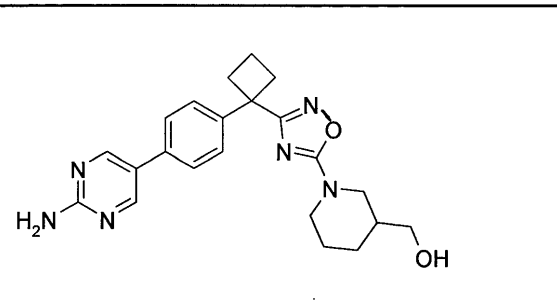
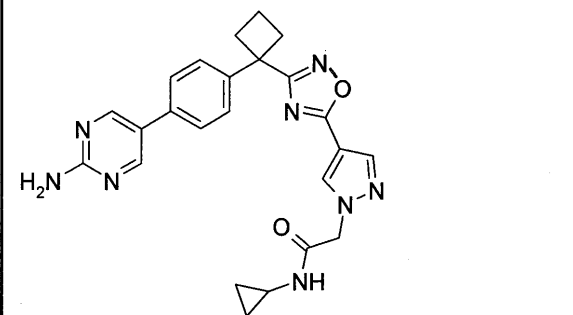
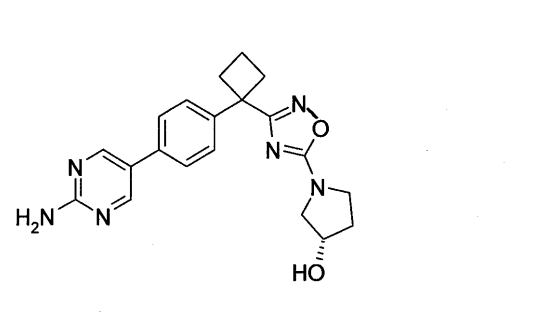
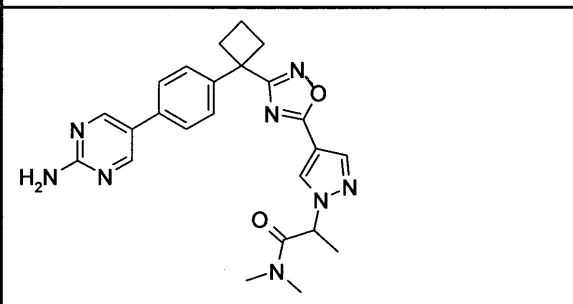
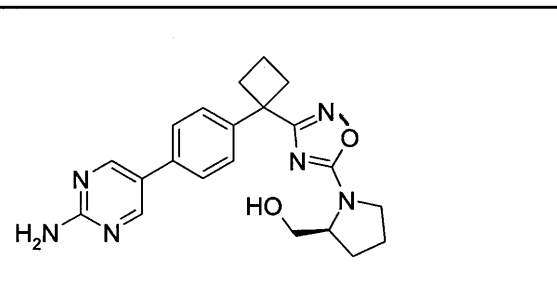
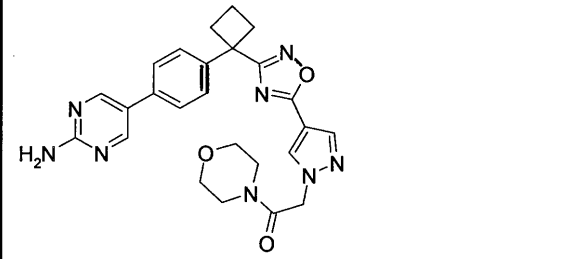
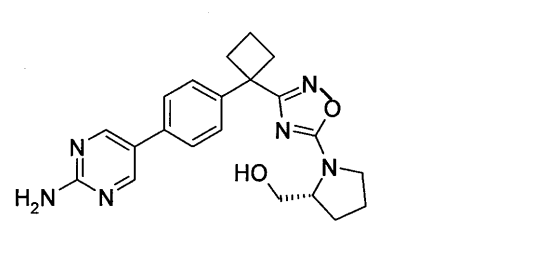
## 【化 2 9】

		10
		
		20
		
 <p>キラル</p>		30

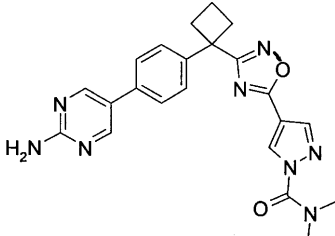
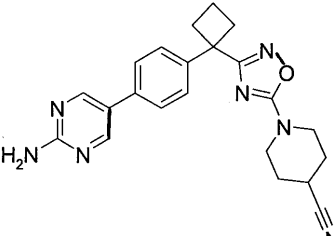
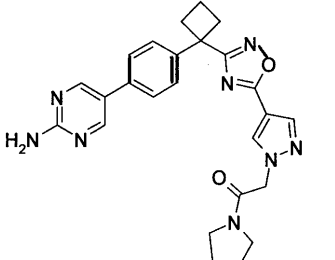
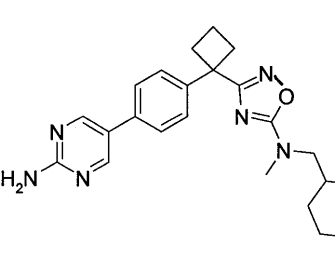
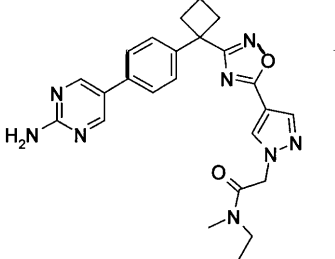
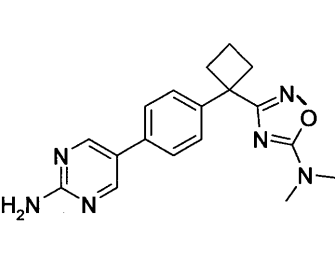
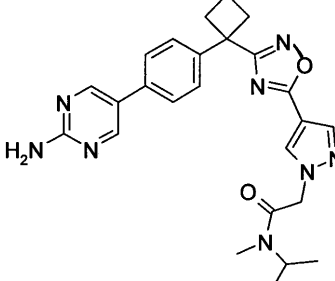
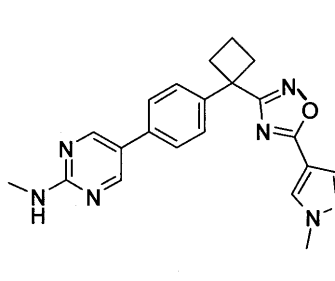
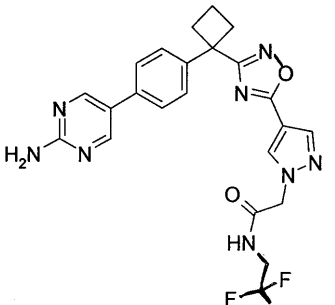
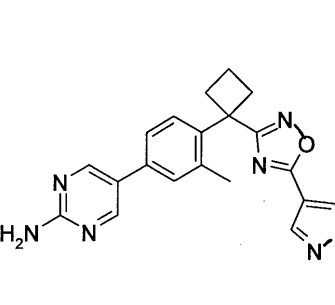
## 【化 3 0】

 <p>キラル</p>		10	
			20
		30	
			
			

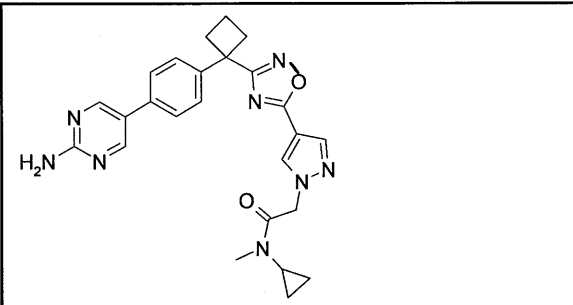
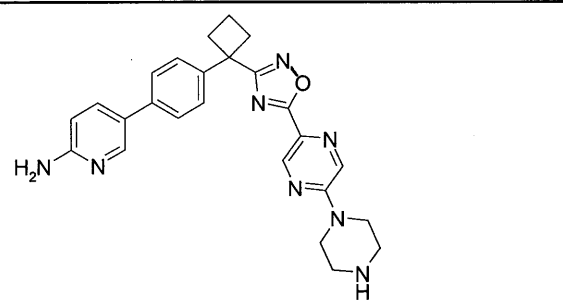
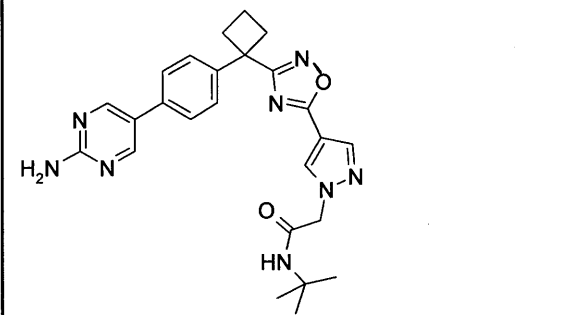
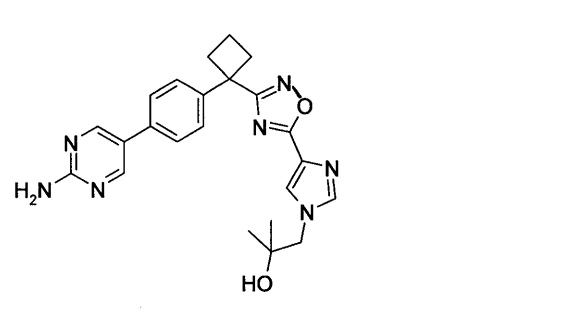
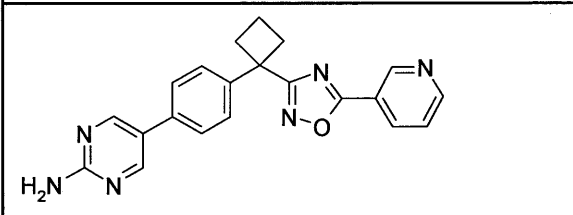
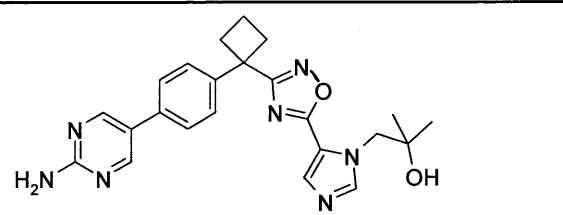
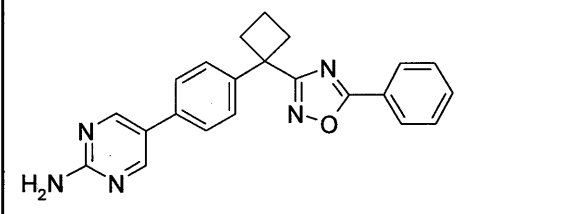
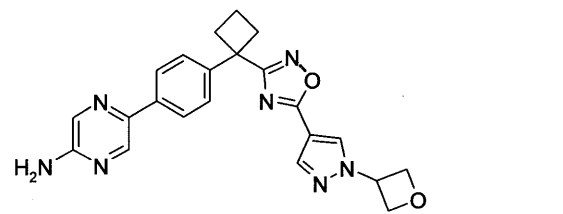
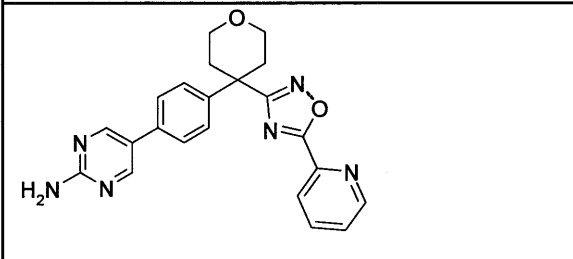
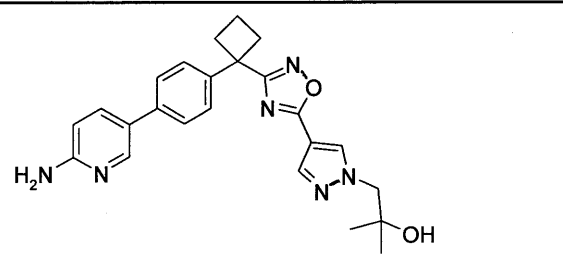
## 【化 3 1】

		10
		20
		30
		40

## 【化 3 2】

		10
		
		20
		
		40

## 【化 3 3】

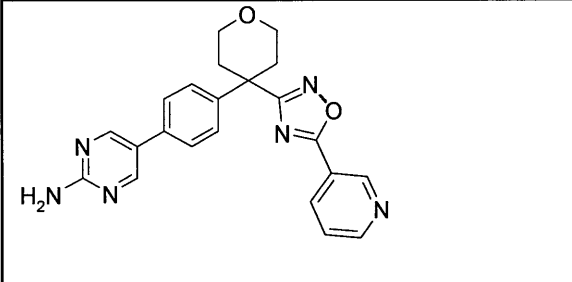
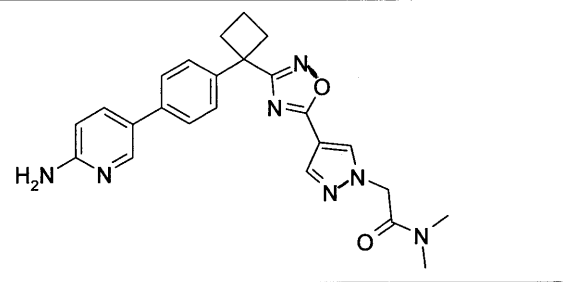
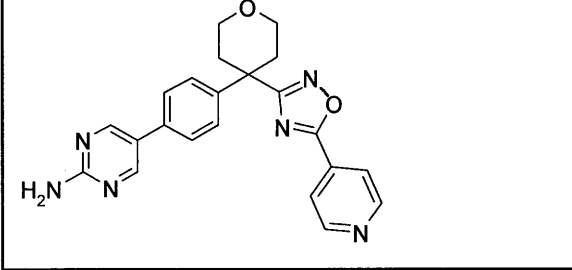
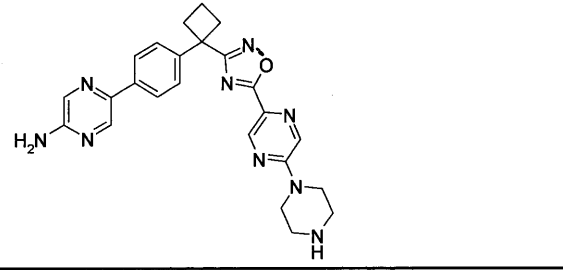
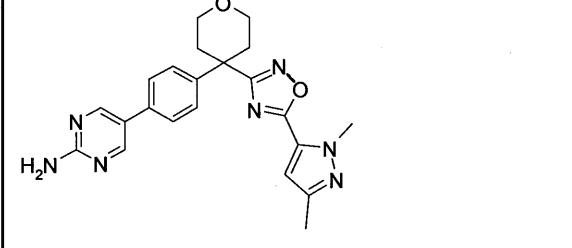
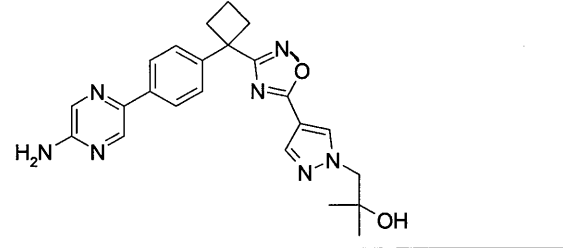
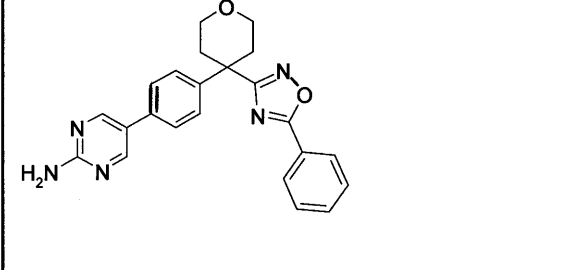
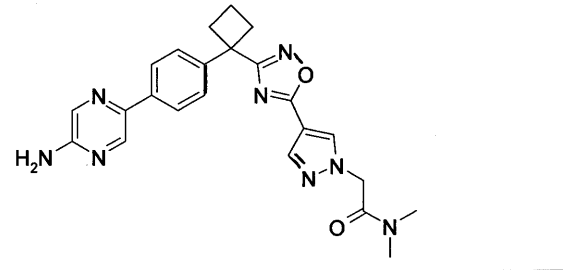
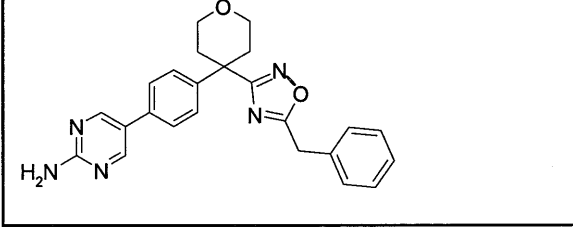
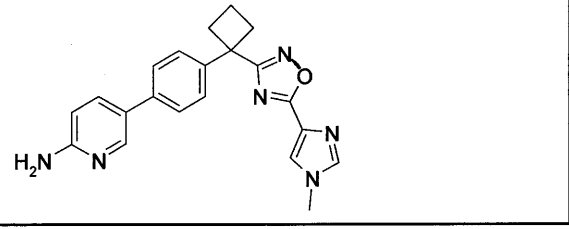
	
	
	
	
	

10

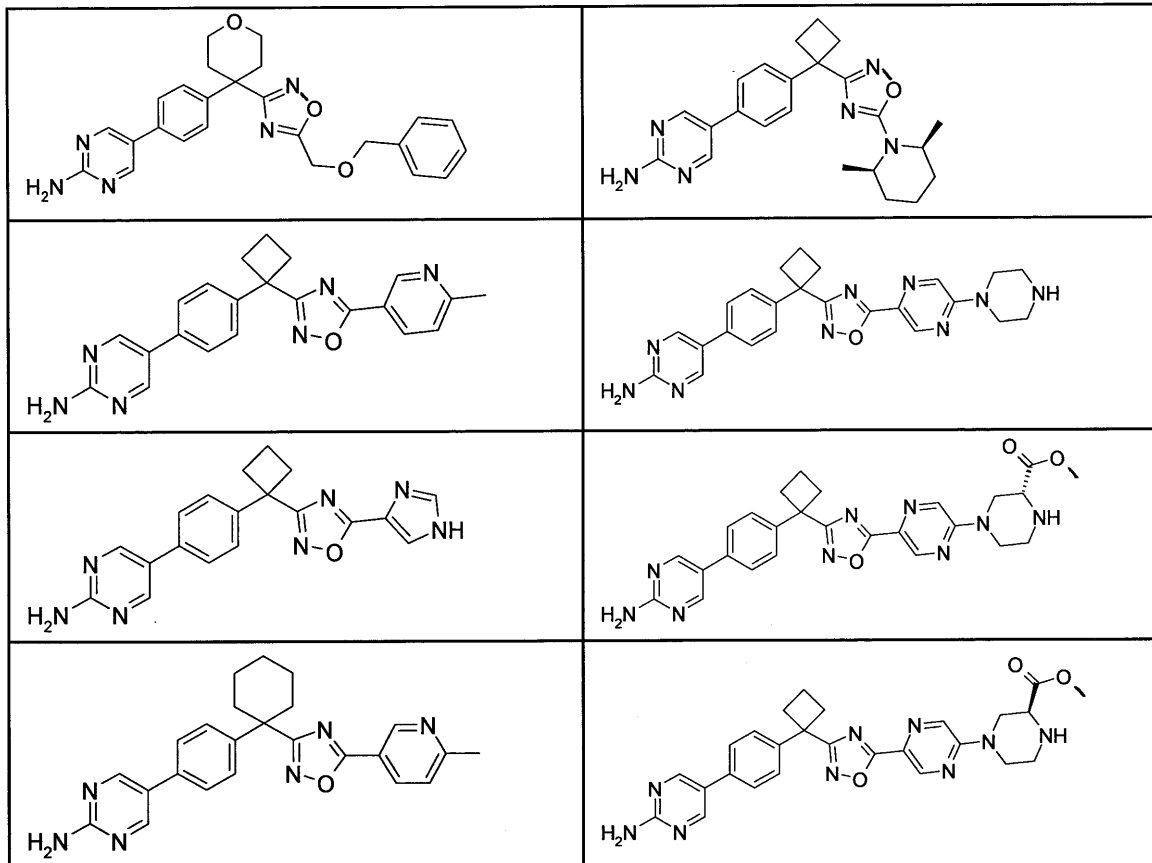
20

30

## 【化 3 4】

		10
		
		20
		30
		

## 【化 3 5】



10

20

からなる群から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む医薬組成物。

## 【請求項 1 6】

請求項 1 から 1 4 のいずれかに記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、ロイコトリエン媒介障害の治療用医薬組成物。

30

## 【請求項 1 7】

前記ロイコトリエン媒介障害が、心臓血管、炎症性、アレルギー性、肺、および線維性疾患、腎臓疾患ならびに癌から選択される、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 1 8】

前記ロイコトリエン媒介障害が、アテローム性動脈硬化症である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

40

本発明は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) の阻害剤として有用であり、このため、喘息、アレルギー、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性疼痛、急性胸部症候群、ならびに心臓血管疾患 (アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞および脳卒中を包含する) を包含する、ロイコトリエンの活性により媒介される、または持続する様々な疾患および障害の治療に有用であるオキサジアゾールに関する。本発明は、また、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物の調製方法ならびにこれらの方法において有用な中間体にも関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

ロイコトリエン (LT)、およびそれらの産生に至るアラキドン酸からの生合成経路は

50

、20年以上に渡って、創薬努力の標的である。LTは、好中球、マスト細胞、好酸球、好塩基球、単球及びマクロファージを包含する、いくつかの細胞型によって産生される。LTの細胞内合成において関係する最初のステップは、18kDの内在性膜タンパク質である5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の存在を必要とするプロセスである、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)によるLT A<sub>4</sub>へのアラキドン酸の酸化を含む(D.K. Miller et al., Nature, 1990, 343, 278-281; R.A.F. Dixon et al., Nature, 1990, 343, 282-284)。続いて起こるLT A<sub>4</sub>の代謝により、LT B<sub>4</sub>、およびシステニルLTのLT C<sub>4</sub>、LT D<sub>4</sub>およびLT E<sub>4</sub>が生成される(B. Samuelsson, Science, 1983, 220, 568-575)。システニルLTは、強力な平滑筋収縮および気管支収縮作用を有し、それらは、粘液の分泌および血管漏出を刺激する。LT B<sub>4</sub>は、白血球に対する強力な走化作用剤であり、接着、凝集および酵素放出を刺激する。

#### 【0003】

LT分野における初期の創薬努力の多くは、アレルギー、喘息および他の炎症状態の治療に向けられた。研究の努力は、LT B<sub>4</sub>、ならびにシステニルロイコトリエンのLT C<sub>4</sub>、LT D<sub>4</sub>およびLT E<sub>4</sub>のアンタゴニスト、さらには、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)、LT A<sub>4</sub>加水分解酵素の阻害剤および5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の阻害剤を包含する、前記経路における非常に多くの標的に向けられていた(R.W. Friesen and D. Riendeau, Leukotriene Biosynthesis Inhibitors, Ann. Rep. Med. Chem., 2005, 40, 199-214)。上記の分野における長年の努力は、5-LO阻害剤、ジロートン、ならびにLTアンタゴニスト、モンテルカスト、プラナルカストおよびザフィルルカストを包含する、喘息の治療のためのいくつかの市販製品を生み出した。

より最近の研究は、LTを、心筋梗塞、脳卒中およびアテローム性動脈硬化症を包含する、心臓血管疾患に関連付けている(G. Riccioni et al., J. Leukoc. Biol., 2008, 1374-1378)。アテローム性動脈硬化病巣に見出される5-LOおよびLTカスケードの構成要素の中には、FLAPおよび5-LOが存在し、アテローム形成におけるそれらの関与が示唆された(R. Spanbroek et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2003, 100, 1238-1243)。FLAPの薬理的阻害は、動物モデルにおけるアテローム性動脈硬化病巣の大きさを減少させると報告された。1つの研究では、2ヶ月齢から6ヶ月齢まで高脂肪飼料を与えられたアポE/LDL-Rダブルノックアウトマウスへの、FLAP阻害剤MK-886の経口投与により、大動脈においてプラーク被覆度が56%減少し、大動脈基部において43%減少した(J. Jawien et al., Eur. J. Clin. Invest., 2006, 36, 141-146)。このプラークに対する効果は、プラーク-マクロファージ含有量の減少、ならびにコラーゲンおよび平滑筋含有量の付随する増加に結びついており、これは、より安定性のあるプラーク性状への転換を示唆する。別の研究において、アポE<sup>-/-</sup> x CD4d n T

R IIマウス(全てのTGF- $\beta$ を系から事実上除去する優性ネガティブTGF- $\beta$ 受容体を発現するアポE KOマウス)への、注入によるMK-886の投与により、大動脈基部におけるプラーク領域が約40%減少したことが報告された(M. Back et al., Circ. Res., 2007, 100, 946-949)。これらのマウスは、プラークの成長がすでにいくらか成熟した(12週)後で、4週間処置されただけであったので、この機構を通じてアテローム性動脈硬化症を治療処置する可能性が高まった。ヒトのアテローム性動脈硬化病巣を調べる研究において、FLAP、5-LO、およびLT A<sub>4</sub>加水分解酵素の発現が、健常対照者に比べて、かなり増加することが見出された(H. Qiu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 103, 21, 8161-8166)。類似の研究は、例えばFLAPの阻害による、LT経路の阻害は、アテローム性動脈硬化症の治療に役立ち得ることを示唆する(報告書としては、M. Back Curr. Athero. Reports, 2008 10, 244-251、およびCurr. Pharm. Des., 2009, 15, 3116-3132を参照されたい)。

上に挙げられた研究に加えて、他の多くの研究は、LTの生物学的作用、および疾患におけるLTの役割を理解することに向けられた。これらの研究は、非常に多くの疾患または状態において、役割を果たす可能性があるとして、LTに関連付けた(報告書として、Peters-Golden and W.R. Henderson, Jr., M.D., N. Engl. J. Med., 2007, 357, 1841-1

10

20

30

40

50



854を参照されたい)。上に挙げられた特定の疾患に加えて、LTは、非常に多くのアレルギー性、肺、線維性、炎症性および心臓血管疾患、さらには癌において、役割を果たす可能性があるとして、関連付けられた。FLAPの阻害は、また、糖尿病によって引き起こされる蛋白尿のような腎臓疾患を治療するためにも有用であると報告されている(例えば、J. M. Valdivieso et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 85-94、およびA Montero et al., Journal of Nephrology, 2003, 16, 682-690を参照されたい)。

#### 【0004】

多数のFLAP阻害剤が、科学文献(例えば、J.F. Evans et al., Trends in Pharmacological Sciences, 2008, 72-78を参照されたい)および米国特許に報告されている。MK-886、MK-591、およびBAY X1005(DG-031としても知られている)を包含する、いくつかは、喘息について、臨床試験で評価された。より最近、FLAP阻害剤AM-103(J.H. Hutchinson et al., J. Med. Chem. 52, 5803-5815)が、その抗炎症性に基づいて、臨床試験で評価された(D.S. Lorrain et al., J. Pharm. Exp. Ther., 2009, DOI:10.1124/jpet.109.158089)。その後、それは、呼吸器疾患の治療のためのバックアップ化合物AM-803(GSK-2190915)によって置き換えられた。DG-031は、また、心筋梗塞のリスクのためのバイオマーカーに対するその作用を評価するために、臨床試験が継続中であり、その疾患に対するいくつかのバイオマーカーの用量依存的な抑制を示した(H. Hakonarson et al., JAMA, 2005, 293, 2245-2256)。MK-591は、臨床試験において、ヒトの糸球体腎炎における蛋白尿を減少させることが示された(例えば、A. Guash et al., Kidney International, 1999, 56, 291-267を参照されたい)。

しかし、現在まで、市販薬としては承認されたFLAP阻害剤はない。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0005】

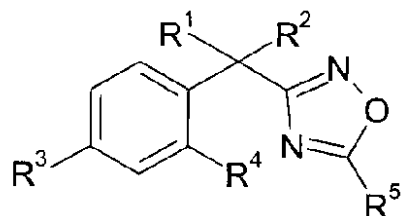
本発明は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)を阻害し、このため、アレルギー性、肺、線維性、炎症性および心臓血管疾患ならびに癌を包含する、ロイコトリエンの活性により媒介される、または持続する様々な疾患および障害の治療に有用である新規の化合物を提供する。本発明は、また、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療におけるこれらの化合物の使用法、これらの化合物の調製方法ならびにこれらの方法において有用な中間体にも関する。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0006】

その第1の最も広い実施形態において、本発明は、式Iの化合物：

#### 【化1】



I

[式中:]

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C<sub>3-10</sub>炭素環式環または5~11員の複素環式環を形成し、ここで、各炭素環または複素環は、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびハロゲンから選択される1~2個の基により独立に置換されていてもよく；

R<sup>3</sup>は、窒素、酸素および硫黄から選択される1~3個のヘテロ原子を含有する5~11員のヘテロアリアル環であり、ここで、各R<sup>3</sup>は、C<sub>1-5</sub>アルキル、C<sub>3-6</sub>炭素環、シアノ、C<sub>1-5</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1-3</sub>ジア

ルキルアミノから選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、 $C_{1-3}$ アルキルまたはニトリルであり；

$R^5$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-10}$ 炭素環、5 ~ 11 員の複素環、アリール、5 ~ 11 員のヘテロアリール、 $-C(O)-R^6$ または $-NR^7R^8$ であり、ここで、各  $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および  $R^{11}$ から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^6$ は、 $C_{3-8}$ 複素環、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{1-3}$ ジアルキルアミノ、 $-NH$  - 5 ~ 6 員のヘテロアリール、または  $-NH$  - 5 ~ 6 員の複素環であり、各々は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および  $R^{11}$ から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^7$ および  $R^8$ は、各々独立に、水素、1 ~ 3 個のメチル基により置換されていてもよい 5 ~ 6 員の複素環式環、5 ~ 6 員の複素環により置換されていてもよい  $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは  $C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および  $R^{11}$ は、

(a) - H、

(b) - OH、

(c) ハロゲン、

(d) - CN、

(e) -  $CF_3$ 、

(f) 1 ~ 3 個の - OH、CN、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、アリール、 $-O-C_{1-2}$ アルキル - アリール、3 ~ 6 員の複素環、 $-C(O)-3 \sim 6$  員の複素環、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル、

(g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

(h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、

(i)  $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、

(j)  $-CO_2R^{12}$ 、

(k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、

(l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル -  $CO_2R^{12}$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、オキソおよび  $-CO_2R^{12}$ から選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい 3 ~ 10 員の複素環式基、

(n') オキソ、

(o)  $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよび  $C_{1-6}$ アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい  $-C(O)-3 \sim 6$  員の複素環、

(q) 1 ~ 3 個の  $-C_{1-4}$ アルキル基により置換されていてもよい 5 ~ 6 員のヘテロアリール環、

(r) アリール

から独立に選択され；

$R^{12}$ および  $R^{13}$ は、各々独立に、- H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび 3 ~ 6 員の複素環式基から選択され、これらの各々は、1 ~ 3 個の - OH、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、CN、 $C_{3-10}$ 炭素環、 $-CO_2R^{12}$ 、 $CF_3$ 、3 ~ 6 員の複素環、ハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

$R^{12}$ および  $R^{13}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 ~ 3 個の - OH、CN、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルまたはオキソにより置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し；

$R^{14}$ および  $R^{15}$ は、各々独立に、- Hおよび  $-C_{1-6}$ アルキルから選択され；

n は、0、1 または 2 である ]

または薬学的に許容されるその塩に関する。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 7 】

第2の実施形態において、本発明は、

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、2,2,1-ビスシクロヘプチル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、 $C_{1-6}$ アルキルおよびハロゲンから選択される1~2個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^3$ は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、インドリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピラジニル、ジヒドロピロロピリジニルまたはピロロピリダジニルであり、ここで、各 $R^3$ は、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{3-6}$ 炭素環、シアノ、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $C_{1-3}$ ヒドロキシ、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノおよび $C_{1-3}$ ジアルキルアミノから選択される1~3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^4$ は、水素、ハロゲン、メチルまたはエチルであり；

$R^5$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、フェニル、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、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピロリル、チエニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、 $-C(O)-R^6$ 、ヒドロキシまたは $-NR^7R^8$ であり、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1~3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^6$ は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アミノ、 $C_{1-3}$ アルキルアミノ、 $C_{1-3}$ ジアルキルアミノ、 $-NH-$ ピリジニルまたは $-NH-$ 5~6員の複素環であり、各々は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される1~3個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、水素、1~3個のメチル基により置換されていてもよい5~6員の複素環式環、5~6員の複素環により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキル；または $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、

- (a) - H、
- (b) - OH、
- (c) ハロゲン、
- (d) - CN、
- (e) -  $CF_3$ 、

(f) 1~3個の - OH、CN、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、フェニル、ベンジル、フェネチル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、 $-C(O)-$ 3~6員の複素環、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキルまたは $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

- (g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、
- (h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、
- (i)  $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、
- (j)  $-CO_2R^{12}$ 、
- (k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、
- (l)  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $-CO_2R^{12}$ 、 $-S(O)_nC_{1-6}$ アルキル、オキソおよび $-CO_2R^{12}$ から選択される1~3個の基により置換

10

20

30

40

50

されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

(n') オキソ、

(o) - C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよび C<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい - C(O) - 3 ~ 6 員の複素環、

(q) 1 ~ 3 個の - C<sub>1-4</sub>アルキル基により各々置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、

(r) フェニル

から独立に選択され；

R<sup>12</sup>および R<sup>13</sup>は、各々独立に、- H、- C<sub>1-6</sub>アルキル、- C(O) - C<sub>1-6</sub>アルキルおよび 3 ~ 6 員の複素環式基から選択され、これらの各々は、1 ~ 3 個の - OH、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O)N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、- N(R<sup>14</sup>)(R<sup>15</sup>)、- S(O)<sub>n</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、CN、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、- CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>、CF<sub>3</sub>、3 ~ 6 員の複素環、ハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

R<sup>12</sup>および R<sup>13</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 ~ 3 個の - OH、CN、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、- C(O) - C<sub>1-3</sub>アルキルまたはオキソにより置換されていてもよいヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>14</sup>および R<sup>15</sup>は、各々独立に、- Hおよび - C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され；

n は、0 または 2 である、

上の最も広い実施形態に記載された化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

#### 【0008】

第 3 の実施形態において、本発明は、

R<sup>1</sup>および R<sup>2</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に、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、2, 2, 1-ビスシクロヘブチルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、C<sub>1-3</sub>アルキルおよびハロゲンから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩に関する。

#### 【0009】

第 4 の実施形態において、

R<sup>3</sup>が、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロピラジニル、ジヒドロピロピリジニル、ピロピリジニルまたはピリダジニルであり、ここで、各 R<sup>3</sup>は、C<sub>1-3</sub>アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シアノ、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、C<sub>1-3</sub>ヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-3</sub>アルキルアミノおよび C<sub>1-3</sub>ジアルキルアミノから選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の先行する実施形態のいずれかに記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

#### 【0010】

第 5 の実施形態において、

R<sup>5</sup>が、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、フェニル、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、ピロリジニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ピロピリジニル、ピロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、- C(O) - R<sup>6</sup>、ヒドロキシまたは - NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>であり、ここで、各 R<sup>5</sup>は、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>および R<sup>11</sup>から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

$R^6$ は、メチル基、 $C_{1-3}$ アルキルアミノまたは $C_{1-3}$ ジアルキルアミノにより置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アミノ、 $-NH-$ ピリジニルであり；

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、水素、1～3個のメチル基により置換されていてもよい5～6員の複素環式環、5～6員の複素環により置換されていてもよい $C_{1-5}$ アルキルであり；または

$R^7$ および $R^8$ は、各々独立に、 $-S(O)_n C_{1-6}$ アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ は、

(a)  $-H$ 、

(b)  $-OH$ 、

(c) ハロゲン、

(d)  $-CN$ 、

(e)  $-CF_3$ 、

(f) 1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $-N(R^{12})(R^{13})$ 、フェニル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、 $-C(O)-$ ピペリジン、 $-C(O)-$ ピロリジン、 $-C(O)-$ モルホリン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-S(O)_n C_{1-3}$ アルキルまたは $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ により置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、

(g)  $C_{1-6}$ アルコキシ、

(h)  $-N(R^{12})(R^{13})$ 、

(i)  $-S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル、

(j)  $-CO_2 R^{12}$ 、

(k)  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、

(l)  $-S(O)_2 N(R^{12})(R^{13})$ 、

(m)  $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$ アルキル $-CO_2 R^{12}$ 、 $-S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル、オキソおよび $-CO_2 R^{12}$ から選択される1～3個の基により置換されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

(n') オキソ、

(o)  $-C(O)-C_{1-3}$ アルキル、

(p) ハロゲン、ヒドロキシおよび $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1～3個の基により置換されていてもよい、 $-C(O)-$ アゼチジン、 $-C(O)-$ ピペリジン、 $-C(O)-$ ピロリジンまたは $-C(O)-$ モルホリン、

(q) 1～3個の $-C_{1-4}$ アルキル基により各々置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、フラニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、

(r) フェニル

から独立に選択され；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に、 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル(*piperiziny l*)およびテトラヒドロピラニルから選択され、これらの各々は、1～3個の $-OH$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_2 C_{1-6}$ アルキル、 $CN$ 、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、 $-CO_2 R^{12}$ 、 $CF_3$ 、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル(*piperiziny l*)、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルにより独立に置換されていてもよく；または

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1～3個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルまたはオキソにより置換されていてもよい5～6員のヘテロシクリル環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々独立に、 $-H$ および $-C_{1-4}$ アルキルから選択される、

10

20

30

40

50

上の先行する実施形態のいずれかに記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

【 0 0 1 1 】

第 6 の実施形態において、

$R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に、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、2, 2, 1-ビスシクロヘブチルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環または複素環は、メチル、エチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^3$  は、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピロロピラジニル、ジヒドロピロロピリジニル、ピロロピリジニルまたはピリダジニルであり、ここで、各  $R^3$  は、アミノ、  
-  $NHCH_3$ 、-  $CH_2-OH$ 、シクロプロピル基、シアノの 1 ~ 2 個、または 1 ~ 2 個の  
メチル基により独立に置換されていてもよく；

$R^4$  は、水素、メチルまたはフルオロであり；

$R^5$  は、メチル、エチル、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、-  $C(O)-R^6$ 、ヒドロキシまたは -  $NR^7R^8$  であり、ここで、各  $R^5$  は、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^6$  は、メチル基、 $C_{1-3}$  アルキルアミノまたは  $C_{1-3}$  ジアルキルアミノにより置換されていてもよい、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アミノ、-  $NH$ -ピリジニルであり；

$R^7$  および  $R^8$  は、各々独立に、水素、メチルにより置換されていてもよいピペリジニル、テトラヒドロピラニル環により置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキルであり；または

$R^7$  および  $R^8$  は、各々独立に、-  $S(O)_2C_{1-6}$  アルキルであり；

$R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  は、

( a ) -  $H$ 、

( b ) -  $OH$ 、

( c ) ハロゲン、

( d ) -  $CN$ 、

( e ) -  $CF_3$ 、

( f ) 1 ~ 3 個の -  $OH$ 、 $CN$ 、-  $N(R^{12})(R^{13})$ 、フェニル、ベンジル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、-  $C(O)$ -ピペリジン、-  $C(O)$ -ピロリジン、-  $C(O)$ -モルホリン、 $C_{1-6}$  アルコキシ、-  $S(O)_n C_{1-3}$  アルキルまたは -  $C(O)N(R^{12})(R^{13})$  により置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、

( g )  $C_{1-6}$  アルコキシ、

( h ) -  $N(R^{12})(R^{13})$ 、

( i ) -  $S(O)_2C_{1-6}$  アルキル、

( j ) -  $CO_2R^{12}$ 、

( k ) -  $C(O)N(R^{12})(R^{13})$ 、

( l ) -  $S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ 、

( m )  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルヒドロキシ、 $C_{1-6}$  アルキル -  $CO_2R^{12}$ 、-  $S(O)_2C_{1-6}$  アルキル、オキソおよび -  $CO_2R^{12}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により置換されていてもよい、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル、

( n' ) オキソ、

( o ) -  $C(O)-C_{1-3}$  アルキル、

( p ) ハロゲン、ヒドロキシおよび  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 ~ 3 個の基によ

10

20

30

40

50

り置換されていてもよい、 $-C(O)-$ アゼチジン、 $-C(O)-$ ピペリジン、 $-C(O)-$ ピロリジンまたは $-C(O)-$ モルホリン、

(q) 1 ~ 3 個のメチル基により置換されていてもよい、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル

(r) フェニル

から独立に選択され；

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、各々独立に、 $-H$ 、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、 $-C(O)$ メチル、および $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、ここで、アルキル基は、1 ~ 3 個の $-OH$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-N(R^{14})(R^{15})$ 、 $-S(O)_2C_{1-6}$ アルキル、シクロプロピル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、 $-CO_2R^{12}$ 、 $CN$ またはハロゲンにより独立に置換されていてもよく；または

$R^{12}$ および $R^{13}$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1 ~ 3 個の $-OH$ 、 $CN$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-C(O)-C_{1-3}$ アルキルまたはオキソにより置換されていてもよい、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル環を形成し；

$R^{14}$ および $R^{15}$ は、各々独立に、 $-H$ および $-C_{1-4}$ アルキルから選択される、上の第 2 の実施形態に記載の式 (I) の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

#### 【0012】

第 7 の実施形態において、

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたは 2, 2, 1 ビシクロヘプチルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよい、すぐ上の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

#### 【0013】

第 8 の実施形態において、

$R^1$ および $R^2$ が、それらが結合している炭素原子と一緒に、テトラヒドロピラニルである、

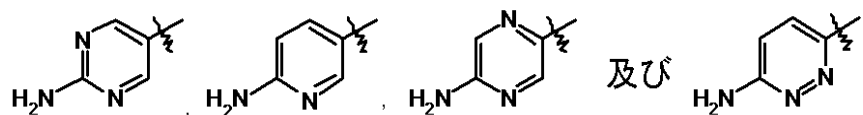
上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

#### 【0014】

第 9 の実施形態において、

$R^3$ が、

#### 【化 2】



から選択される、

上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

第 10 の実施形態において、

$R^5$ が、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびフェニルから選択され、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

第 11 の実施形態において、

$R^5$ が、 $-C(O)-R^6$ および $-NR^7R^8$ から選択され、ここで、各 $R^5$ は、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

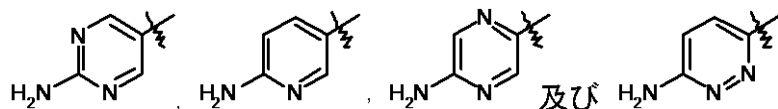
【 0 0 1 5 】

第 1 2 の実施形態において、

$R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^3$  は、

【 化 3 】



10

から選択され；

$R^4$  は、水素またはフルオロであり；

$R^5$  は、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、インダゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびフェニルから選択され、ここで、各  $R^5$  は、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

20

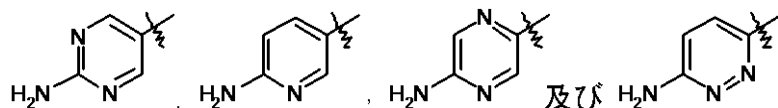
【 0 0 1 6 】

第 1 3 の実施形態において、

$R^1$  および  $R^2$  が、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはテトラヒドロピラニルであり、ここで、各炭素環は、メチルおよびフルオロから選択される 1 ~ 2 個の基により独立に置換されていてもよく；

$R^3$  は、

【 化 4 】



30

から選択され；

$R^4$  は、水素またはフルオロであり；

$R^5$  は、 $-C(O)-R^6$  および  $-NR^7R^8$  から選択され、ここで、各  $R^5$  は、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  から選択される 1 ~ 3 個の基により独立に置換されていてもよい、

上の第 6 の実施形態に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される。

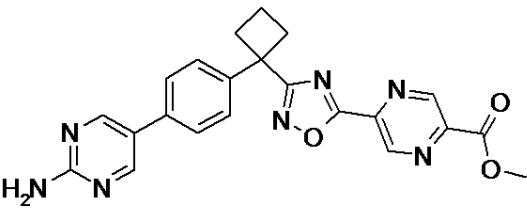
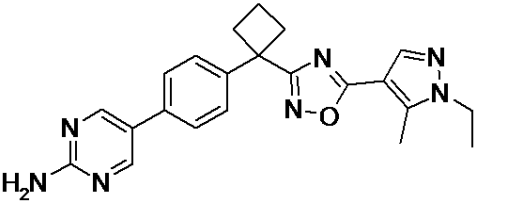
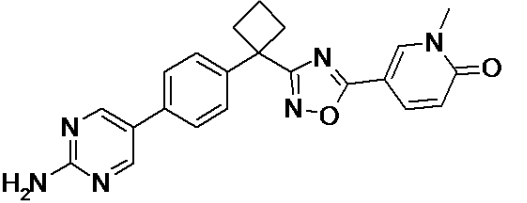
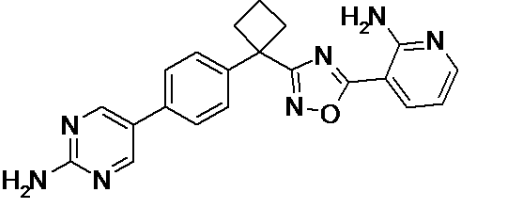
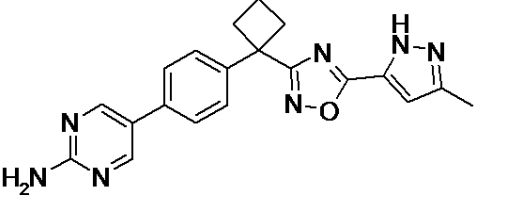
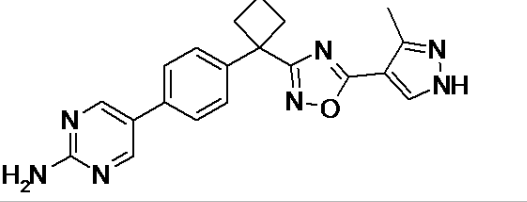
【 0 0 1 7 】

以下は、一般的合成スキーム、例、当技術分野において知られている方法によって製造できる、本発明の代表的化合物である。



【表 1】

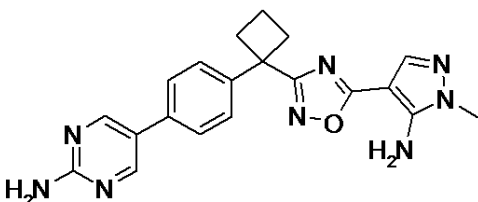
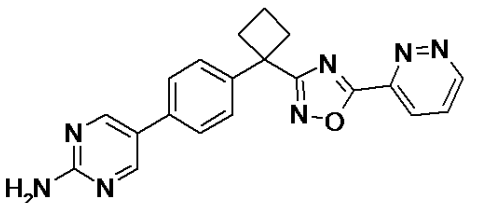
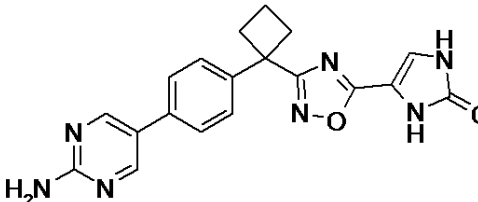
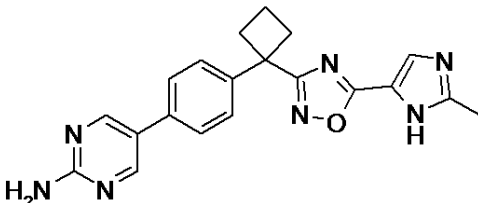
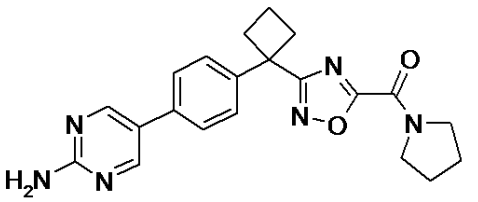
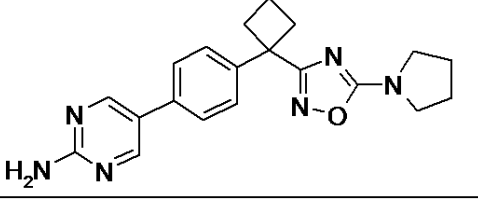
表I

例	構造	名称
1		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル
2		5-(4-{1-[5-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)ピリミジン-2-イルアミン
3		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン
4		5-(4-{1-[5-(2-アミノ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)ピリミジン-2-イルアミン
5		5-(4-{1-[5-(5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)ピリミジン-2-イルアミン
6		5-(4-{1-[5-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

7		5-(4-{1-[5-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)ピリミジン-2-イルアミン
8		5-{4-[1-(5-ピリダジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
9		4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1,3-ジヒドロイミダゾール-2-オン
10		5-(4-{1-[5-(2-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
11		(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イル-メタノン
12		5-{4-[1-(5-ピロリジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

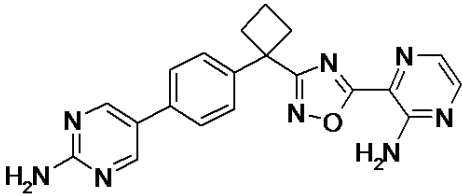
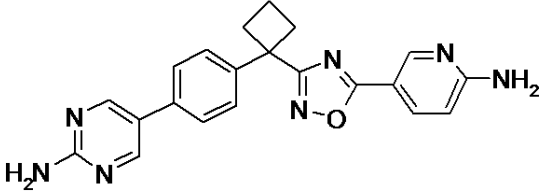
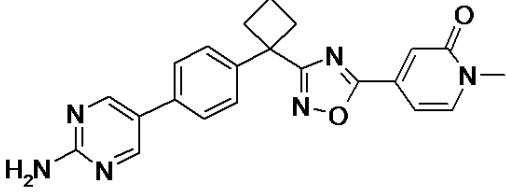
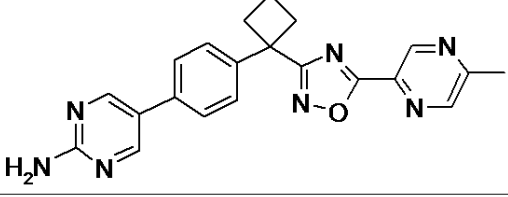
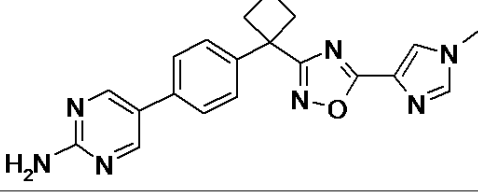
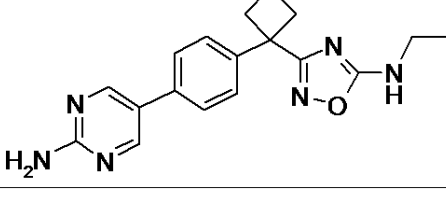
13		3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチルアミド
14		3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸ジメチルアミド
15		5-{4-[1-(5-アミノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
16		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピラジン-2-オン
17		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸アミド
18		5-(4-{1-[5-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

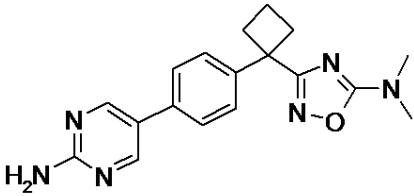
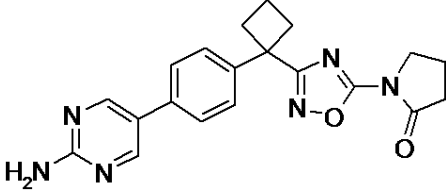
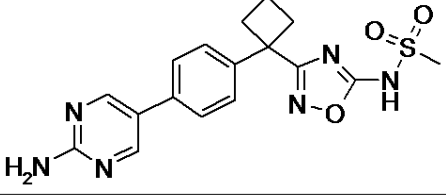
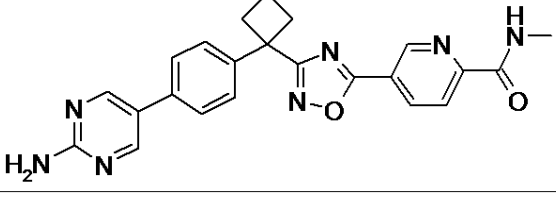
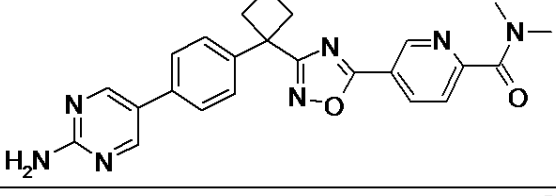
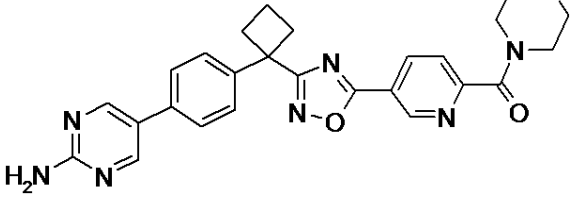
【 0 0 2 0 】

19		5-(4-{1-[5-(3-アミノ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
20		5-(4-{1-[5-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
21		4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピリジン-2-オン
22		5-(4-{1-[5-(5-メチル-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
23		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
24		5-{4-[1-(5-エチルアミノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

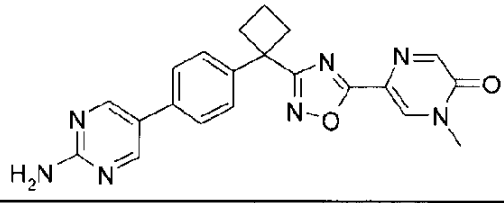
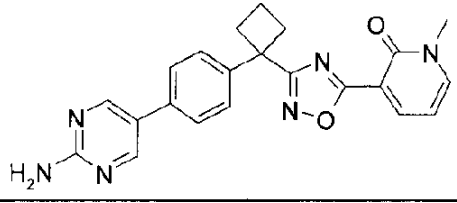
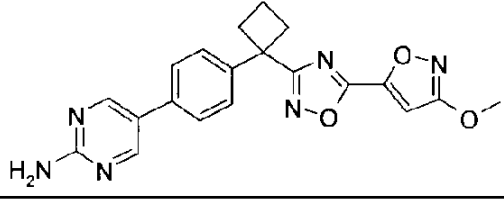
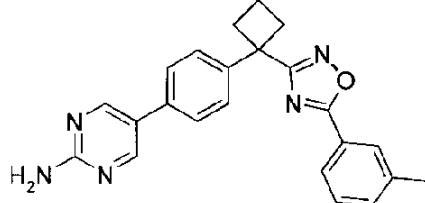
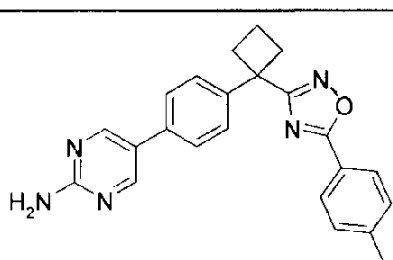
25		5-[4-[1-(5-ジメチルアミノ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
26		1-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-2-オン
27		N-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-メタンスルホンアミド
28		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド
29		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸ジメチルアミド
30		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン

10

20

30

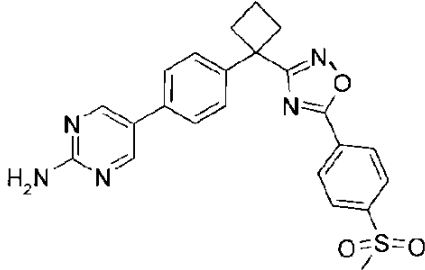
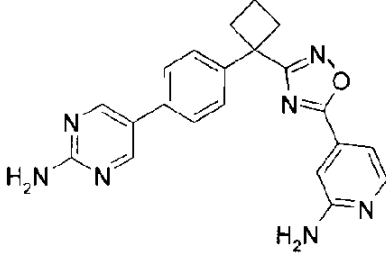
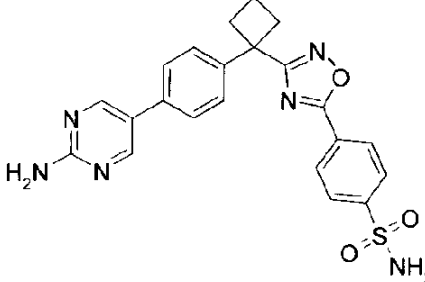
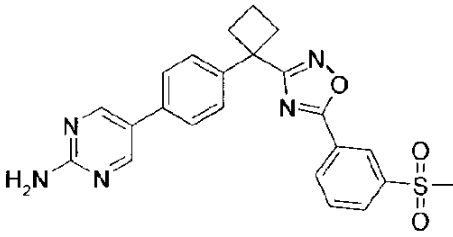
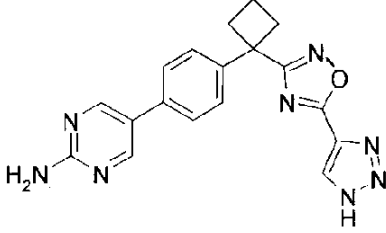
【 0 0 2 2 】

31		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチル-1Hピラジン-2-オン
32		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチル-1Hピリジン-2-オン
33		5-(4-{1-[5-(3-メトキシ-イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
34		5-[4-[1-(5-m-トリル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
35		5-[4-[1-(5p-トリル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

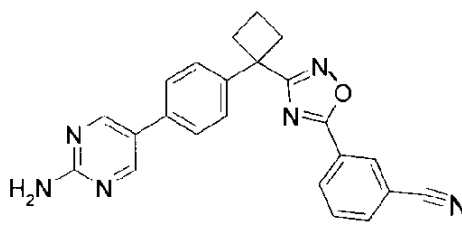
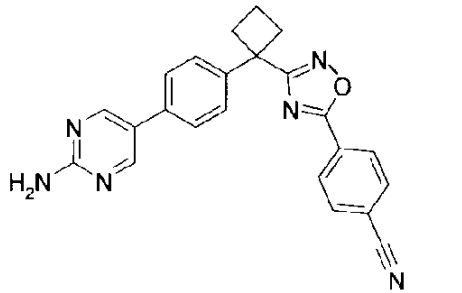
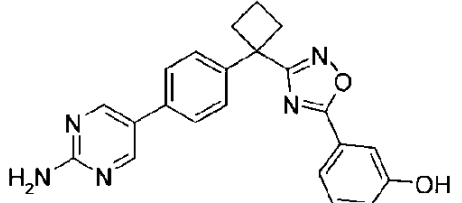
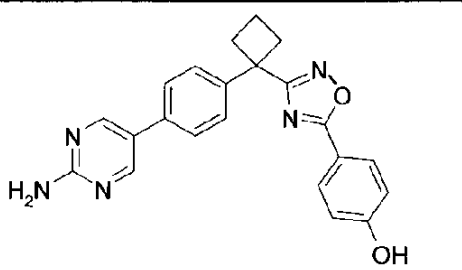
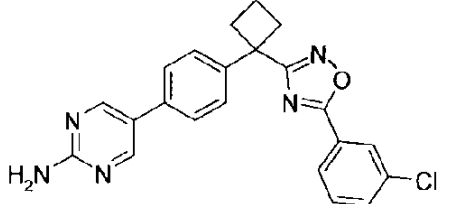
30

36		5-(4-{1-[5-(4-メタンサルホニル-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
37		5-(4-{1-[5-(2-アミノ-ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
38		4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド
39		5-(4-{1-[5-(3-メタンサルホニル-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
40		5-(4-{1-[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

41		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンゾニトリル
42		4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンゾニトリル
43		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェノール
44		4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-フェノール
45		5-(4-{1-[5-(3-クロロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

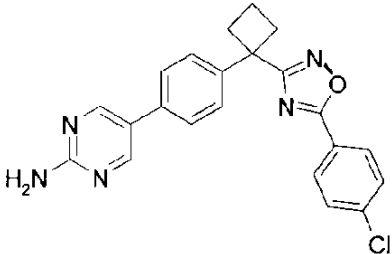
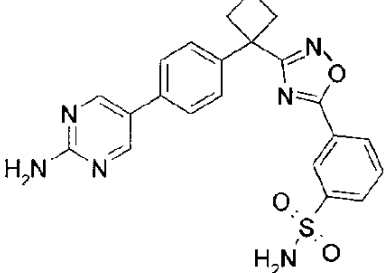
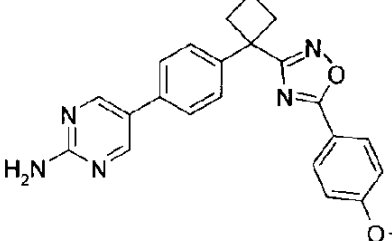
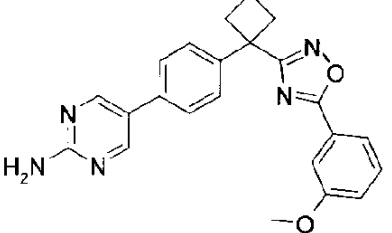
10

20

30

【 0 0 2 5 】

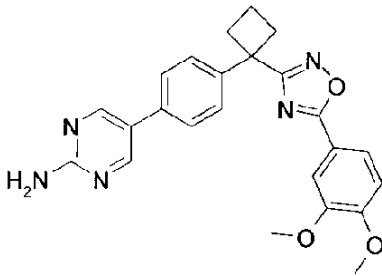
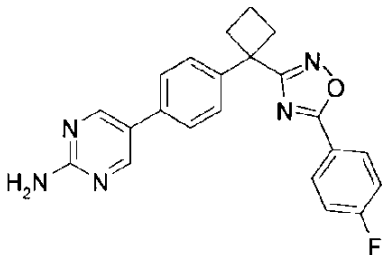
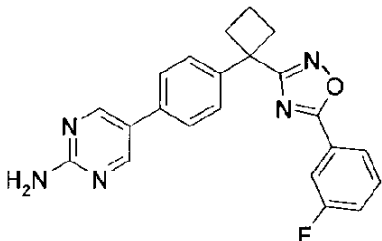
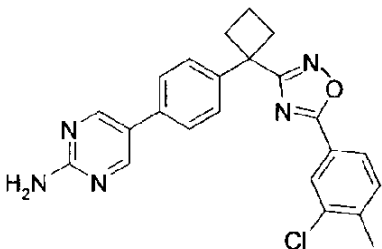


46		5-(4-[1-[5-(4-クロロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
47		3-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド
48		5-(4-[1-[5-(4-メトキシ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
49		5-(4-[1-[5-(3-メトキシ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

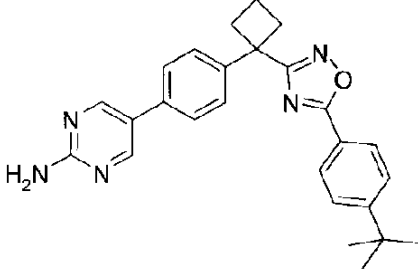
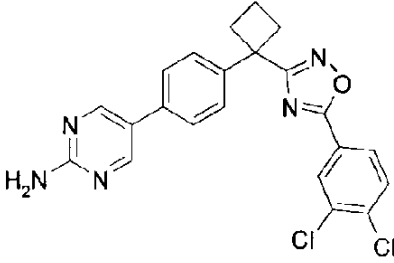
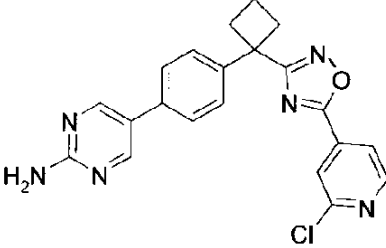
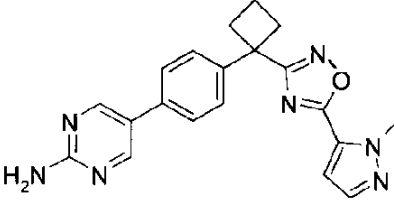
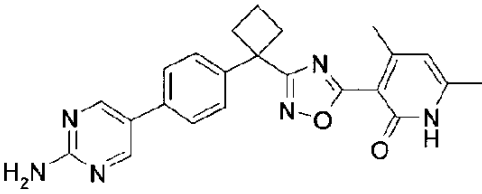
30

50		5-(4-{1-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
51		5-(4-{1-[5-(4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
52		5-(4-{1-[5-(3-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
53		5-(4-{1-[5-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

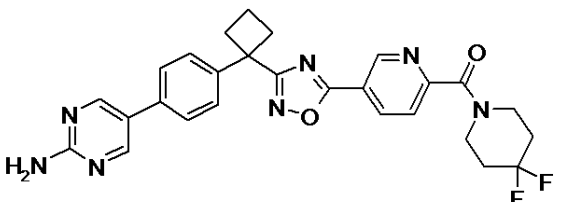
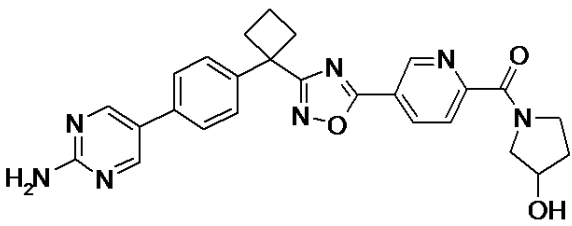
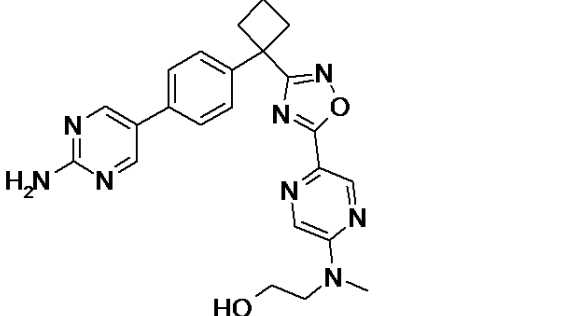
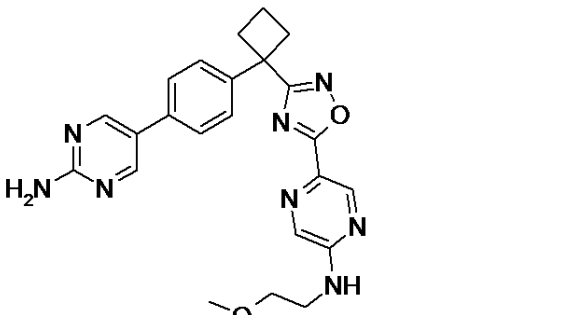
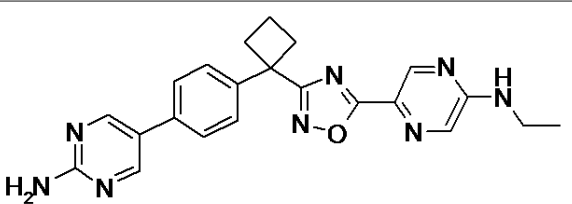
30

54		5-(4-[1-[5-(4-tert-ブチル-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
55		5-(4-[1-[5-(3,4-ジクロロ-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
56		5-(4-[1-[5-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
57		5-(4-[1-[5-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
58		3-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピリジン-2-オン

10

20

30

59		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン
60		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-メタノン
61		2-{[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-メチル-アミノ}-エタノール
62		5-[4-(1-{5-[5-(2-メトキシ-エチルアミノ)-ピラジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
63		5-(4-{1-[5-(5-エチルアミノ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

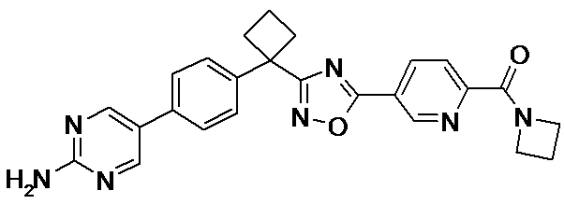
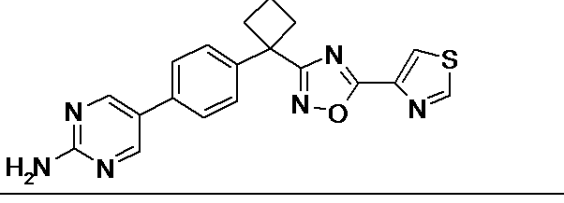
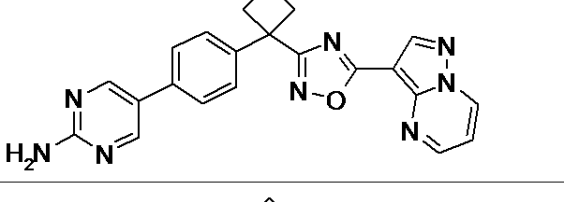
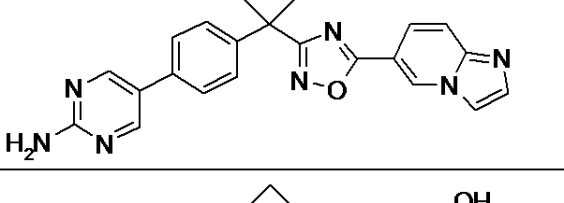
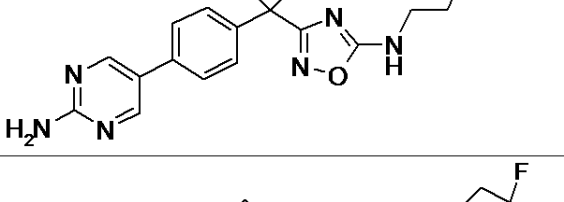
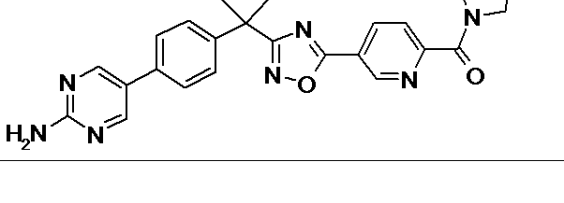
64		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-ヒドロキシ-アゼチジン-1-イル)-メタノン
65		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-エチル-1H-ピリジン-2-オン
66		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピリジン-2-オン
67		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-(2-ヒドロキシ-エチル)-1H-ピリジン-2-オン
68		2-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-エタノール
69		5-[4-(1-{5-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

【 0 0 3 0 】

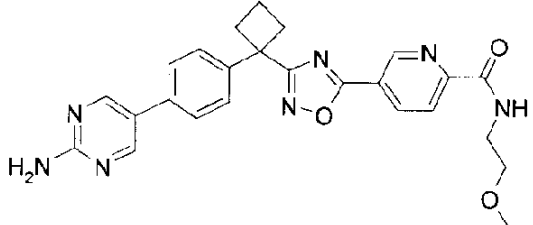
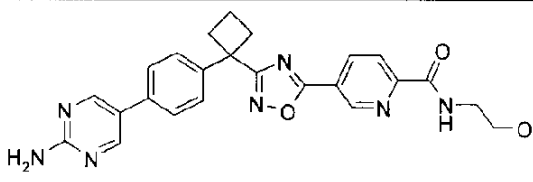
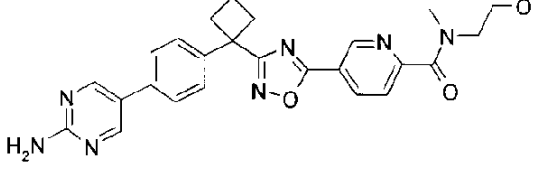
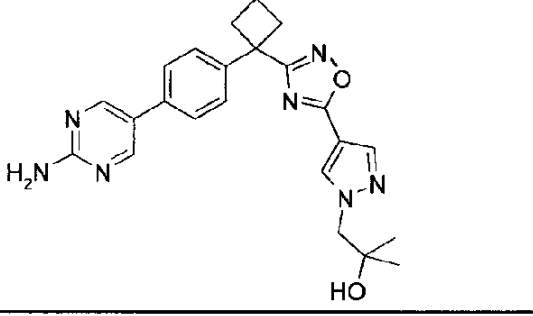
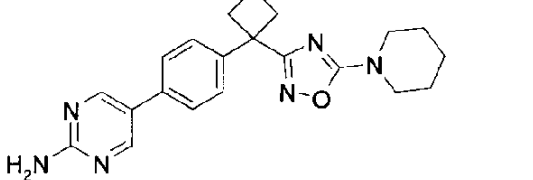
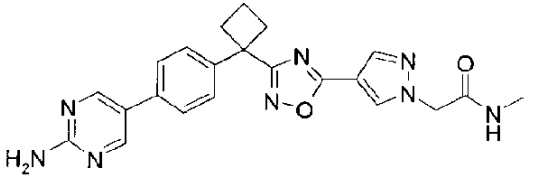
70		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-アゼチジン-1-イル-メタノン
71		5-{4-[1-(5-チアゾール-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
72		5-{4-[1-(5-ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
73		5-{4-[1-(5-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
74		2-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イルアミノ)-エタノール
75		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-メタノン

10

20

30

【 0 0 3 1 】

76		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド
77		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-アミド
78		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エチル)-メチルアミド
79		1-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
80		5-{4-[1-(5-ピペリジン-1-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
81		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-メチル-アセトアミド

10

20

30

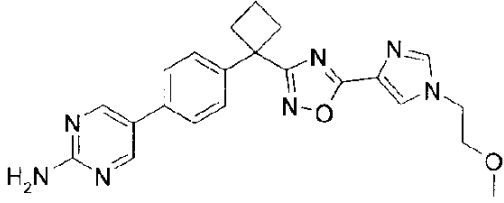
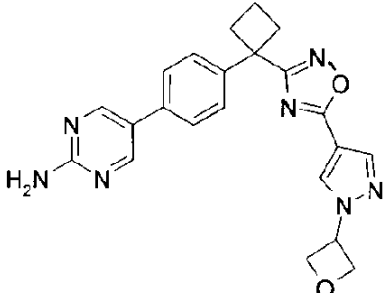
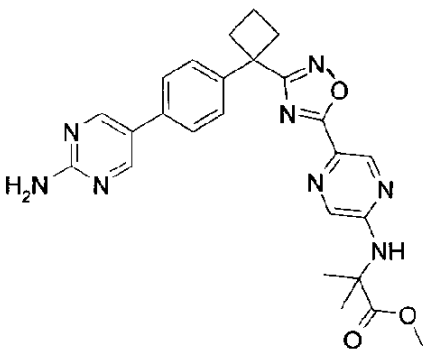
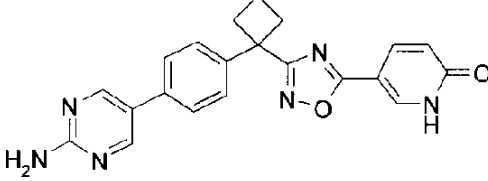
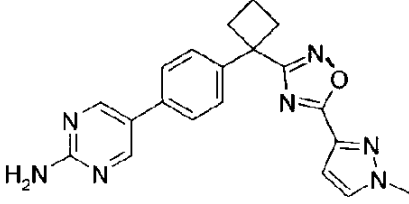
82		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-1-オール
83		1-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-プロパン-2-オール
84		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-1-オール
85		5-(4-{1-[5-(5-モルホリン-4-イル-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
86		1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-アゼチジン-3-オール
87		5-(4-{1-[5-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

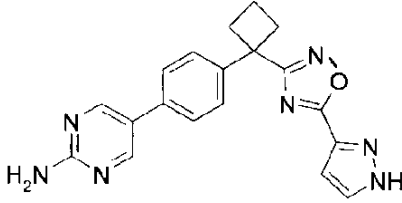
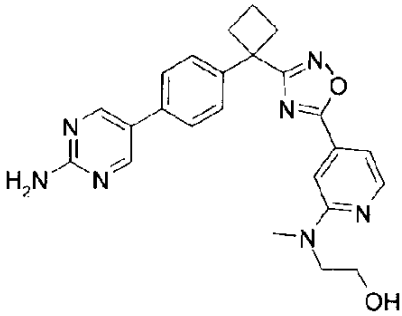
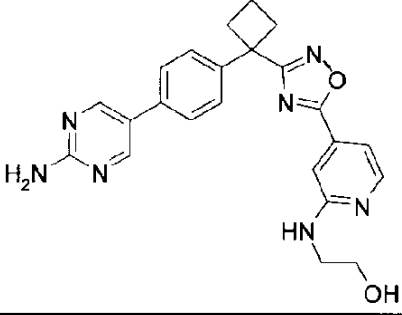
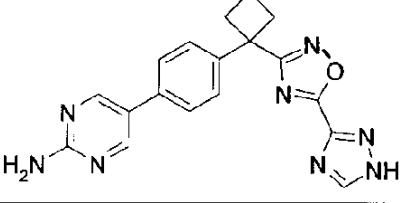


88		5-[4-(1-[5-[1-(2-メトキシ-エチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
89		5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
90		2-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル
91		5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン
92		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

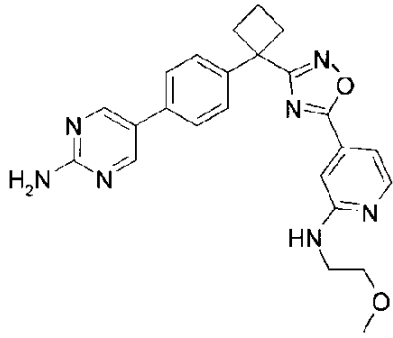
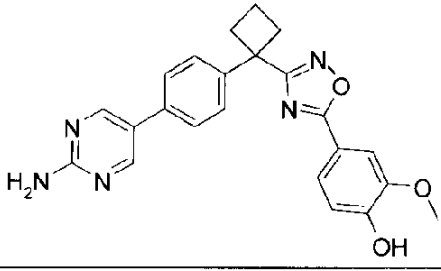
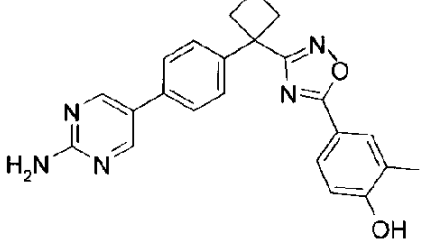
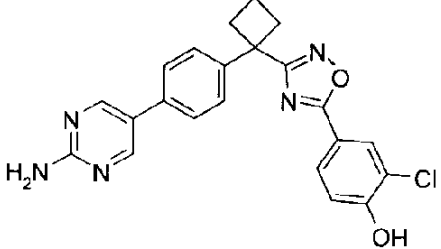
30

93		5-(4-{1-[5-(1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
94		2-[[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-N-メチル-アミノ]-エタノール
95		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-エタノール
96		5-(4-{1-[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

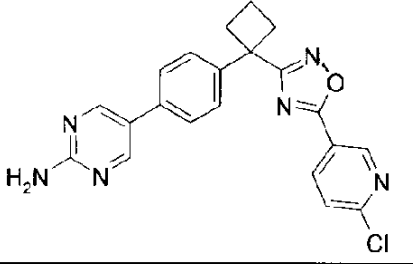
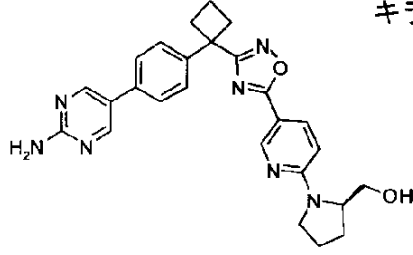
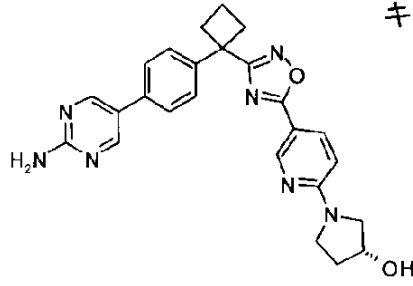
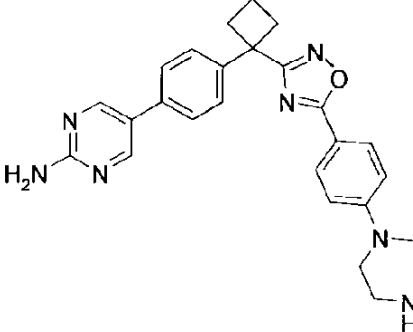
30

97		5-[4-(1-{5-[2-(2-メトキシ-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
98		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メトキシフェノール
99		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルフェノール
100		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-クロロフェノール

10

20

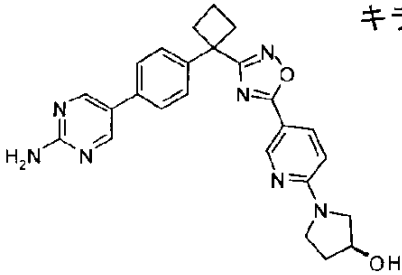
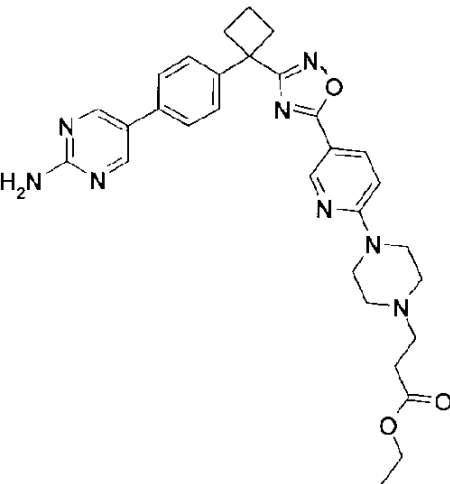
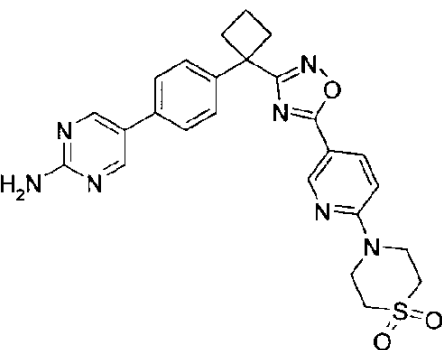
30

101		5-(4-{1-[5-(6-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
102	 キラル	{(R)-1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-2-イル}-メタノール
103	 キラル	(R)-1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-3-オール
104		5-(4-{1-[5-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

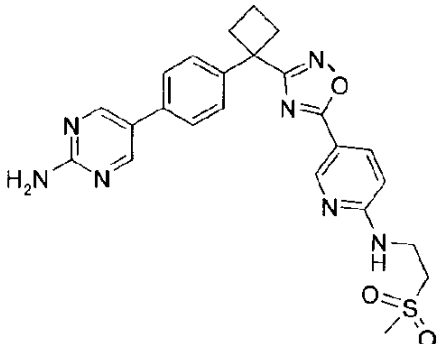
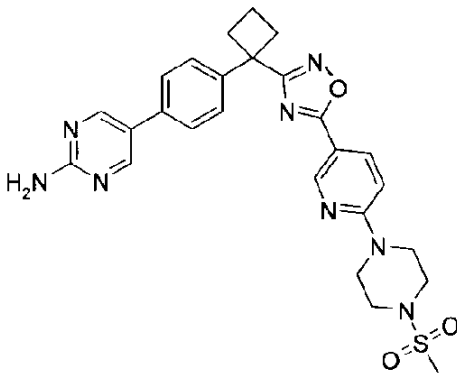
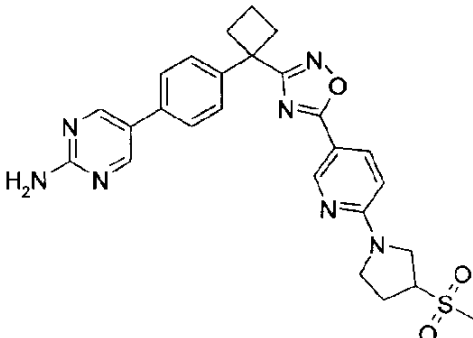
30

105	 <p>キラル</p>	(S)-1-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ピロリジン-3-オール
106		3-[4-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-ピペラジン-1-イル]-プロピオン酸エチルエステル
107		5-[4-(1-[5-[6-(1,1-ジオキソ-1λ <sup>6</sup> -チオモルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

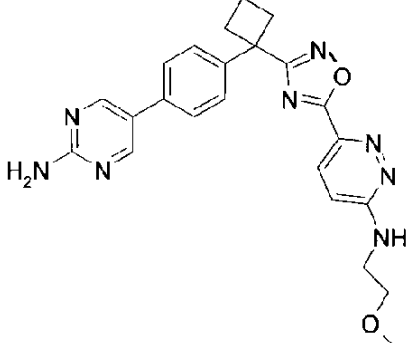
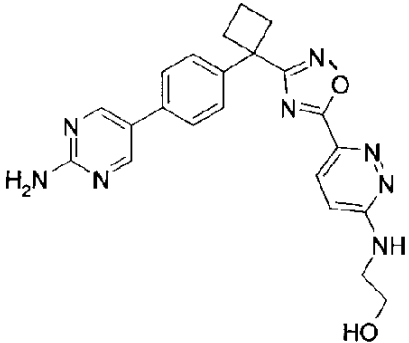
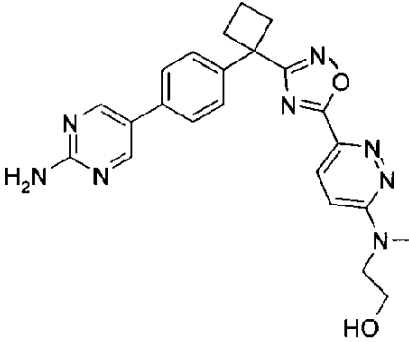
30

108		5-[4-(1-[5-[6-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
109		5-[4-(1-[5-[6-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
110		5-[4-(1-[5-[6-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル)-ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

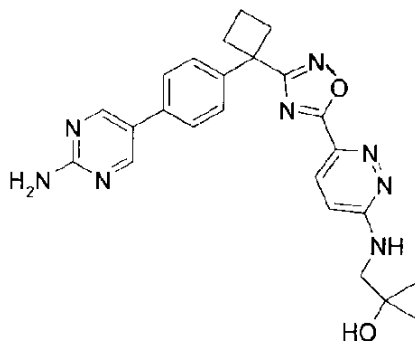
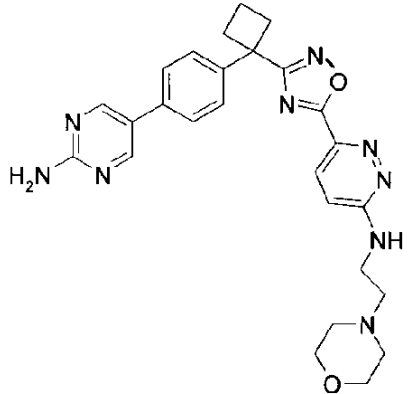
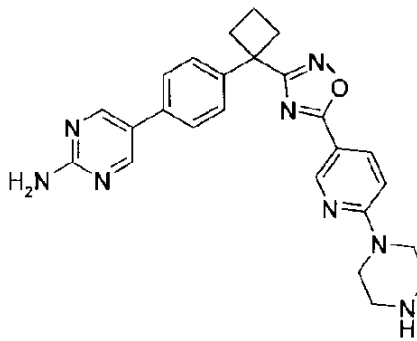
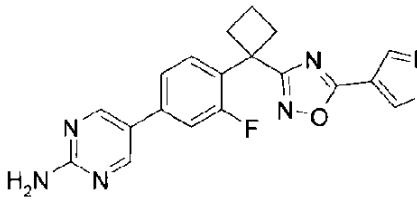
111		[6-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン-3-イル]-(2-メトキシ-エチル)-アミン
112		2-[6-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン-3-イルアミノ]-エタノール
113		2-[[6-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン-3-イル]-メチル-アミノ]-エタノール

10

20

30

【 0 0 4 0 】

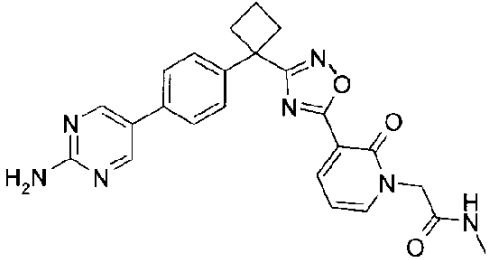
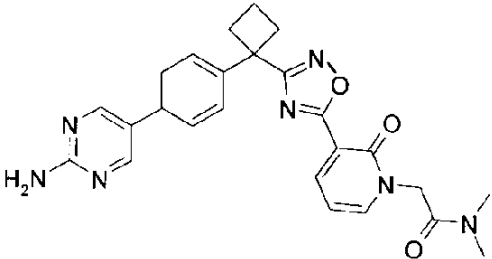
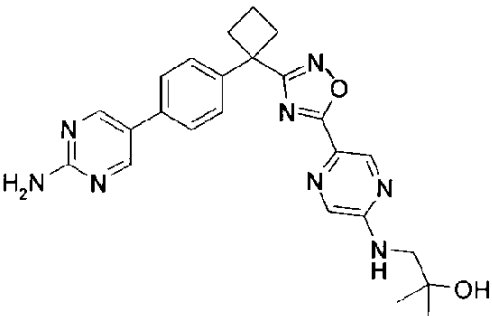
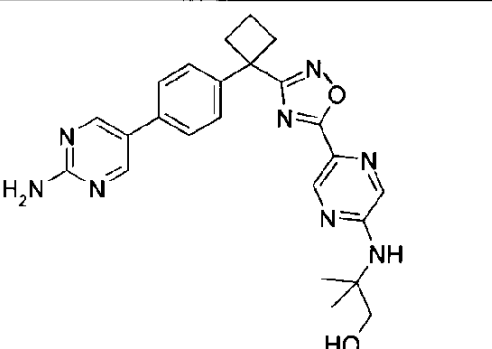
114		1-[6-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン-3-イルアミノ]-2-メチル-プロパン-2-オール
115		[6-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリダジン-3-イル]-(2-モルホリン-4-イル-エチル)-アミン
116		5-(4-{1-[5-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
117		5-(3-フルオロ-4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

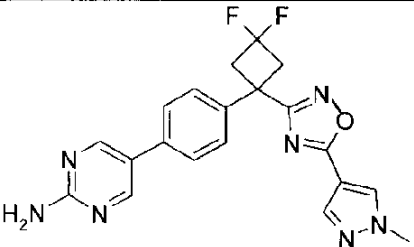
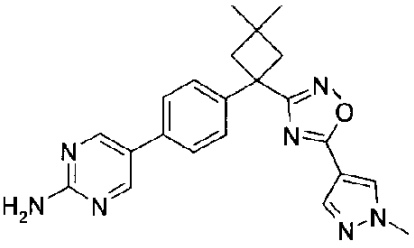
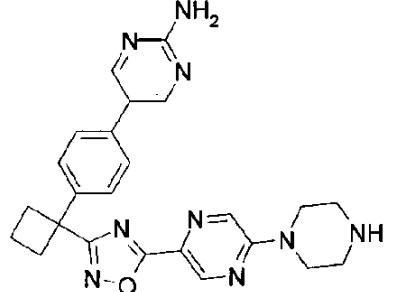
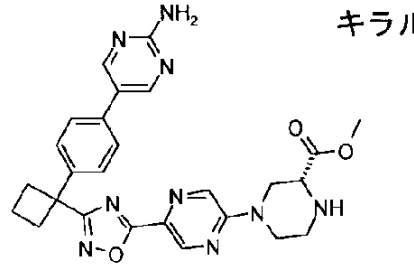


118		2-[3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-N-メチル-アセトアミド
119		2-[3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド
120		1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-2-メチル-プロパン-2-オール
121		2-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-2-メチル-プロパン-1-オール

10

20

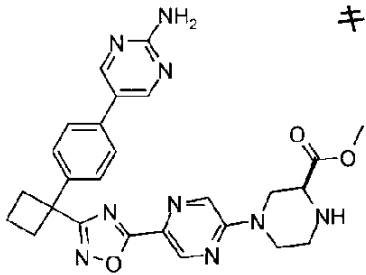
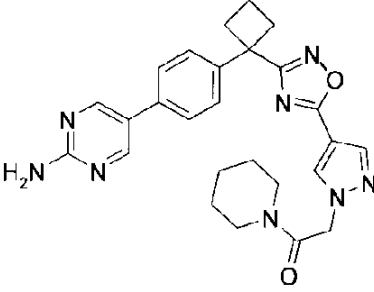
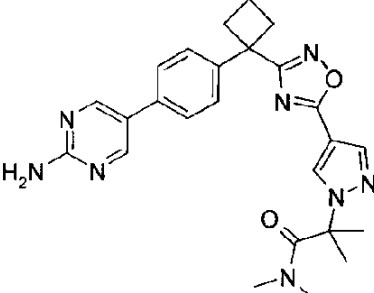
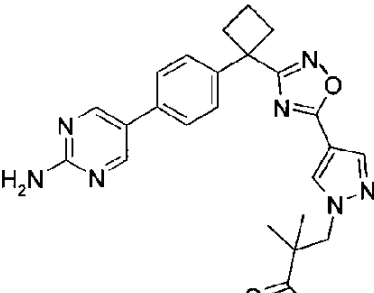
30

122		5-(4-{3,3-ジフルオロ-1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
123		5-(4-{3,3-ジメチル-1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
124		5-(4-{1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-5'-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
125	 キラル	(R)-5'-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-3-カルボン酸メチルエステル

10

20

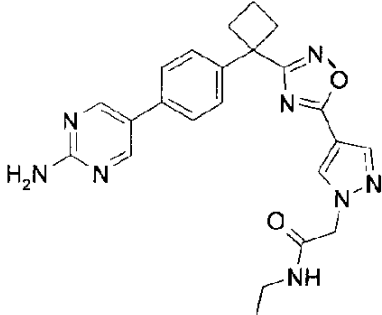
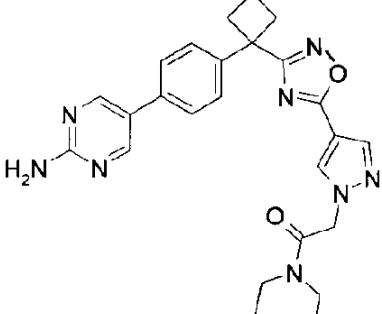
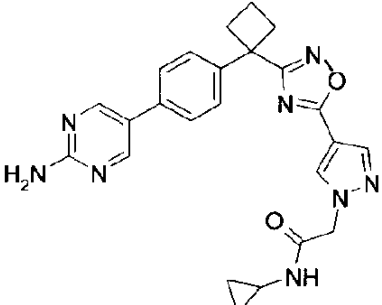
30

126	 <p>キラル</p>	(S)-5'-[3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-3-カルボン酸メチルエステル
127		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-ピペリジン-1-イル-エタノン
128		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-イソブチルアミド
129		3-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2,2,N,N-テトラメチル-プロピオンアミド

10

20

30

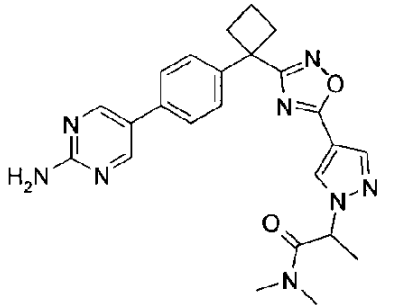
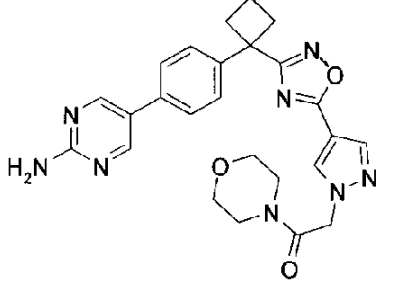
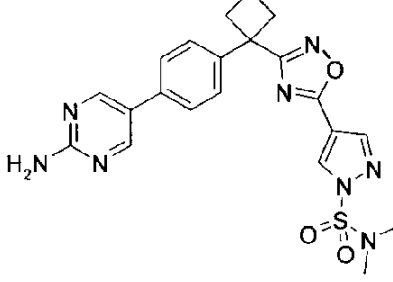
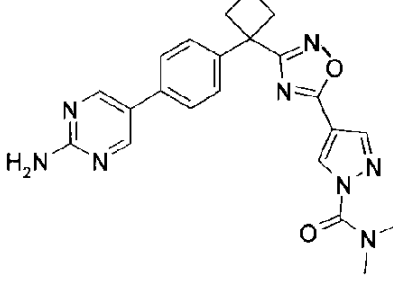
130		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-エチル-アセトアミド
131		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジエチル-アセトアミド
132		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-アセトアミド

10

20

30

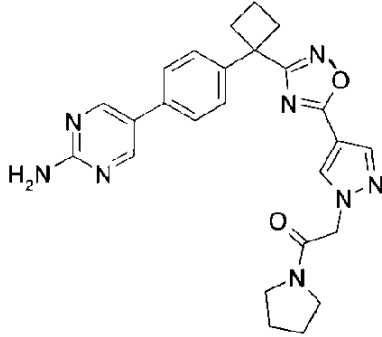
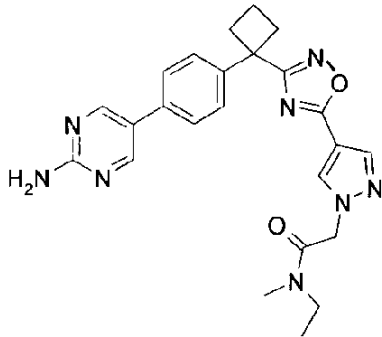
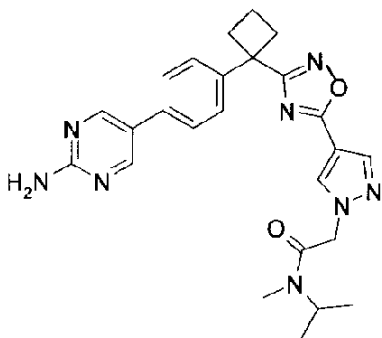
【 0 0 4 5 】

133		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-プロピオンアミド
134		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-モルホリン-4-イル-エタノン
135		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-スルホン酸ジメチルアミド
136		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-カルボン酸ジメチルアミド

10

20

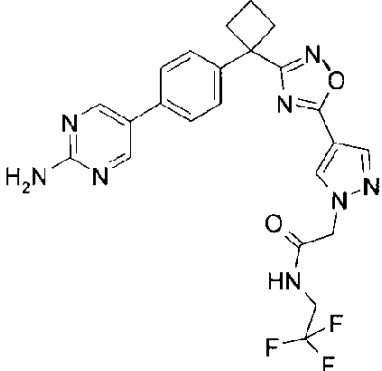
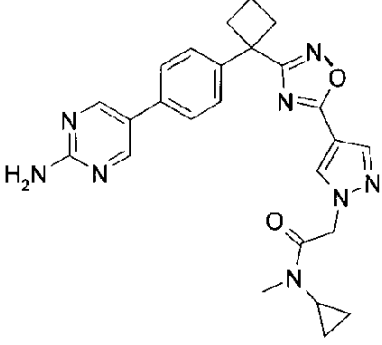
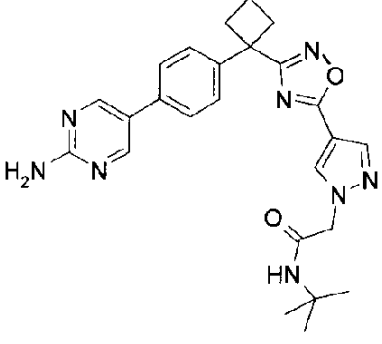
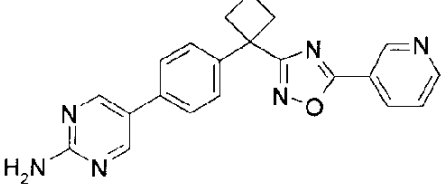
30

137		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-ピロリジン-1-イル-エタノン
138		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-エチル-N-メチル-アセトアミド
139		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-イソプロピル-N-メチル-アセトアミド

10

20

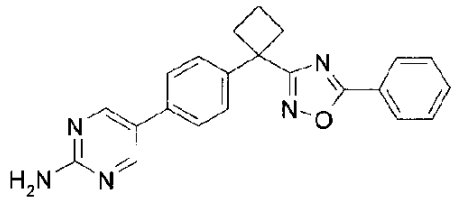
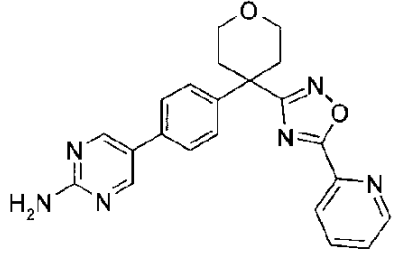
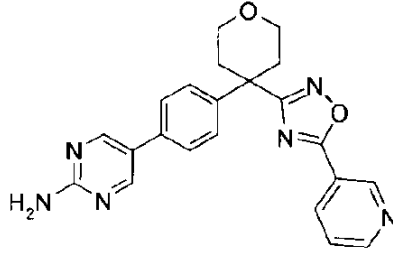
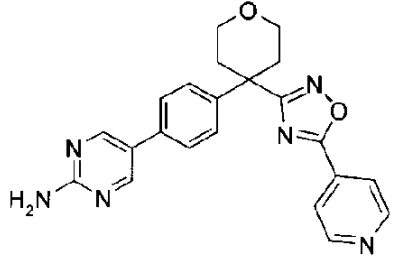
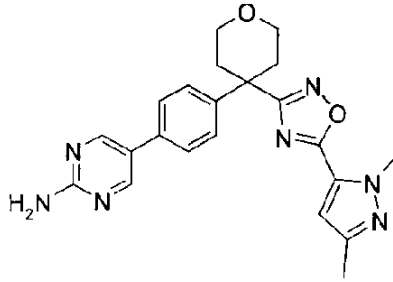
30

140		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アセトアミド
141		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-シクロプロピル-N-メチル-アセトアミド
142		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-tert-ブチル-アセトアミド
143		5-{4-[1-(5-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

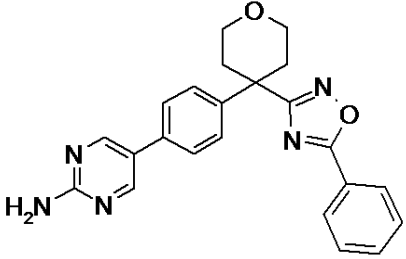
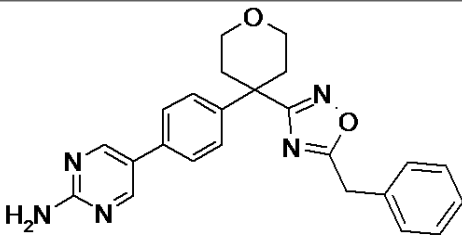
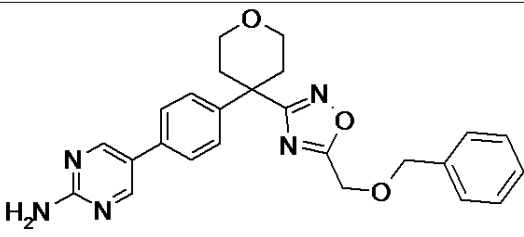
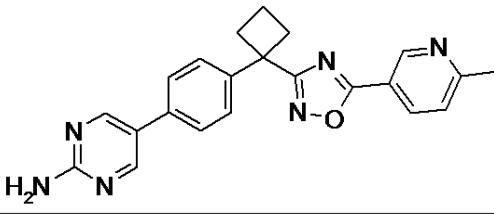
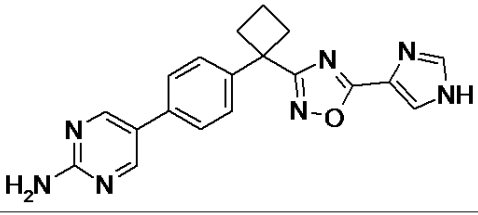
144		5-{4-[1-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
145		5-{4-[4-(5-ピリジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
146		5-{4-[4-(5-ピリジン-3-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
147		5-{4-[4-(5-ピリジン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロ-ピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
148		5-(4-{4-[5-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-テトラヒドロ-ピラン-4-イル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30



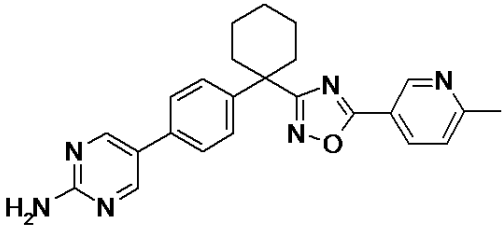
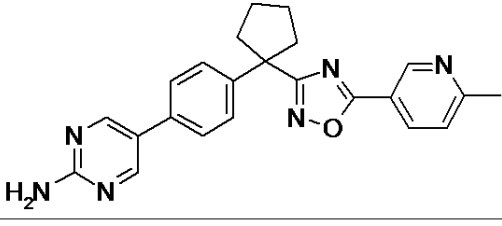
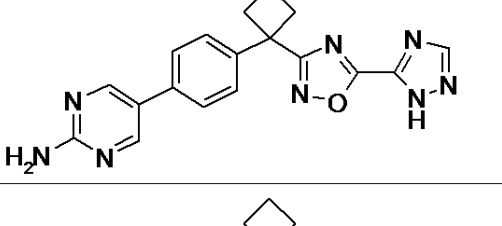
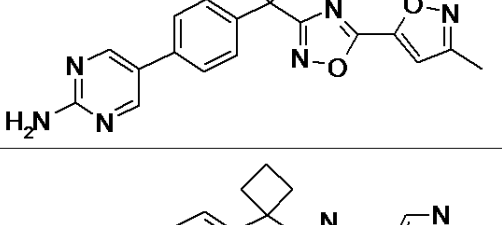
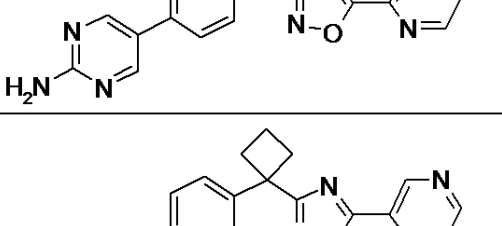
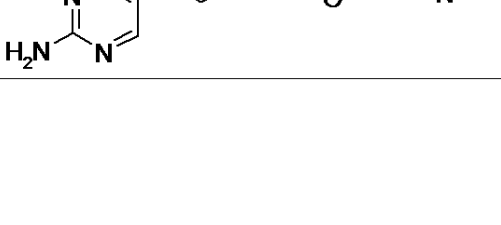
149		5-{4-[4-(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
150		5-{4-[4-(5-ベンジル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
151		5-{4-[4-(5-ベンジロキシメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-テトラヒドロピラン-4-イル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
152		5-(4-{1-[5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
153		5-(4-{1-[5-(1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

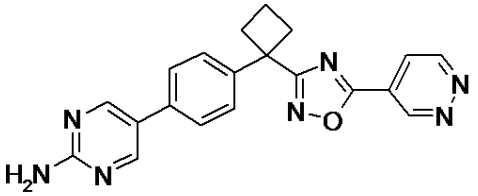
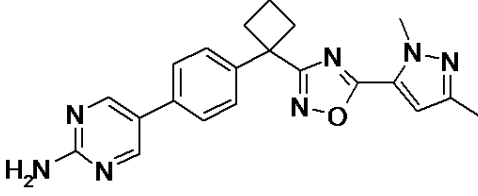
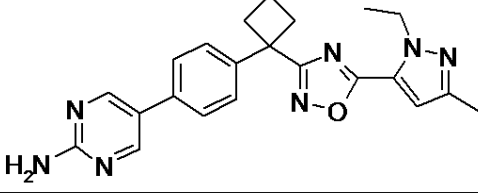
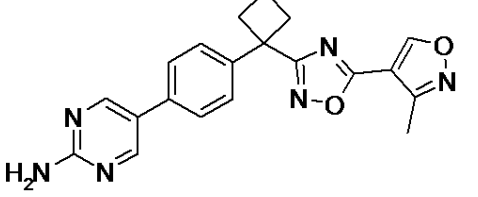
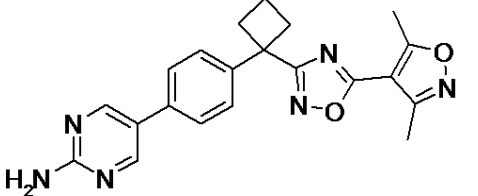
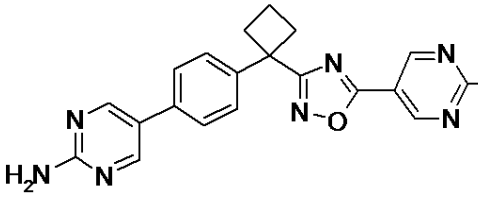
【 0 0 5 0 】

154		5-(4-{1-[5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロヘキシル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
155		5-(4-{1-[5-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロペンチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
156		5-(4-{1-[5-(2H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
157		5-(4-{1-[5-(3-メチル-イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
158		5-{4-[1-(5-ピラジン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
159		5-{4-[1-(5-ピリミジン-5-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

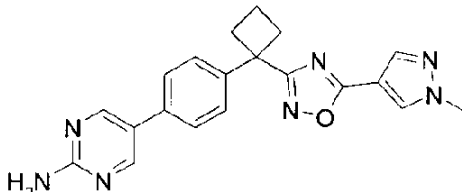
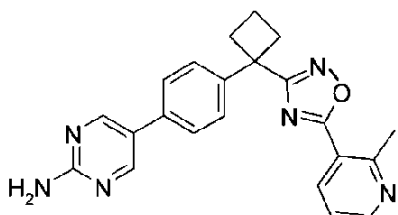
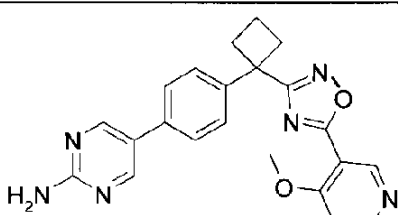
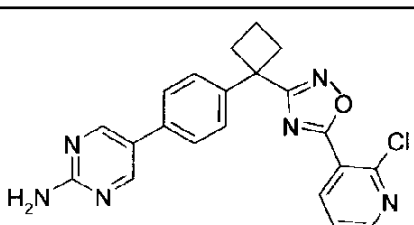
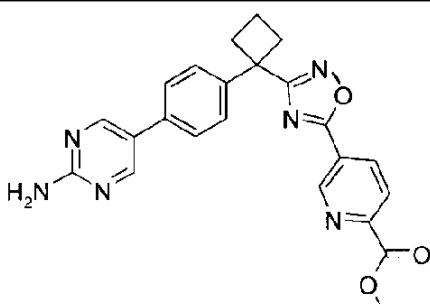
160		5-{4-[1-(5-ピリダジン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
161		5-(4-{1-[5-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
162		5-(4-{1-[5-(2-エチル-5-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
163		5-(4-{1-[5-(3-メチル-イソオキサゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
164		5-(4-{1-[5-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
165		5-(4-{1-[5-(2-メチル-ピリミジン-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

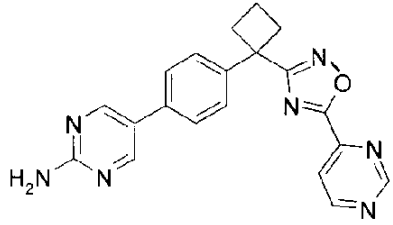
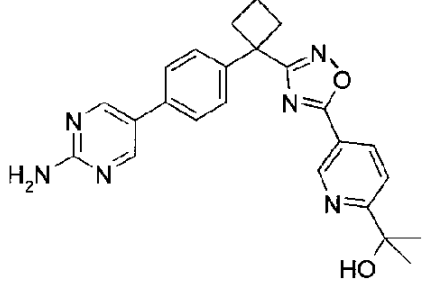
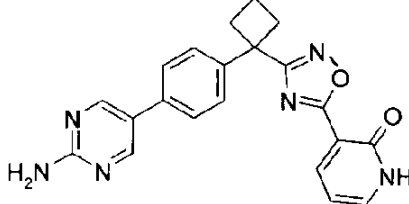
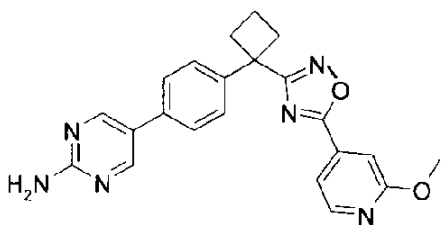
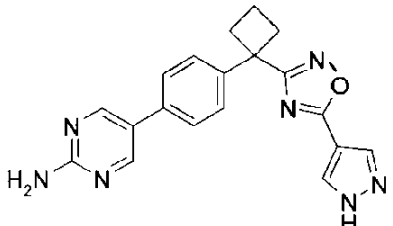
【 0 0 5 2 】

166		5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
167		5-(4-[1-[5-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
168		5-(4-[1-[5-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
169		5-(4-[1-[5-(2-クロロ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
170		5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル

10

20

30

171		5-[4-[1-(5-ピリミジン-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
172		2-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリミジン-2-イル]-プロパン-2-オール
173		3-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン
174		5-(4-[1-[5-(2-メトキシ-ピリジン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
175		5-(4-[1-[5-(1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

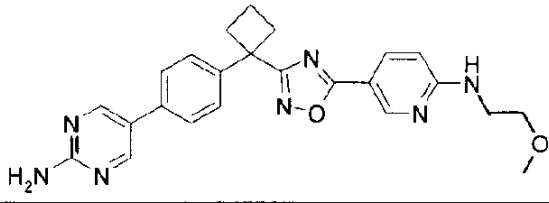
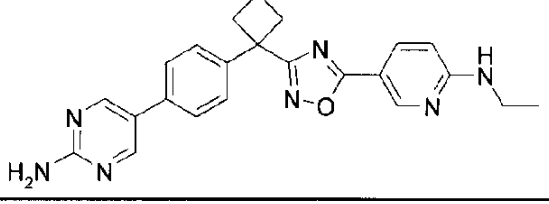
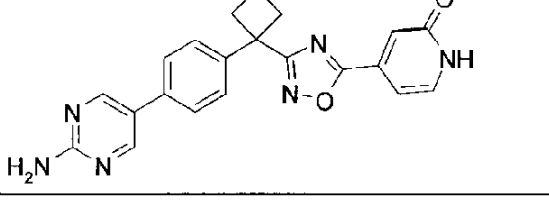
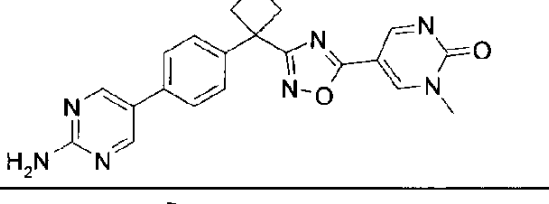
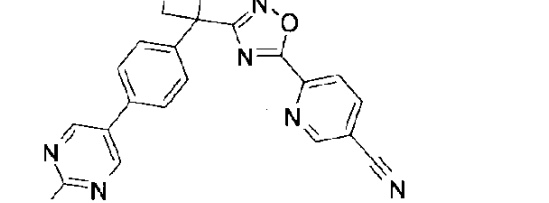
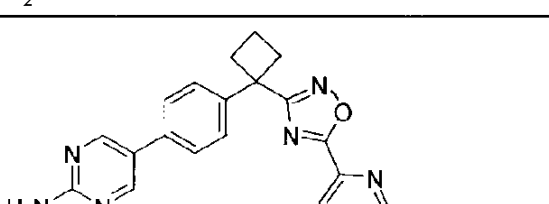
30

176		5-(4-{1-[5-(3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
177		3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸アミド
178		N-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-メチル-ニコチンアミド
179		5-(4-{1-[5-(2-モルホリン-4-イル-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
180		2-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-エタノール
181		2-{[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピリジン-2-イル]-メチル-アミノ}-エタノール

10

20

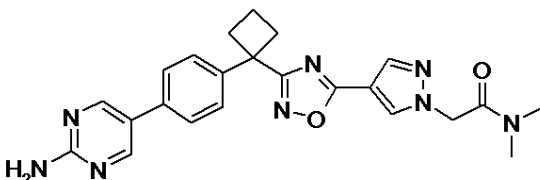
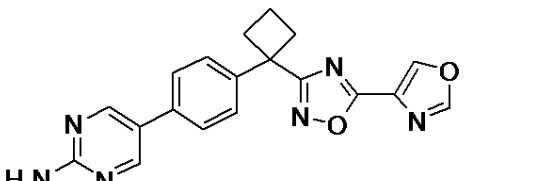
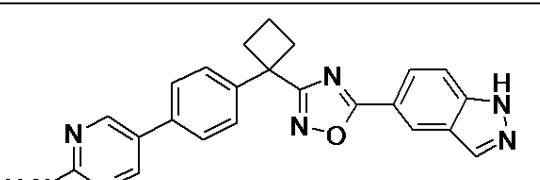
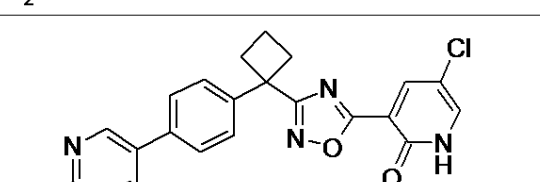
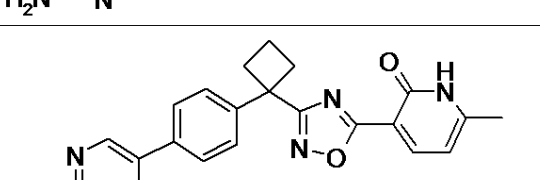
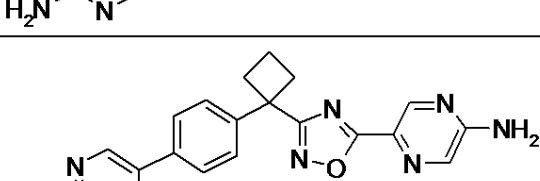
30

182		5-[4-(1-[5-[6-(2-メトキシ-エチルアミノ)-ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
183		5-(4-[1-[5-(6-エチルアミノ-ピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
184		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1H-ピリジン-2-オン
185		5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-1-メチル-1H-ピリミジン-2-オン
186		6-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ニコチノニトリル
187		5-(4-[1-[5-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

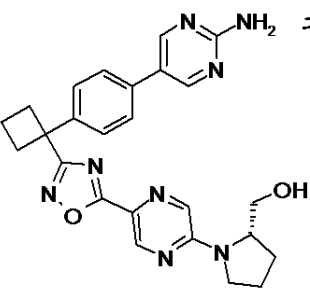
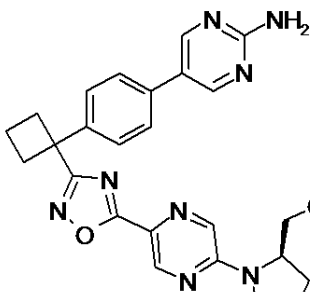
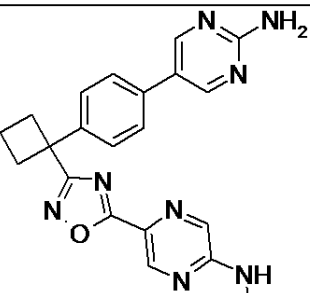
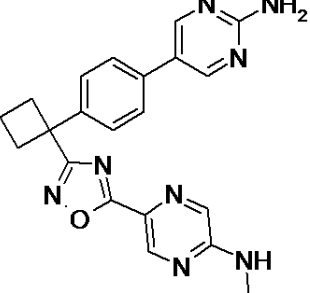
188		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド
189		5-{4-[1-(5-オキサゾール-4-イル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン
190		5-(4-{1-[5-(1H-インダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
191		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5-クロロ-1H-ピリジン-2-オン
192		3-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-6-メチル-1H-ピリジン-2-オン
193		5-(4-{1-[5-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

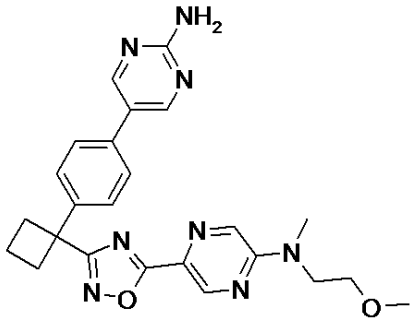
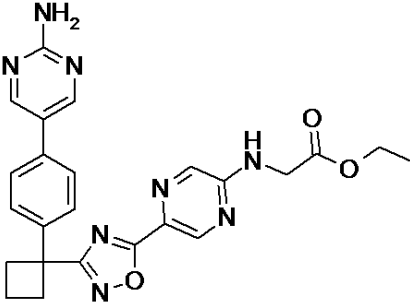
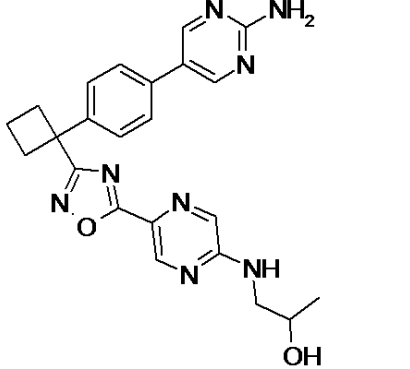
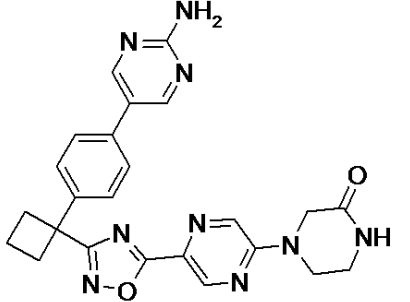
10

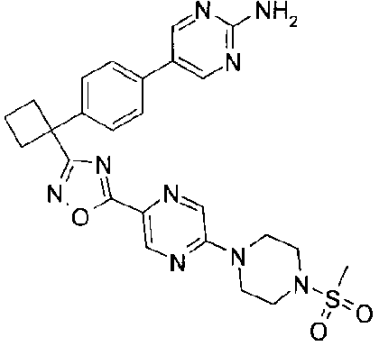
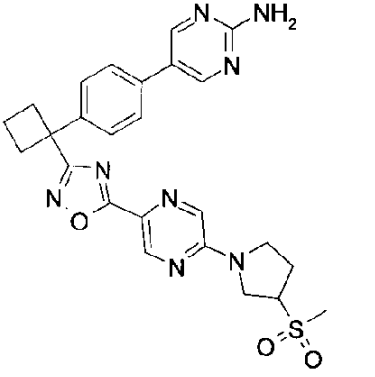
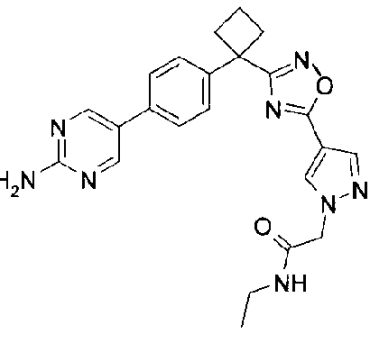
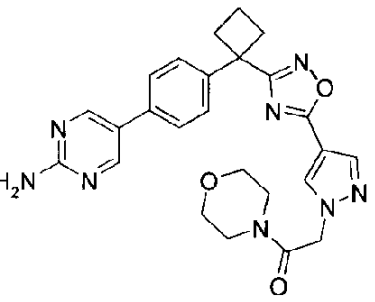
20

30



194	 <p>キラル</p>	{(S)-1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-ピロリジン-2-イル}-メタノール	
195	 <p>キラル</p>	{(R)-1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-ピロリジン-2-イル}-メタノール	10
196		5-(4-{1-[5-(5-メチルアミノ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン	20
197		5-(4-{1-[5-(5-イソプロピルアミノ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン	30

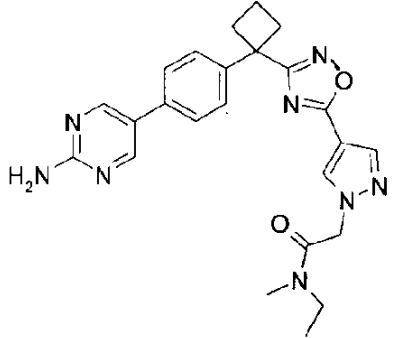
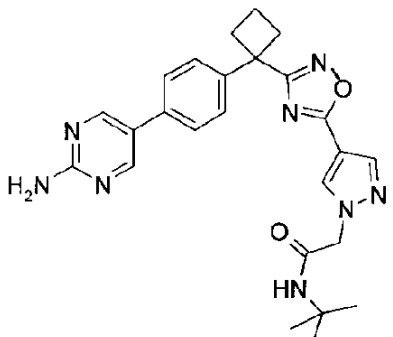
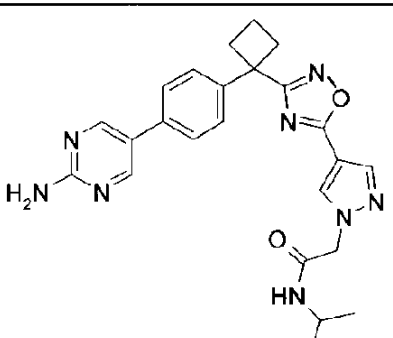
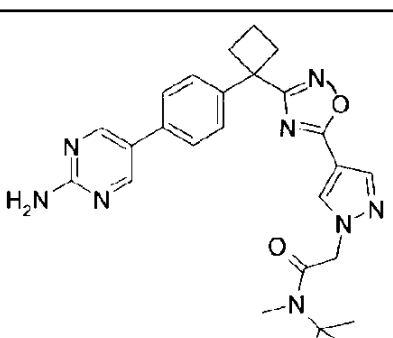
198		5-{4-[1-(5-{5-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-ピラジン-2-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル}-ピリミジン-2-イルアミン	
199		[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-酢酸エチルエステル	10
200		1-[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イルアミノ]-プロパン-2-オール	20
201		5'-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,2'-ビピラジニル-3-オン	30

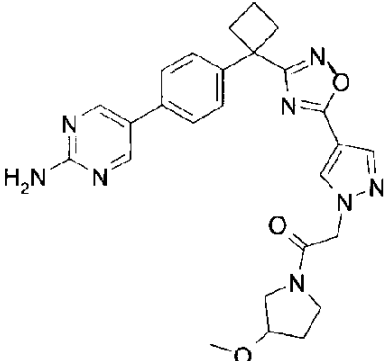
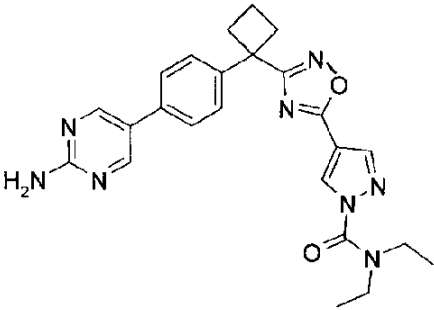
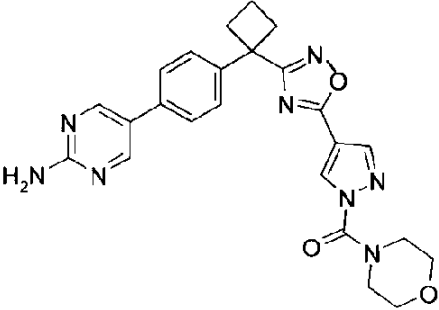
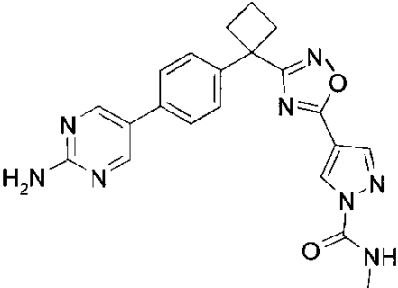
202		5-[4-{1-[5-(4-メタンスルホニル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-5'-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
203		5-[4-(1-[5-[5-(3-メタンスルホニル-ピロリジン-1-イル)-ピラジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
204		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-エチル-アセトアミド
205		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-モルホリン-4-イル-エタノン

10

20

30

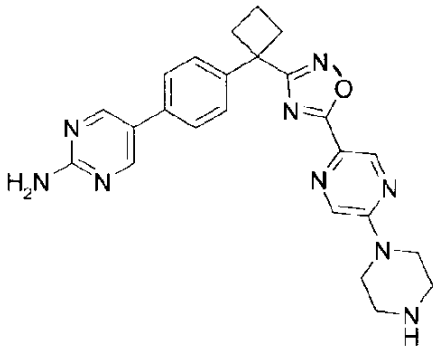
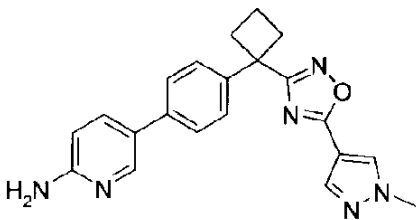
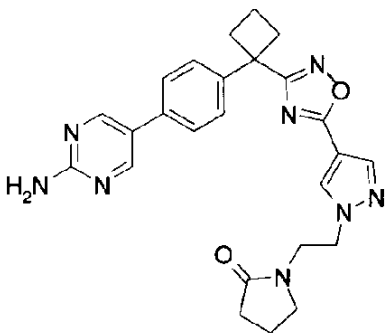
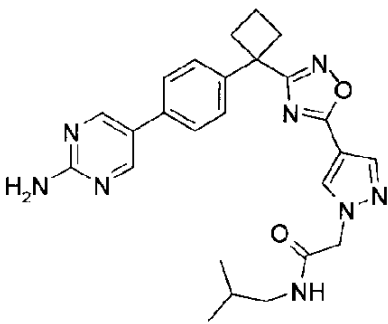
206		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-エチル-N-メチル-アセトアミド
207		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-tert-ブチル-アセトアミド
208		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-イソプロピル-アセトアミド
209		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-tert-ブチル-N-メチル-アセトアミド

210		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン
211		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-カルボン酸ジエチルアミド
212		[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン
213		4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-カルボン酸メチルアミド

10

20

30

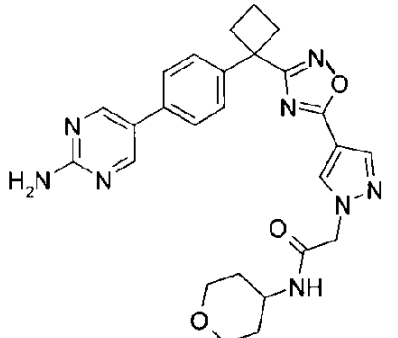
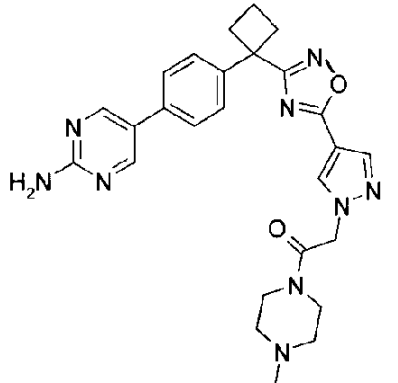
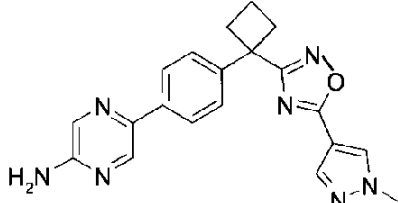
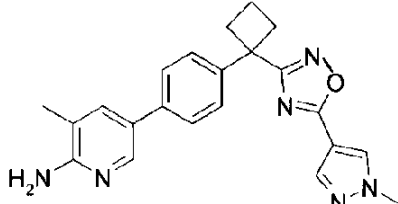
214		5-(4-[1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
215		5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン
216		1-[2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル]-ピロリジン-2-オン
217		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-イソブチル-アセトアミド

10

20

30

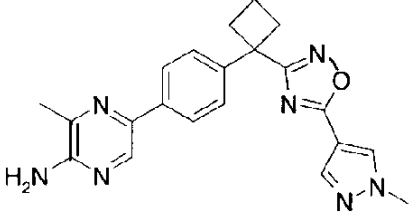
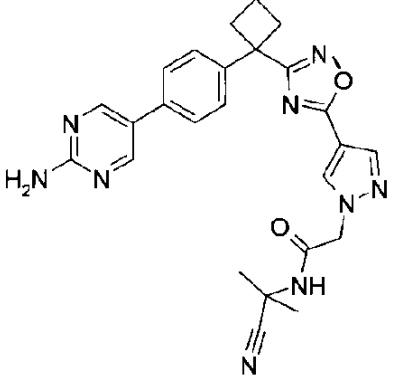
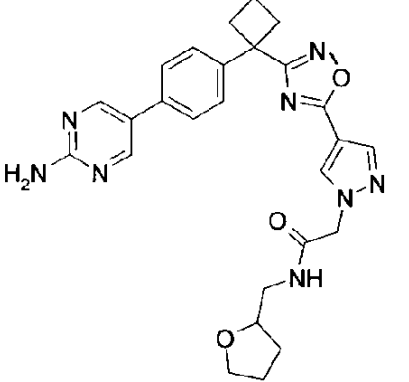
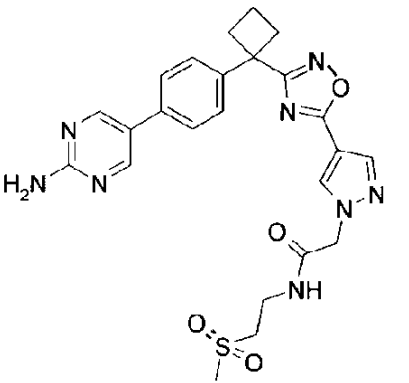
【 0 0 6 3 】

218		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセトアミド
219		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エタノン
220		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン
221		3-メチル-5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン

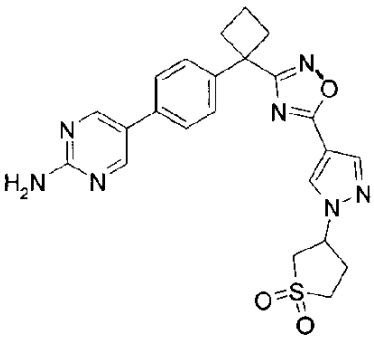
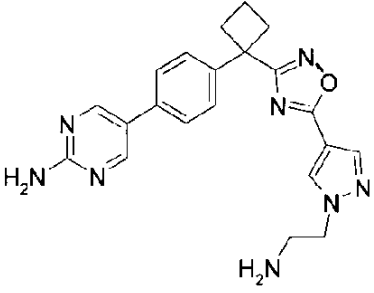
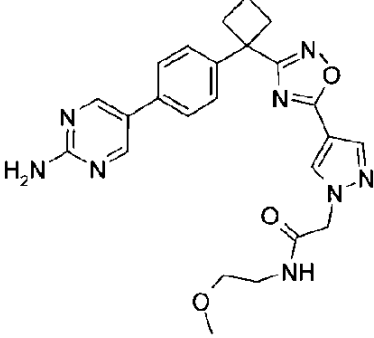
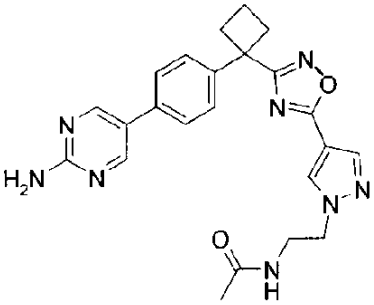
10

20

30

222		3-メチル-5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン
223		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル)-N-(シアノ-ジメチル-メチル)-アセトアミド
224		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル)-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アセトアミド
225		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル)-N-(2-メタンスルホニル-エチル)-アセトアミド

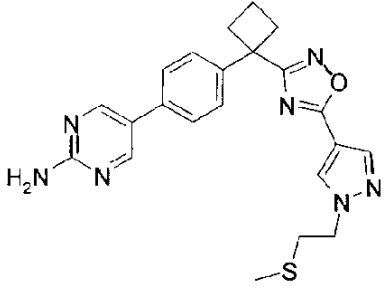
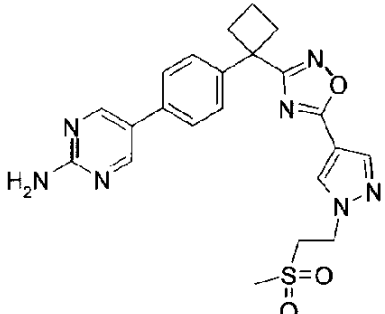
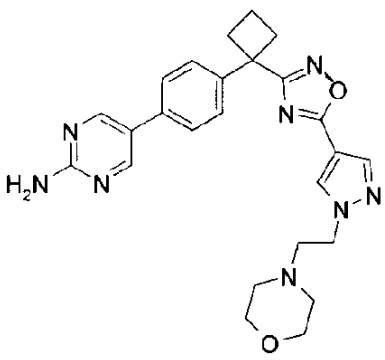
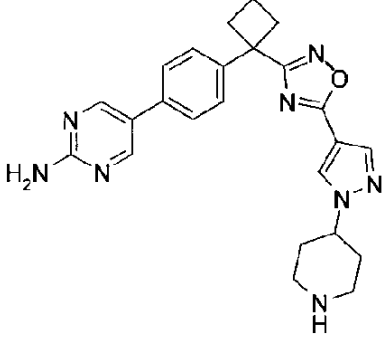


226		5-[4-(1-[5-[1-(1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-1λ6-チオフェン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
227		5-[4-(1-[5-[1-(2-アミノ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
228		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-エチル)-アセトアミド
229		N-[2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル]-アセトアミド

10

20

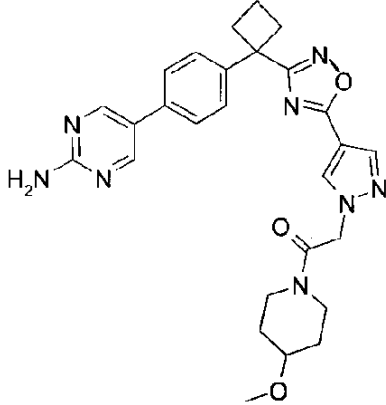
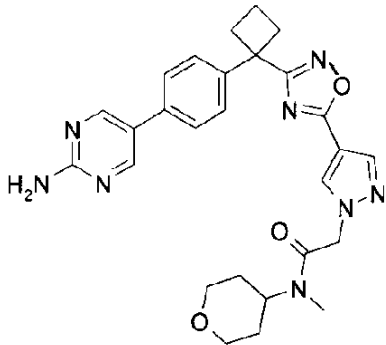
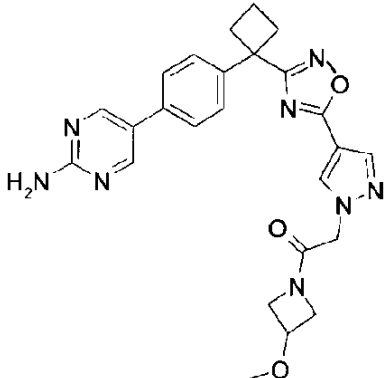
30

230		5-[4-(1-[5-[1-(2-メチルスルホ フェニル-エチル)-1H-ピラゾール- 4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾー ル-3-イル]-シクロブチル)-フェ ニル]-ピリミジン-2-イルアミン
231		5-[4-(1-[5-[1-(2-メタンスルホ ニル-エチル)-1H-ピラゾール-4- イル]-[1,2,4]オキサジアゾー ル-3-イル]-シクロブチル)-フェ ニル]-ピリミジン-2-イルアミン
232		5-[4-(1-[5-[1-(2-モルホリン- 4-イル-エチル)-1H-ピラゾール- 4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾー ル-3-イル]-シクロブチル)-フェ ニル]-ピリミジン-2-イルアミン
233		5-(4-{1-[5-(1-ピペリジン-4-イ ル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2 ,4]オキサジアゾール-3-イル]- シクロブチル}-フェニル)-ピリ ミジン-2-イルアミン

10

20

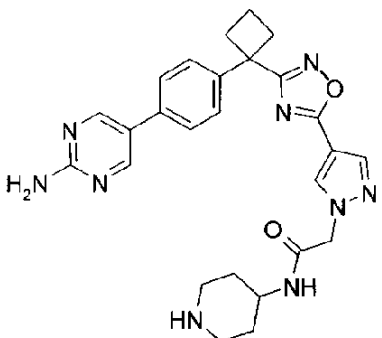
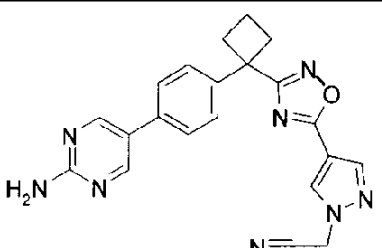
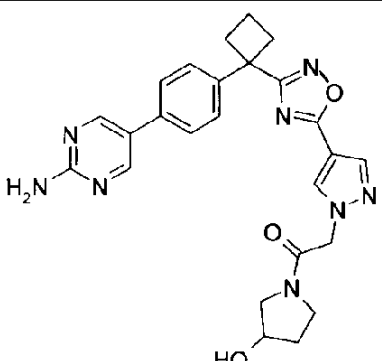
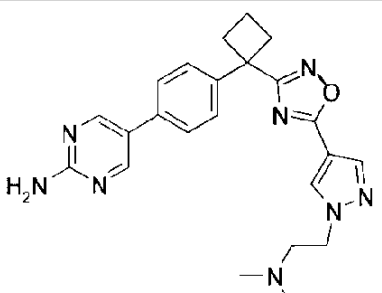
30

234		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イル)-エタノン
235		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセトアミド
236		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(3-メトキシ-アゼチジン-1-イル)-エタノン

10

20

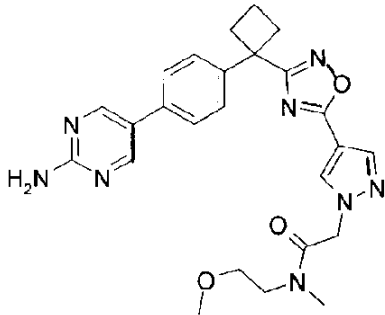
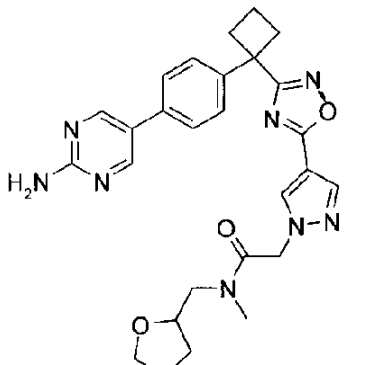
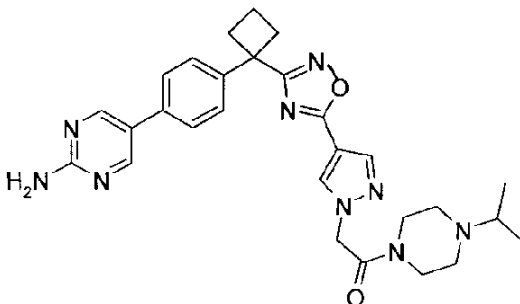
30

237		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-ピペリジン-4-イル-アセトアミド
238		[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトニトリル
239		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン
240		5-[4-(1-{5-[1-(2-ジメチルアミノ-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

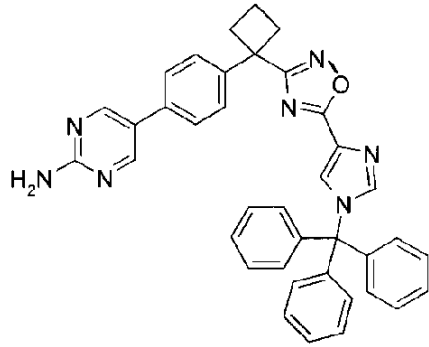
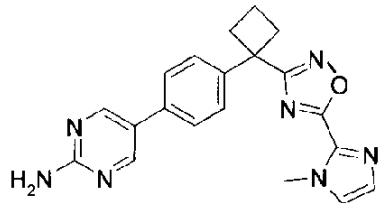
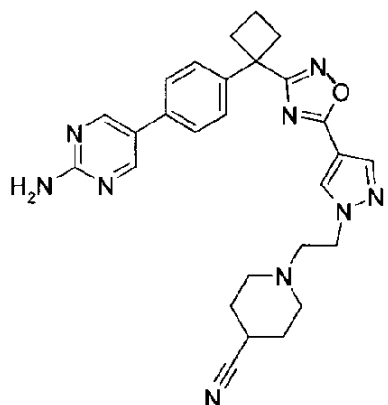
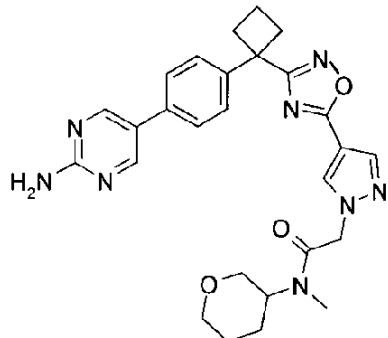
20

30

241		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-(2-メトキシ-エチル)-N-メチル-アセトアミド
242		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-メチル-N-(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アセトアミド
243		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-(4-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-エタノン

10

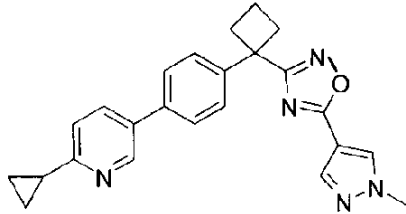
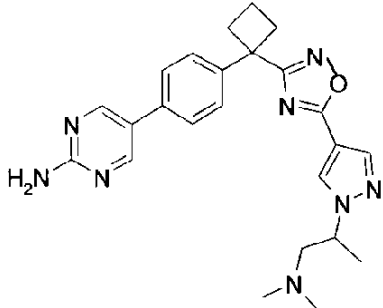
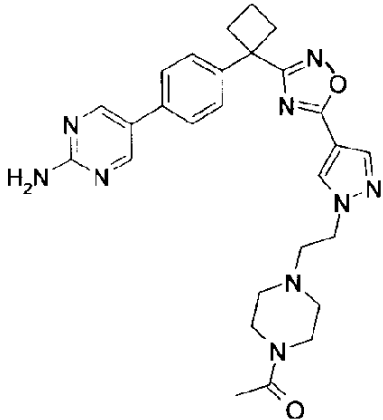
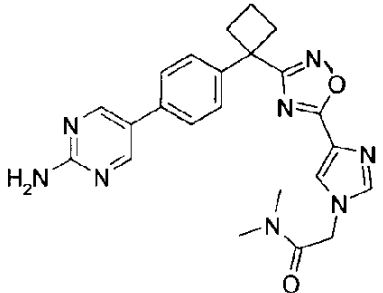
20

244		5-(4-{1-[5-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
245		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
246		1-[2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル})-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル)-ピペリジン-4-カルボニトリル
247		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル})-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-3-イル)-アセトアミド

10

20

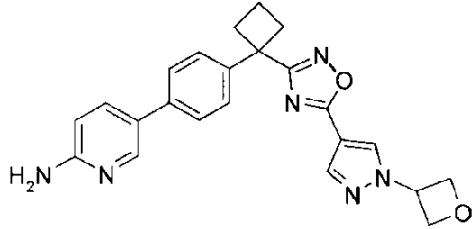
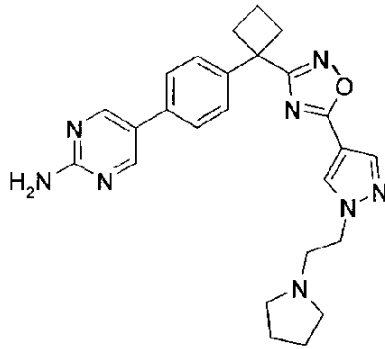
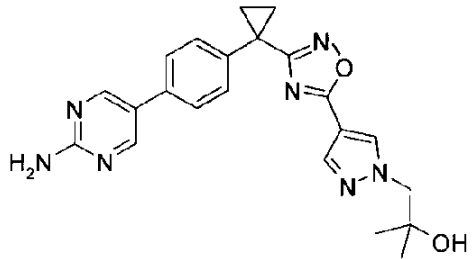
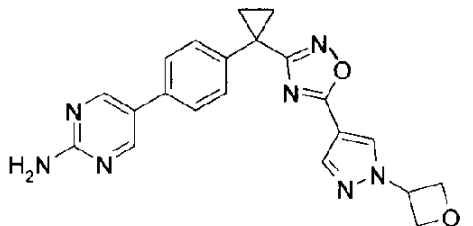
30

248		2-シクロプロピル-5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリジン
249		5-[4-(1-{5-[1-(2-ジメチルアミノ-1-メチル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
250		1-(4-[2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-エチル)-ピペラジン-1-イル)-エタノン
251		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド

10

20

30

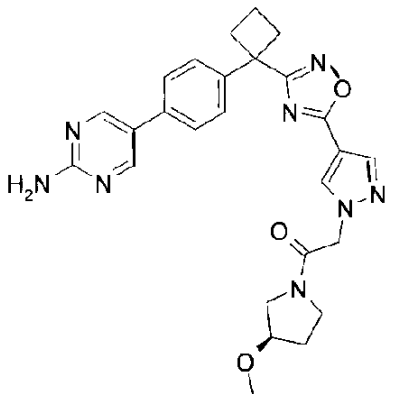
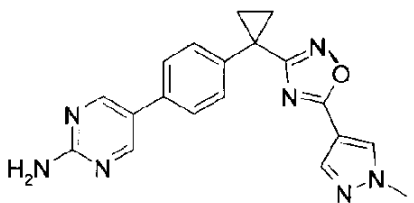
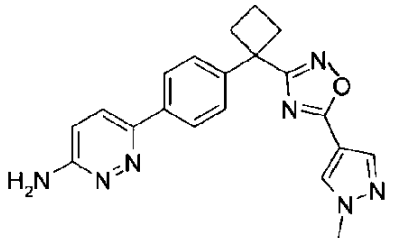
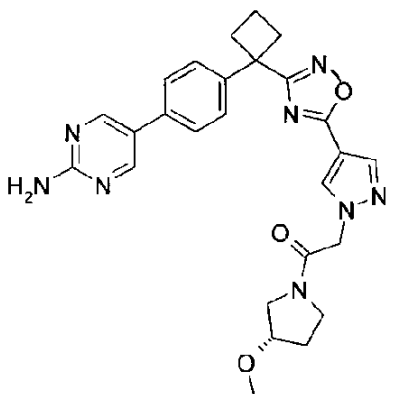
252		5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン
253		5-[4-(1-{5-[1-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
254		1-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロプロピル}-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
255		5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロプロピル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

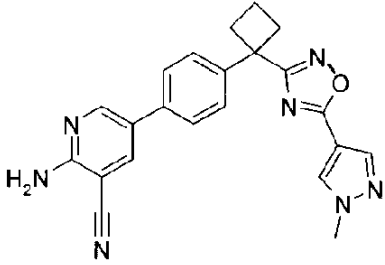
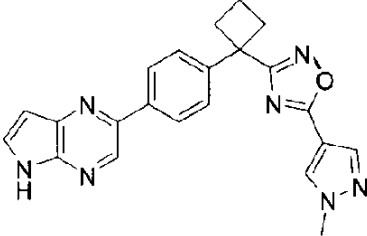
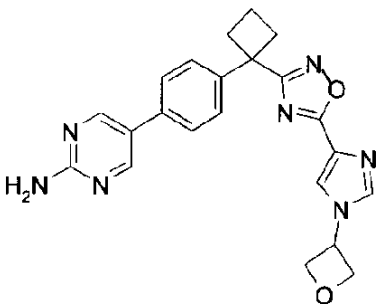
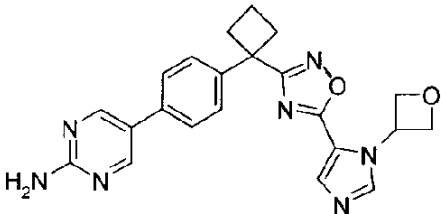
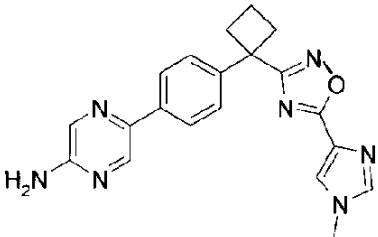


256		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-((R)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン
257		5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロプロピル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
258		6-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリダジン-3-イルアミン
259		2-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-1-((S)-3-メトキシ-ピロリジン-1-イル)-エタノン

10

20

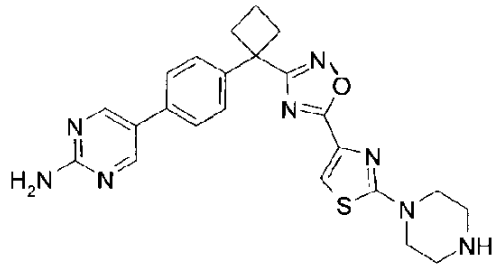
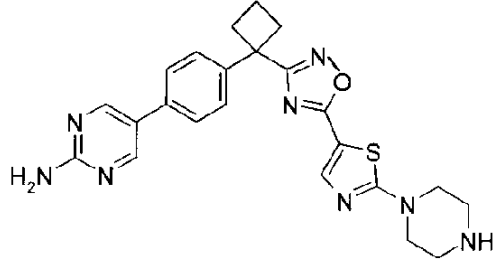
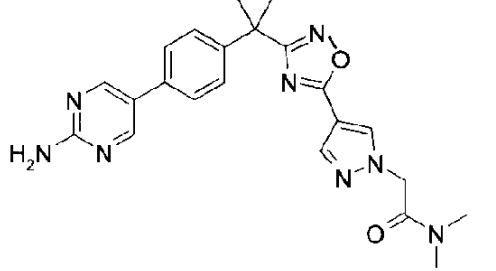
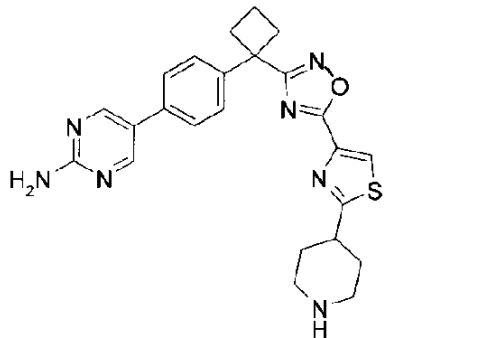
30

260		
261		2-アミノ-5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ニコチノニトリル
262		2-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン
263		5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
264		5-(4-{1-[5-(3-オキセタン-3-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
265		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン

10

20

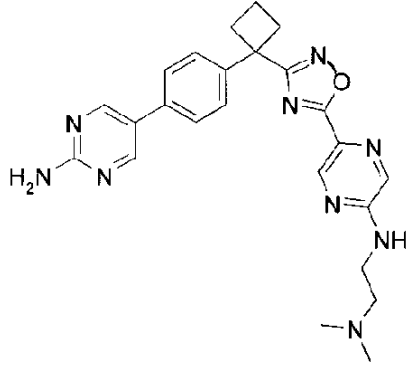
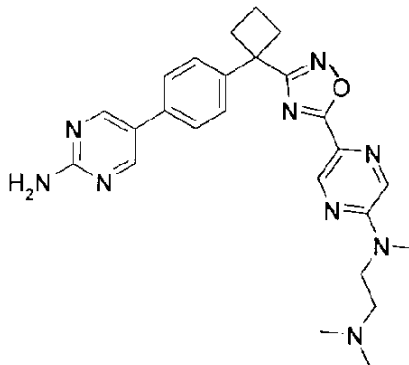
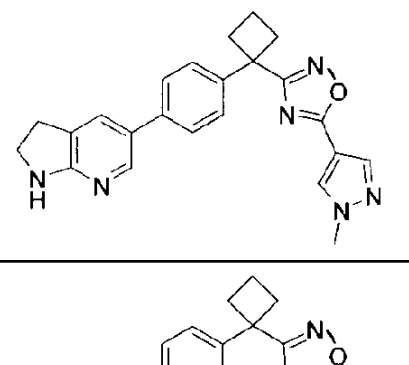
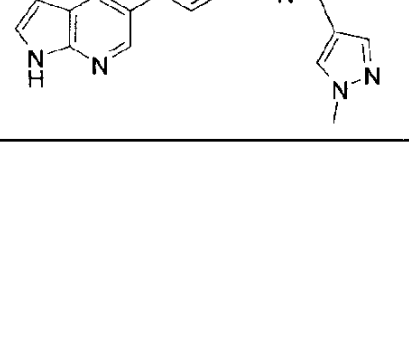
30

266		5-(4-{1-[5-(2-ピペラジン-1-イル-チアゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
267		5-(4-{1-[5-(2-ピペラジン-1-イル-チアゾール-5-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
268		2-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロプロピル})-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド
269		5-(4-{1-[5-(2-ピペリジン-4-イル-チアゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

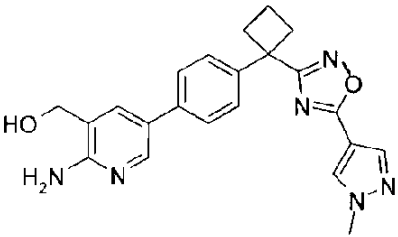
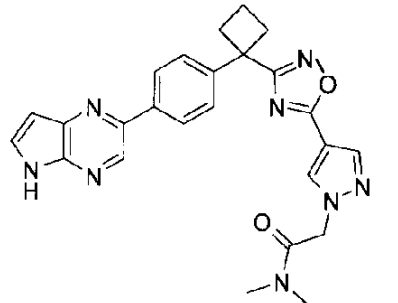
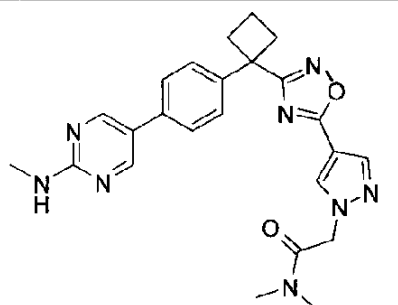
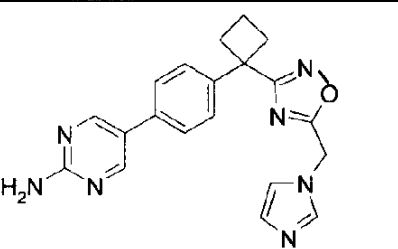
30

270		N-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-N',N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン
271		N-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラジン-2-イル]-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミン
272		5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン
273		5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン

10

20

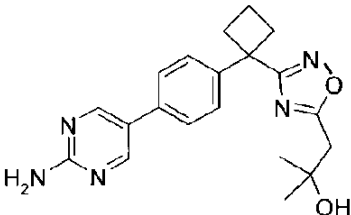
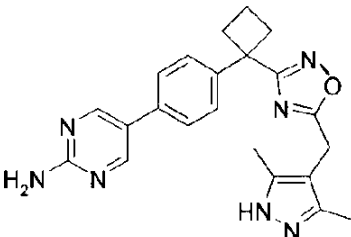
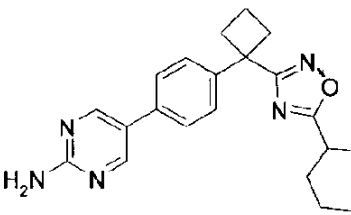
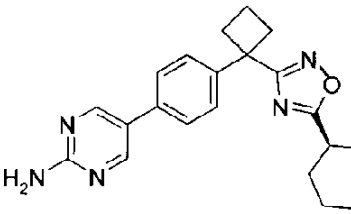
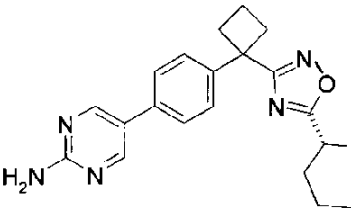
30

274		[2-アミノ-5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル)-フェニル]-ピリジン-3-イル]-メタノール
275		N,N-ジメチル-2-[4-(3-[1-[4-(5H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル)]-フェニル]-シクロブチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトアミド
276		N,N-ジメチル-2-[4-(3-[1-[4-(2-メチルアミノ-ピリミジン-5-イル)]-フェニル]-シクロブチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-アセトアミド
277		5-[4-[1-(5-イミダゾール-1-イルメチル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)]-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

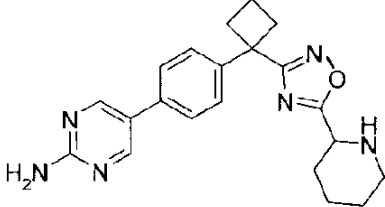
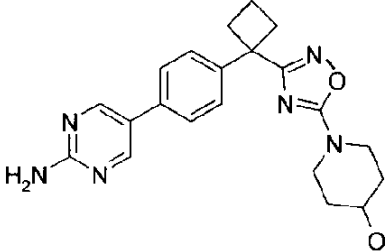
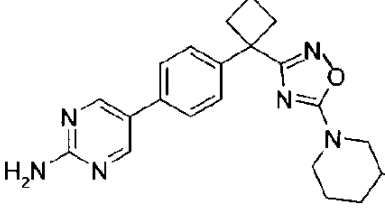
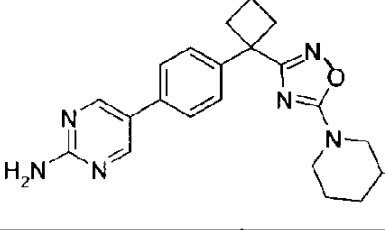
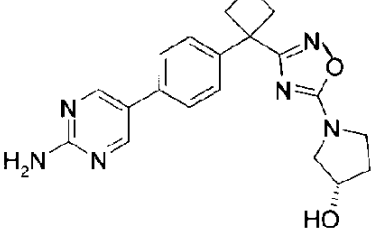
30

278		1-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-2-メチル-プロパン-2-オール
279		5-(4-[1-[5-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
280		5-(4-[1-[5-(1-メチル-ピペリジン-2-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
281		5-[4-[1-((S)-5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
282		5-[4-[1-((R)-5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

283		5-[4-[1-(5-ピペリジン-2-イル-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
284		1-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-オール
285		1-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-3-オール
286		[1-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-3-イル]-メタノール
287		(S)-1-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-3-オール

10

20

30

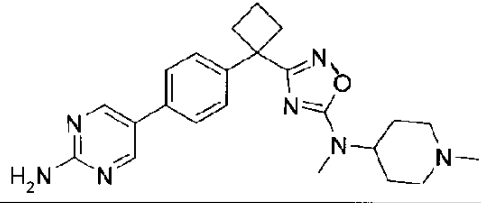
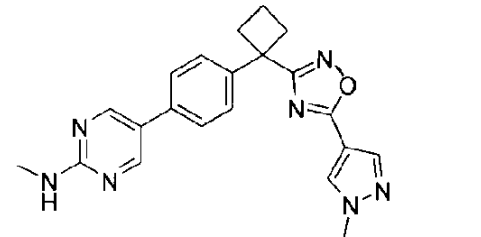
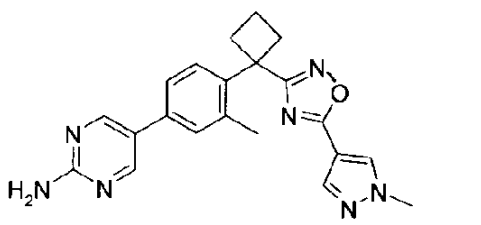
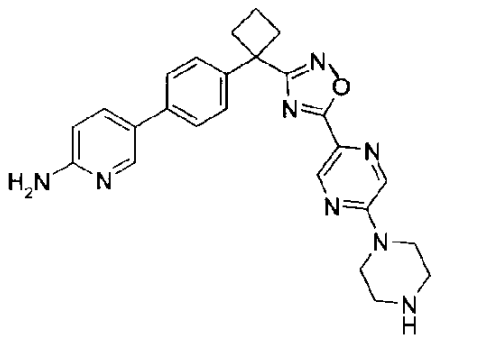
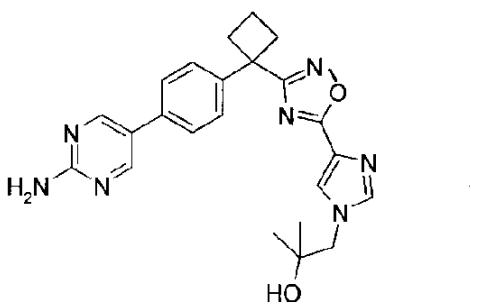
288		[(S)-1-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール
289		[(R)-1-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-2-イル]-メタノール
290		(R)-1-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-3-オール
291		1-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピペリジン-4-カルボニトリル
292		5-[4-(1-{5-[メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメチル)-アミノ]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル}-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン

10

20

30

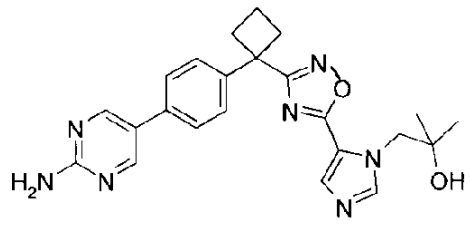
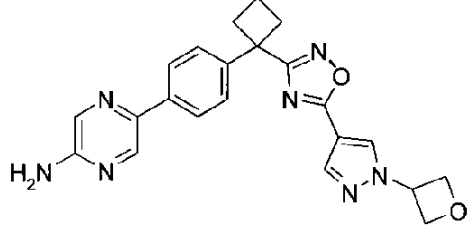
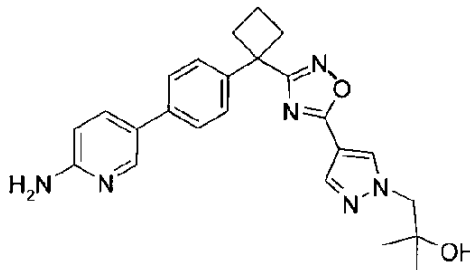
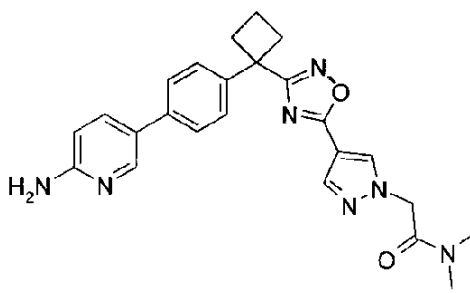


293		5-[4-(1-[5-[メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミノ]-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル)-フェニル]-ピリミジン-2-イルアミン
294		メチル-[5-(4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イル]-アミン
295		5-(3-メチル-4-[1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
296		5-(4-[1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ビピラジニル-5'-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
297		1-[4-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール

10

20

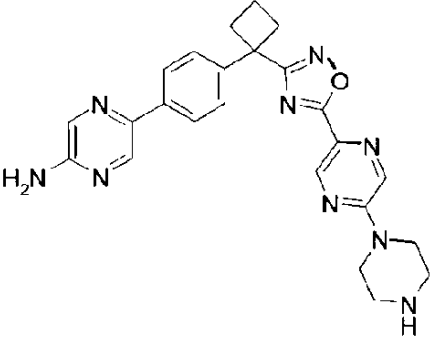
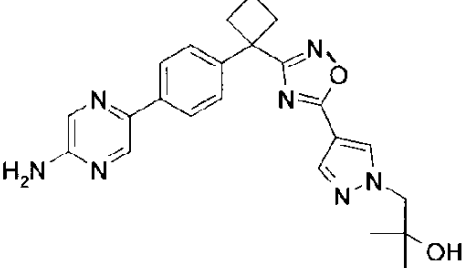
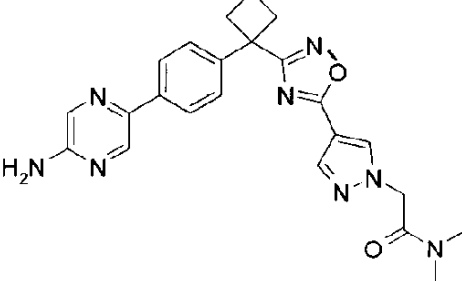
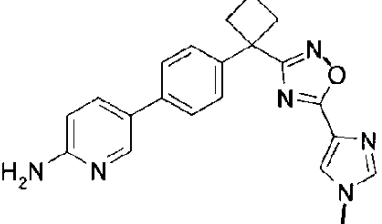
30

298		1-[5-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-イミダゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
299		5-(4-[1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン;トリフルオロ-酢酸を有する化合物
300		1-[4-(3-[1-[4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
301		2-[4-(3-[1-[4-(6-アミノ-ピリジン-3-イル)-フェニル]-シクロブチル]-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド

10

20

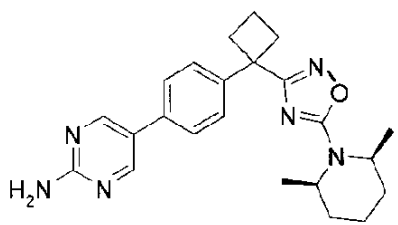
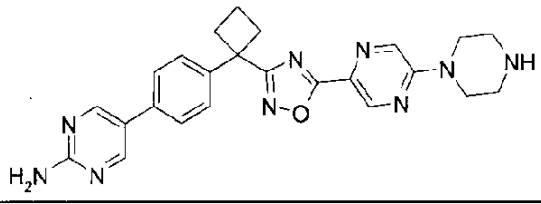
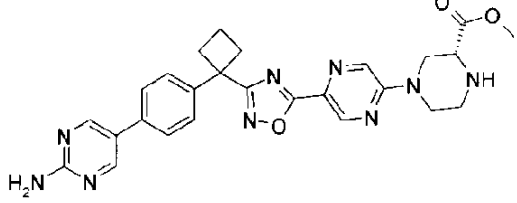
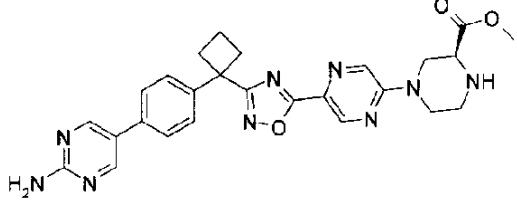
30

302		5-(4-{1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン
303		1-[4-(3-{1-[4-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-2-メチル-プロパン-2-オール
304		2-[4-(3-{1-[4-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピラゾール-1-イル]-N,N-ジメチル-アセトアミド
305		5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン

10

20

30

306		5-(4-[1-[5-(cis-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
307		5-(4-[1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-5'-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-シクロブチル]-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン
308		(R)-5'-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-3-カルボン酸メチルエステル
309		(S)-5'-(3-[1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-1,2'-ビピラジニル-3-カルボン酸メチルエステル

10

20

## 【 0 0 8 5 】

一実施形態において、本発明は、上の表 I に描かれた化合物のいずれかおよび薬学的に許容されるその塩に関する。

## 【 0 0 8 6 】

本発明の代表的な化合物は、表 I I に示されるように、生物学的特性の評価のセクションにおいて記載される、FLAP 結合アッセイおよびヒト全血LTB<sub>4</sub> 産生阻害アッセイにおいて活性を示す。

30

## 【 0 0 8 7 】

【表 2】

表II

例	FLAP SPA IC <sub>50</sub> (nM)	hWB LTB <sub>4</sub> IC <sub>50</sub> (nM)
1	8.4	330
2	2.2	100
3	5.6	350
4	4.6	720
5	2.4	>5000
6	1.1	150
7	2.4	50
8	8.5	400
9	7.0	2000
10	2.1	290
11	120	1300
12	8.3	470
13	170	>5000
14	57	>5000
15	20	440
16	3.3	>5000
17	2.1	180
18	2.9	300
19	11	1400
20	1.9	63
21	3.1	160
22	2.6	140
23	4.2	73
24	11	460
25	21	690
26	160	1600
27	340	>5000
28	4.3	320
29	6.9	190
30	6.5	230

10

20

30

【 0 0 8 8 】

31	3	1300
32	4.6	77
33	4.0	550
34	7.7	780
35	3.6	600
36	4.3	260
37	3.7	340
38	2.4	>5000
39	12	800
40	4.7	2100
41	8.1	930
42	8.4	690
43	3.2	230
44	3.1	75
45	7.9	950
46	7.5	1500
47	15	2400
48	2.5	430
49	3.7	660
50	4.4	490
51	7.0	1000
52	4.3	780
53	6.2	580
54	15	1200
55	13	1100
56	8.4	990
57	1.8	45
58	2.0	>5000
59	5.1	130
60	4.7	150
61	1.5	53
62	1.3	13
63	1.0	25
64	7.7	310
65	5.9	97

10

20

30

【 0 0 8 9 】

66	8.4	120
67	12	290
68	1.1	130
69	2.4	65
70	3.0	220
71	2.4	200
72	1.9	18
73	6.8	450
74	71	520
75	3.5	190
76	3.9	190
77	2.6	160
78	8.8	160
79	3.5	69
80	6.5	390
81	6.4	130
82	3.1	99
83	4.0	110
84	4.0	160
85	1.3	71
86	1.2	79
87	4.5	150
88	6.3	160
89	1.9	43
90	3.4	210
91	3.7	151
92	4.9	150
93	2.4	160
94	6.1	560
95	3.2	130
96	13	2700
97	2.9	92
98	2.3	110
99	2.0	150
100	2.1	170

10

20

30

【 0 0 9 0 】

101	3.3	250
102	2.5	180
103	1.3	63
104	1.3	99
105	1.9	78
106	2.7	130
107	1.4	98
108	1.3	110
109	1.3	98
110	0.92	110
111	1.2	32
112	1.4	760
113	1.6	100
114	2.6	290
115	3.3	140
116	1.8	150
117	2.6	140
118	21	1700
119	40	790
120	9.1	740
121	4.9	450
122	14	360
123	35	1500
124	3.5	>5000
125	5.0	>5000
126	5.7	>5000
127	3.2	120
128	6.7	180
129	3.9	140
130	1.5	75
131	3.9	88
132	2.8	69
133	4.3	72
134	5.8	120
135	10.4	190

10

20

30

【 0 0 9 1 】



136	1.5	66
137	7.7	170
138	2.8	38
139	2.6	95
140	4.4	68
141	0.9	43
142	1.1	40
143	2.2	250
144	1.4	470
145	78	>5000
146	27	840
147	33	1700
148	46	3300
149	15	>5000
150	180	>5000
151	210	>5000
152	3.5	210
153	2.5	270
154	1.7	810
155	2.8	400
156	13	>5000
157	4.1	690
158	5.7	360
159	6.0	340
160	6.2	240
161	6.6	860
162	6.4	1000
163	4.0	450
164	5.5	570
165	6.0	450
166	1.9	45
167	5.1	660
168	5.5	230
169	2.1	130

10

20

30

【 0 0 9 2 】

170	2.9	390
171	14	820
172	4.3	260
173	2.9	>5000
174	5.3	510
175	2.3	110
176	5.6	410
177	98	1300
178	61	>5000
179	12	1400
180	0.85	73
181	1.2	62
182	1.1	40
183	0.88	53
184	2.6	140
185	7.3	230
186	12	710
187	8.4	3400
188	6.2	81
189	8.1	310
190	1.2	27
191	2.6	>5000
192	1.7	>5000
193	1.6	45
194	3.0	85
195	2.9	140
196	2.1	24
197	1.5	48
198	2.0	57
199	1.0	42
200	1.5	67
201	2.3	400
202	2.6	70
203	1.9	130
204	4.5	75
205	5.8	120

10

20

30

【 0 0 9 3 】

40

206	4.3	38
207	2.7	40
208	2.8	52
209	1.0	27
210	4.6	110
211	3.0	89
212	2.2	22
213	0.85	110
214	4.0	150
215	2.1	26
216	1.3	59
217	3.4	81
218	1.2	160
219	3.1	140
220	0.7	16
221	1.9	47
222	2.2	44
223	1.8	460
224	2.8	64
225	0.89	>5000
226	1.2	45
227	2.6	240
228	3.3	160
229	6.0	410
230	1.3	64
231	2.3	61
232	1.8	26
233	9.8	700
234	3.5	82
235	1.7	67
236	5.6	230
237	2.0	>5000
238	1.0	37
239	6.2	2500
240	3.6	47

10

20

30

【 0 0 9 4 】

241	3.5	140
242	5.4	120
243	8.5	200
244	250	>5000
245	38	1700
246	8.1	79
247	8.2	88
248	730	>5000
249	7.8	69
250	8.6	220
251	36	2200
252	5.3	34
253	8.1	75
254	190	4700
255	150	1900
256	22	220
257	100	2200
258	73	610
259	16	210
260	76	2000
261	9.3	240
262	2.4	27
263	16	190
264	8.3	280
265	6.2	55
266	6.5	160
267	4.0	60
268	670	>5000
269	5.6	320
270	5.4	46
271	5.3	44
272	3.8	79
273	3.9	79
274	8.8	220
275	2.8	140

10

20

30

【 0 0 9 5 】

276	7.0	110
277	260	2800
278	78	1700
279	29	>5000
280	17	1400
281	62	1400
282	26	1100
283	60	1400
284	18	120
285	22	330
286	14	200
287	36	200
288	26	310
289	31	500
290	35	230
291	19	210
292	22	330
293	150	750
294	4.4	35
295	12	100
296	2.1	230
297	46	520
298	16	510
299	2.9	24
300	8.4	89
301	6.0	140
302	2.6	150
303	7.3	31
304	10	65
305	15	120
306	12	580
307	3.5	150
308	5.0	480
309	5.7	760

10

20

30

## 【 0 0 9 6 】

本発明は、また、活性物質として、本発明の1種または複数の化合物または薬学的に許容されるそれらの誘導体を含むし、通常の賦形剤および/または担体と組み合わされている

40

## 【 0 0 9 7 】

本発明の化合物は、また、それらの同位体標識体も包含する。本発明の組合せの活性剤の同位体標識体は、前記活性剤の1個または複数の原子が、自然界に通常見出される、前記原子の原子質量もしくは質量数とは異なる原子質量もしくは質量数を有する1個または複数の原子によって置き換えられているという事実以外は、前記活性剤と同じである。容易に購入でき、十分に確立された手法に従って本発明の組合せの活性剤に組み入れることができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン (phosphorous)、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{36}\text{Cl}$ が包含される。前記同位体および/または他

50

の原子の他の同位体の1つまたは複数を含む、本発明の組合せの活性剤、そのプロドラッグ、または薬学的に許容されるいずれの塩も、本発明の範囲内にあると考えられる。

【0098】

本発明は、ラセミ化合物およびラセミ混合物、単一のエナンチオマー、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして現れ得る、1つまたは複数の不斉炭素原子を含む上述のいずれの化合物の使用も包含する。異性体は、エナンチオマーおよびジアステレオマーであると定義されるものとする。これらの化合物のこのような全ての異性体は、本発明に明白に含まれる。それぞれの立体異性炭素 (stereogenic carbon) は、RもしくはS配置、またはこれらの配置の組合せとして存在し得る。

本発明の化合物のいくつかは、2つ以上の互変異性体として存在できる。本発明は、全てのこのような互変異性体を用いる方法を包含する。

【0099】

本明細書においてここに用いられる全ての用語は、特に断らなければ、当技術分野において知られているそれらの通常の意味において理解されているものとする。例えば、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」は、末端酸素を有するC<sub>1-6</sub>アルキル、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。全てのアルキル、アルケニル、およびアルキニル基は、構造的に可能であり、特に断らなければ、分岐状もしくは無分岐状であると理解されているものとする。他のより詳細な定義は、次の通りである。

用語「アルキル」は、分岐状および無分岐状の両方のアルキル基を表す。「アルカ、アルキ、アルク、アルケ、アルコ」もしくは「アルキル」の接頭辞を用いる任意の組合せ用語は、「アルキル」の上の定義に従う類似体を表すと理解されるべきである。例えば、「アルコキシ」、「アルキチオ (alkythio)」のような用語は、酸素もしくは硫黄原子を介して第2の基に連結されるアルキル基を表す。「アルカノイル」は、カルボニル基 (C=O) に連結したアルキル基を表す。

全てのアルキル基または炭素鎖において、1個または複数の炭素原子は、O、SまたはNのようなヘテロ原子によって置き換えられていてもよい。Nが置換されていなければ、その場合、それはNHであることが理解されるであろう。ヘテロ原子は、分岐状または無分岐状炭素鎖内の末端炭素原子または内部炭素原子のどちらにも取って代わり得ることもまた理解されるであろう。このような基は、ここで上に記載されたように、オキシのような基によって置換されて、これらに限らないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミドおよびチオキシのような定義に帰し得る。本明細書で用いられる場合、「窒素」および「硫黄」は、任意の酸化状態の窒素および硫黄、ならびに4級化された状態の任意の塩基性窒素を包含する。例えば、-S-C<sub>1-6</sub>アルキルラジカルは、特に断らなければ、-S(O)-C<sub>1-6</sub>アルキル、および-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>アルキルを包含すると理解されているものとする。

【0100】

C<sub>1-3</sub>ヒドロキシという用語は、また、C<sub>1-3</sub>アルキルヒドロキシまたはC<sub>1-3</sub>アルキル-OHを意味する。

用語「C<sub>3-10</sub>炭素環」またはC<sub>3-10</sub>シクロアルキルは、非芳香族の3~10員の単環式の炭素環式ラジカル、または非芳香族の6~10員の縮合二環式、架橋二環式、もしくはスピロ環式の炭素環式ラジカルを表す。C<sub>3-10</sub>炭素環は、飽和または部分的に不飽和のいずれであってもよく、炭素環は、安定な構造が生成する、環の任意の原子によって結合されてもよい。3~10員の単環式の炭素環の非限定的例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、およびシクロヘキサノンを含む。6~10員の縮合二環式の炭素環式ラジカルは、非限定的例は、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、およびビシクロ[4.4.0]デカニル (デカヒドロナフタレニル) を包含する。6~10員の架橋二環式の炭素環式ラジカルは、非限定的例は、ビシクロ[2.2.2]ヘプタニル、[2.2.1]ヘプタニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、およびビシクロ[3.2.1]オクタニルを含む。6~10員のスピロ環式の炭

素環式ラジカル<sup>1</sup>の非限定的例は、これらに限らないが、スピロ[3, 3]ヘプタニル、スピロ[3, 4]オクタニル、およびスピロ[4, 4]ヘプタニルを包含する。

用語「C<sub>6-10</sub>アリール」または「アリール」は、6～10個の炭素環原子を含む芳香族炭化水素環を表す。C<sub>6-10</sub>アリールという用語は、単環式の環、および環の少なくとも1つが芳香族である二環式の環を包含する。C<sub>6-10</sub>アリールの非限定的例は、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルを包含する。

#### 【0101】

用語「5～11員の複素環」は、安定な非芳香族の4～8員の単環式の複素環式ラジカル、または安定な非芳香族の6～11員の縮合二環式、架橋二環式もしくはスピロ環式の複素環式ラジカルを表す。5～11員の複素環は、炭素原子と窒素、酸素および硫黄から選択される、1個または複数の、好ましくは1～4個のヘテロ原子とからなる。複素環は、飽和または部分的に不飽和のいずれであってもよい。非芳香族の4～8員の単環式の複素環式ラジカル<sup>1</sup>の非限定的例は、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1<sup>6</sup>-チオモルホリニル、モルホリニル、ペリジニル、ペラジニル、およびアゼピニルを包含する。非芳香族の6～11員の縮合二環式ラジカル<sup>1</sup>の非限定的例は、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロベンゾフラニル、およびオクタヒドロベンゾチオフエニルを包含する。非芳香族の6～11員の架橋二環式ラジカル<sup>1</sup>の非限定的例は、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、および3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルを包含する。非芳香族の6～11員のスピロ環式の複素環式ラジカル<sup>1</sup>の非限定的例は、7-アザ-スピロ[3, 3]ヘプタニル、7-スピロ[3, 4]オクタニル、および7-アザ-スピロ[3, 4]オクタニルを包含する。

#### 【0102】

用語「5～11員のヘテロアリール」は、芳香族の5～6員の単環式ヘテロアリール、または芳香族の7～11員の二環式（環の少なくとも1つは芳香族である）ヘテロアリール環を意味すると理解されているものとし、ここで、ヘテロアリール環は、1～4個のヘテロ原子、例えば、N、OおよびSを含有する。5～6員の単環式ヘテロアリール環<sup>1</sup>の非限定的例は、フラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、チエニル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、およびプリニルを包含する。7～11員のヘテロアリールの二環式ヘテロアリール環<sup>1</sup>の非限定的例は、ベンゾイミダゾリル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2, 3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、ピロロピリミジニル、ピロロピリダジニル、ピロロピラジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、インダゾリルおよびベンゾチアゾリルを包含する。上のヘテロアリール環のいずれも、部分的に水素化されていてもよいことが、さらに理解されるであろう。

#### 【0103】

C<sub>3-10</sub>炭素環式環、5～11員の複素環式環、二環式アリール環の非芳香族部分、および二環式ヘテロアリール環の非芳香族部分の各々における1～3個の炭素の環部分は、独立に、カルボニル、チオカルボニル、またはイミニル部分、すなわち、それぞれ、-C(=O)-、-C(=S)-、および-C(=NR<sup>8</sup>)-（式中、R<sup>8</sup>は、上で定義された通りである）により置き換えられていてもよいことが理解されるであろう。本明細書で用いられる場合、用語「ヘテロ原子」は、炭素以外の原子、例えば、O、N、およびSを意味すると理解されているものとする。

本明細書で用いられる場合、用語「ハロゲン」は、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素を

10

20

30

40

50

意味すると理解されているものとする。定義「ハロゲン化(された)」、「部分的または完全にハロゲン化された」;部分的または完全にフッ素化された;「1個または複数のハロゲン原子によって置換された」は、例えば、1個または複数の炭素原子での、モノ、ジまたはトリハロ誘導体を包含する。アルキルの場合、非限定的例は、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ などであり得る。

#### 【0104】

本明細書に記載の、アルキル、炭素環、複素環もしくはヘテロアリーの各々、またはこれらの類似体は、部分的または完全にハロゲン化されていてもよいと理解されているものとする。

本発明の化合物は、当業者によって判断されるように、「化学的に安定」であると考えられるものだけである。例えば、「ダングリング(dangling)原子価」、または「カルボアニオン」を有すると思われる化合物は、本明細書に開示の本発明の方法によって意図されていない化合物である。

10

#### 【0105】

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に許容される誘導体を包含する。「薬学的に許容される誘導体」は、任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、あるいは患者への投与で、本発明にとって有用な化合物、または薬理学的に活性な代謝産物もしくは薬理学的に活性なその残基をもたらすことができる(直接または間接に)任意の他の化合物を表す。薬理学的に活性な代謝産物は、酵素的または化学的に代謝されることが可能な、本発明の任意の化合物を意味すると理解されているものとする。これは、例えば、加水分解または酸化による本発明の誘導化合物を包含する。

20

薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機および有機の酸および塩基から誘導されるものを包含する。適切な酸の例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸を包含する。他の酸、例えば、シュウ酸は、それら自体は薬学的に許容されないが、本発明の化合物および薬学的に許容されるそれらの酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製に使用され得る。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム)、アンモニウムおよび $N-(C_1-C_4\text{アルキル})_4^+$ の塩を包含する。

30

さらに、本発明の範囲内であるのは、本発明の化合物のプロドラッグの使用である。プロドラッグは、簡単な化学的変換で、修飾されて、本発明の化合物を産生する化合物を包含する。簡単な化学的変換は、加水分解、酸化および還元を包含する。詳細には、プロドラッグが患者に投与された時、プロドラッグは、上に開示された化合物へ変換され得るので、望まれる薬理学的作用をもたらす。

式Iの化合物は、やはり本発明の一部を構成する、下に記載の一般的合成法を用いて製造され得る。

#### 【0106】

##### 一般的合成法

40

本発明は、また、式(I)の化合物の製造方法も提供する。全てのスキームにおいて、特に断らなければ、下の式における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、上で本明細書に記載の本発明の式(I)における $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ の意味を有するものとする。

最適な反応条件および反応時間は、用いられる特定の反応物に応じて変わり得る。特に断らなければ、溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者によって容易に選択され得る。具体的な手順は、合成例のセクションに記載される。通常、反応の進行は、望まれる場合、薄層クロマトグラフィー(TLC)またはLC-MSによってモニターされ得る、中間体および生成物は、シリカゲルでのクロマトグラフィーおよび/または再結晶によって精製され得る。

50

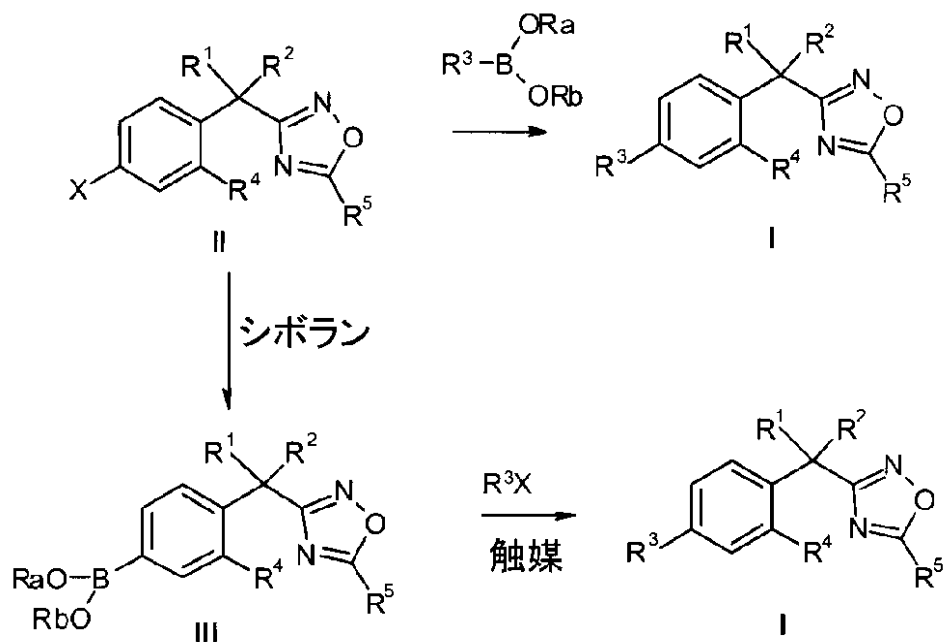


以下の例は、例示であり、当業者によって理解されるように、特定の試薬または条件は、過度の実験なしに、個々の化合物に必要とされるように変更され得る。下のスキームにおいて用いられる出発材料および中間体は、市販されているか、または当業者によって市販材料から容易に調製されるかのいずれかである。

【0107】

式(I)の化合物は、スキーム1に従って合成され得る。

【化5】



スキーム1

スキーム1に例示されているように、式IIの化合物と、上のスキームに示されているボロン酸または対応するボロン酸エステルとの反応は、適切な溶媒中で、適切な触媒の存在下に、式(I)の化合物を提供する。RaおよびRbは水素であるか、またはRaおよびRbは、それらが結合している酸素原子と一緒に、5～6員の環(2～4個のメチル基で置換されていてもよい)を形成している。

代わりに、式IIの化合物とジボランとの反応は、標準的な反応条件下に、式IIIの化合物を提供する。式IIIの中間体と、ハロゲン化物またはトリフラート( $\text{R}^3\text{X}$ )とのカップリングは、適切な溶媒中で、適切な触媒の存在下に、式(I)の化合物を提供する。Xは、クロロ、ブロモ、トリフラート、またはヨードである。

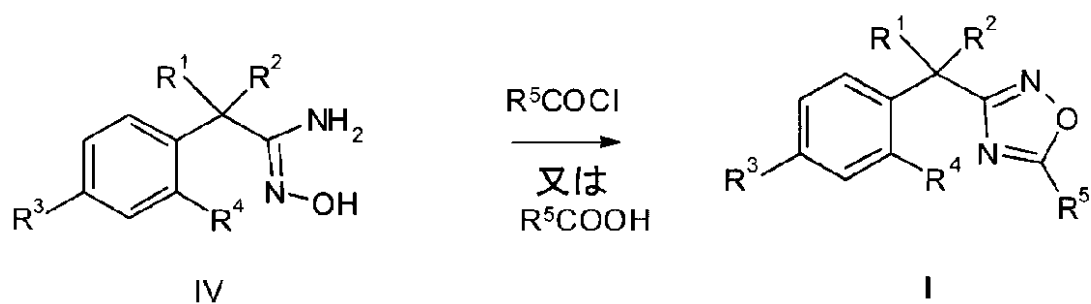
【0108】

式(I)の化合物は、また、式(II)の化合物と、式 $\text{R}^3\text{X}$ (Xはハロゲン原子である)のハロゲン化物とを、適切な溶媒中で、適切なパラジウム触媒およびヘキサメチルスタンナンの存在下に、反応させることによって調製され得る。

【0109】

式(I)の化合物は、スキーム2に従って調製され得る。

## 【化6】



10

## スキーム2

スキーム2に例示されるように、式IVの化合物と酸クロリド( $R^5COCl$ )との反応は、適切な溶媒中で、適切な塩基の存在下に、式(I)の化合物を提供する。

## 【0110】

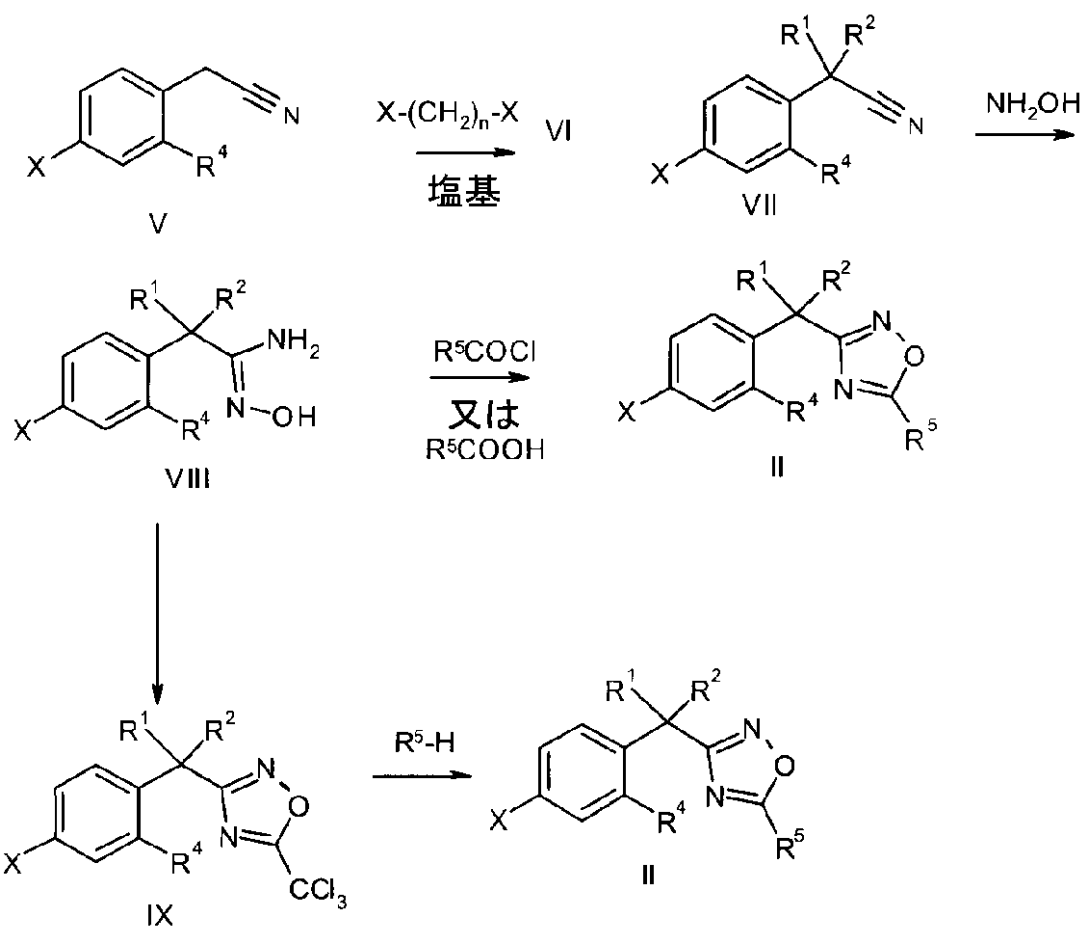
代わりに、式IVの化合物と酸( $R^5COOH$ )との反応は、適切な溶媒中で、カルボニルジイミダゾールまたは他の適切なアミドカップリング剤の存在下に、式(I)の化合物を提供する。

## 【0111】

式IIの中間体は、スキーム3に概略が示されるように合成され得る。

20

## 【化7】



30

40

## スキーム3

スキーム3に例示されるように、式Vのニトリルと、ジハロゲン化物VI(アルキル鎖の炭素原子の1つは、O、SまたはNにより置換されていてもよい)との反応は、適切な溶媒中で、水素化ナトリウムのような適切な塩基の存在下に、式VIIの置換ニトリルを

50

提供する。R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C<sub>3-8</sub>の炭素環式または複素環式の環を形成する。Xはクロロ、ブromo、またはヨードである。式V I Iの化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、標準的な反応条件下に、式V I I Iの化合物を提供する。式V I I Iの化合物と酸クロリド(R<sup>5</sup>COCl)との反応は、適切な溶媒中で、適切な塩基の存在下に、式I Iの化合物を提供する。代わりに、式V I I Iの化合物と酸(R<sup>5</sup>COOH)との反応は、適切な溶媒中で、カルボニルジイミダゾールまたは他の適切なアミドカップリング剤の存在下に、式I Iの化合物を提供する。

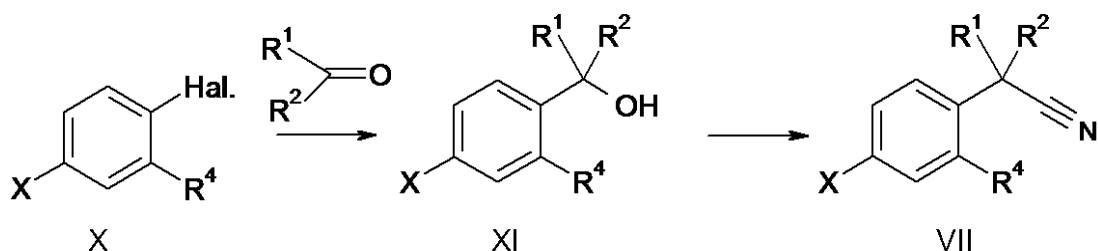
式V I I Iの中間体は、また、式I Xのトリクロロメチル中間体へ、標準的な手順によって変換され得る。中間体I XとR<sup>5</sup>Hとの反応は、R<sup>5</sup>Hが第1級または第2級アミノ基を含有する場合、適切な溶媒中で、式I Iの中間体を提供する。

10

#### 【0112】

式I Iの中間体は、また、スキーム4に示されるように合成され得る。

#### 【化8】



20

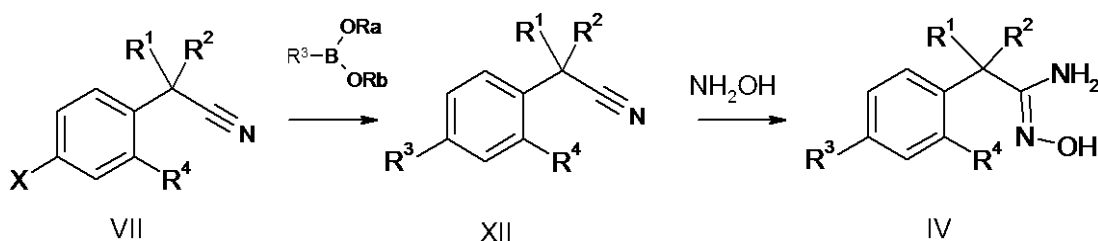
#### スキーム4

スキーム4に示されるように、X = Hの場合、式Xの化合物とカルボニル化合物との反応は、適切な溶媒中で、式X Iのヒドロキシ化合物を提供する。シアノ基への式X Iの化合物のヒドロキシ基の変換は、標準的な手順を用いると、式V I Iの化合物を提供する。式V I Iの化合物は、スキーム3に示される反応によって、式I Iの中間体に変換される。

#### 【0113】

式I Vの中間体は、スキーム5に従って合成され得る。

#### 【化9】



30

#### スキーム5

スキーム5において上で例示されるように、式V I Iのニトリルと上のスキーム示されるボロン酸または対応するボロン酸エステルとの反応は、適切な溶媒中で、適切な触媒の存在下に、式X I Iの化合物を提供する。RaおよびRbは水素であるか、またはRaおよびRbは、それらが結合している酸素原子と一緒に、5~6員の環(2~4個のメチル基で置換されていてもよい)を形成する。式X Iの化合物とヒドロキシルアミンとの反応は、標準的な反応条件下に、式I Vの化合物を提供する。

40

当技術分野において知られており、下の例において例示される方法による、式(I)の最初の生成物のさらなる修飾が、本発明のさらなる化合物を調製するために用いられ得る。

#### 【0114】

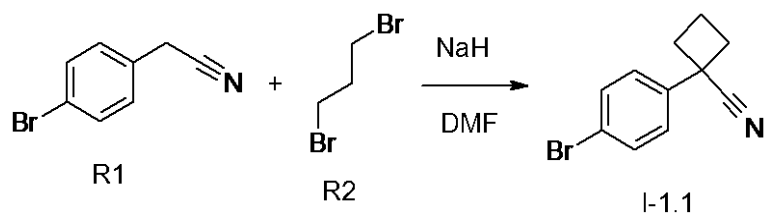
合成例

中間体の調製

ニトリル中間体

50

1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブタンカルボニトリル ( 中間体 I - 1 . 1 ) の  
合成  
【化 1 0】



R 1 ( 1 0 g、5 1 . 0 0 9 m m o l ) を D M F ( 5 0 m L ) に溶かし、0℃まで冷却する。NaH ( 4 . 4 5 1 g、1 0 2 m m o l、オイル中 5 5 % ) を、ゆっくりと加え、混合物を 3 0 分間攪拌する。これに、R 2 ( 2 0 . 5 9 3 g、1 0 2 m m o l ) を、ゆっくりと加え、0℃で 2 時間攪拌する。混合物を、冷却水で反応停止させ、Et<sub>2</sub>Oで抽出する。有機相を合わせ、塩水で洗い、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。精製を、シリカフラッシュカラムによって行い、表題の化合物 ( 1 0 g ) を液体として得る；m/z 236 / 238 [ M , M + 2 ]。

同じ様に、次の化合物は、適切な試薬から合成される。

中間体 I - 1 . 4 は、溶媒として THF / DMSO ( 1 : 1 ) を用い、半分の濃度で製造する。

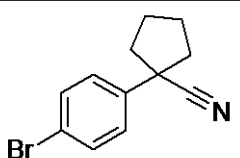
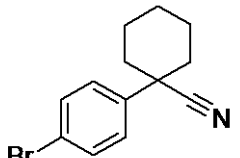
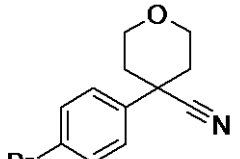
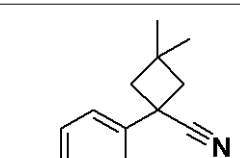
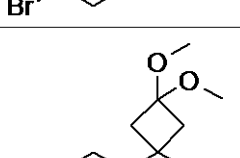
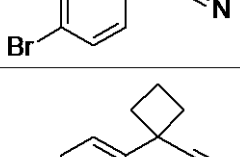
【 0 1 1 5】

10

20

【表 3】

表1:ニトリル中間体

中間体	構造	m/z
I-1.2		イオン化せず
I-1.3		イオン化せず
I-1.4		266.5/268.5
I-1.5		イオン化せず
I-1.6		296/298
I-1.7		イオン化せず

10

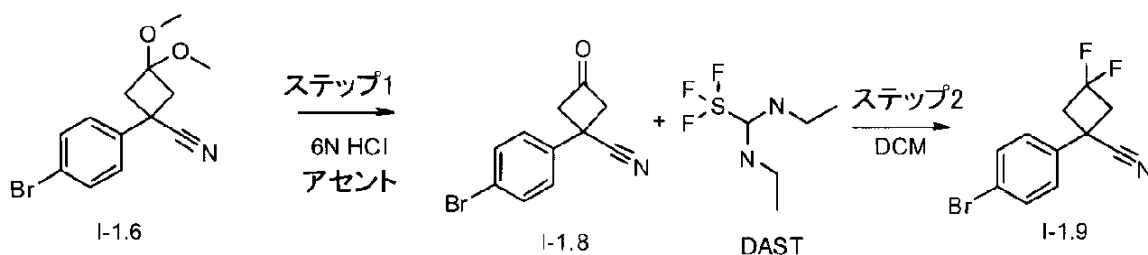
20

30

## 【 0 1 1 6 】

1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 , 3 - ジフルオロ - シクロブタンカルボニトリル ( 中間体 I - 1 . 9 ) の合成

## 【化 1 1】



40

ステップ 1 : 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - 3 - オキソ - シクロブタンカルボニトリル ( I - 1 . 8 ) の合成

I - 1 . 6 ( 0 . 6 g 、 2 . 1 2 7 m m o l ) をアセトン ( 5 m L ) に溶かし、 6 M の

50

HCl (3 mL) を加える。混合物を 90 で 5 時間加熱する。混合物を真空濃縮し、EtOAc / NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で希釈する。有機相を分離し、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0 ~ 20 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題の化合物 (0.426 g) をオイルとして得る。表題の化合物はイオン化しない。

【0117】

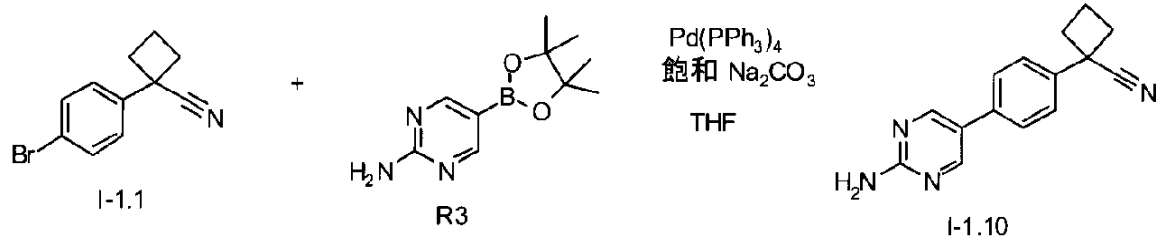
ステップ 2 : 1 - (4 - ブロモ - フェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - シクロブタンカルボニトリル (I - 1.9) の合成

I - 1.8 (0.426 g、1.699 mmol) を DCM (10 mL) に溶かし、-10 まで冷却する。DAST (0.6 mL、4.578 mmol) を加え、混合物を室温まで温め、一夜攪拌する。混合物を DCM で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液でゆっくりと反応停止させる。有機相を分離し、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0 ~ 15 % EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題の化合物 (0.385 g) をオイルとして得る。表題の化合物は、イオン化しない。

【0118】

1 - [4 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - シクロブタンカルボニトリル (中間体 I - 1.10) の合成

【化 12】



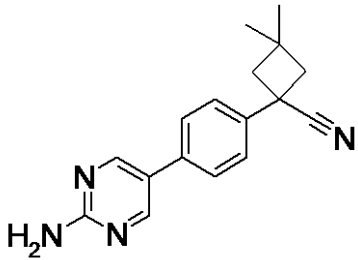
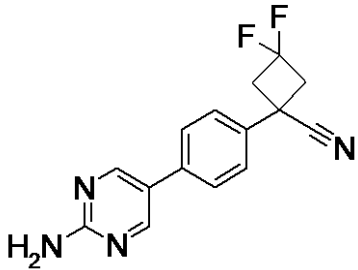
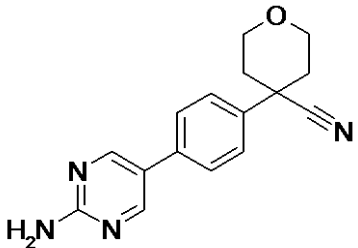
THF (100 mL) 中、I - 1.1 (10 g、42.353 mmol) および R3 (11.235 g、50.824 mmol) の懸濁液に、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4.894 g、4.235 mmol) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加える。混合物を一夜加熱還流する。反応物を真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0 ~ 3 % MeOH / DCM) によって精製して、表題の化合物 (10.2 g) を得る ; m / z 251 [M + H]。

同じ様に、次の化合物は、適切な試薬から合成される。

【0119】

## 【表 4】

表2:ニトリル中間体

中間体	構造	m/z
I-1.11		312.4
I-1.12		320.3
I-1.13		281.5

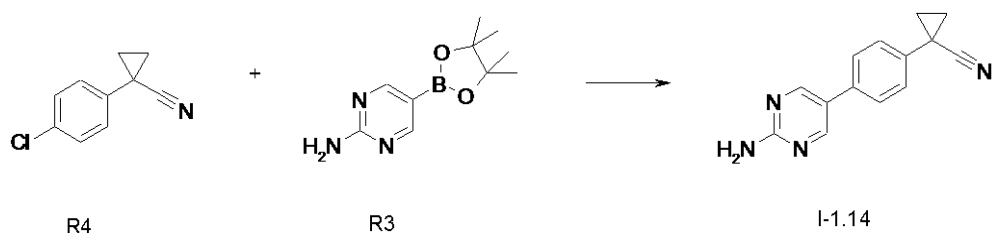
10

20

## 【 0 1 2 0 】

1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロプロパンカルボニトリルの合成

## 【化 1 3】



30

バイアルに、R 4 ( 5 0 0 m g 、 2 . 8 1 5 m m o l ) 、 R 3 ( 6 5 3 m g 、 2 . 9 5 6 m m o l ) 、  $K_3PO_4$  ( 9 4 5 m g 、 4 . 4 5 m m o l ) および  $Pd_2(dba)_3$  ( 1 2 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l ) を加える。3 回、バイアルを排気し、 $N_2$  を戻し充填する。バイアルに 1 , 4 - ジオキサン ( 1 0 m L 、  $N_2$  で脱気 ) を加え、その後、水 ( 3 . 4 m L ) を加える。バイアルを排気し、 $N_2$  でパージし、次いで、7 0 ° で 1 8 時間加熱する。この時間の後、反応混合物を濾過し、固体をメタノール ( Me OH ) 、ジクロロメタン ( DCM ) および酢酸エチル ( Et OAc ) で洗う。濾液を真空濃縮する。得られる混合物を水で希釈し、Et OAc で 2 回抽出する。有機物を合わせ、塩水で洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (  $SiO_2$  、 1 . 2 ~ 1 0 % Me OH / DCM ) によって精製して、表題の化合物 ( 6 0 4 m g ) を固体として得る ; m / z 2 3 7 . 1 [ M + 1 ] 。

40

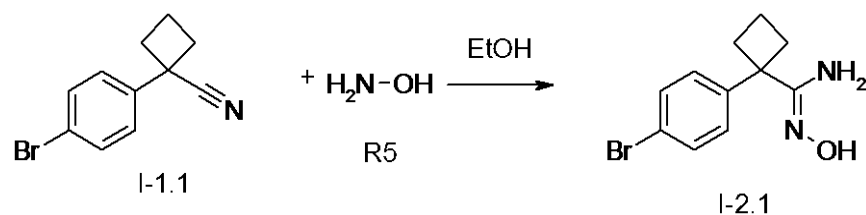
## 【 0 1 2 1 】

カルボキサミジン中間体

50

1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - N - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキサミジン ( 中間体 I - 2 . 1 ) の合成

【化 1 4】



I - 1 . 1 ( 1 0 g 、 4 2 . 3 5 3 m m o l ) 、 R 5 ( 2 0 0 m L 、 5 0 w t % 水溶液 ) 、 およびエタノール ( E t O H ) ( 2 0 0 m L ) を 、 8 0 ° で一夜加熱する。混合物を冷却し、水溶液になるまで真空濃縮し、これを D C M で抽出する。合わせた有機物を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 ( 1 0 . 6 8 g ) をオイルとして得る ;  $m/z$  269 / 271 [ M , M + 2 ] 。

【 0 1 2 2 】

同じ様に、次の化合物は、適切な試薬から合成される。

【表 5】

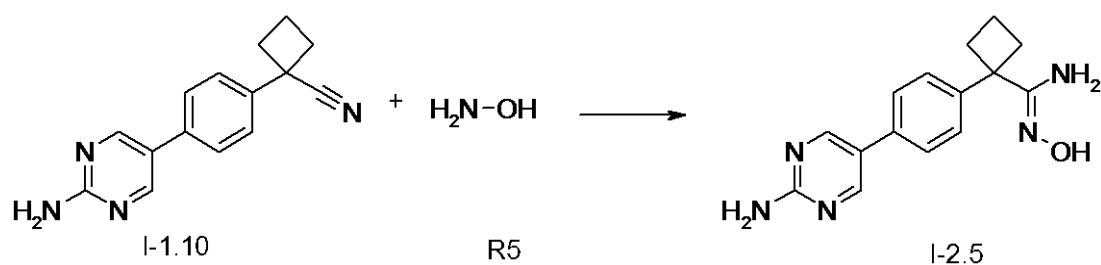
表3:カルボキサミジン中間体

中間体	構造	m/z
I-2.2		283/285
I-2.3		297/299
I-2.4		287/289

【 0 1 2 3 】

1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - N - ヒドロキシ - シクロブタンカルボキサミジン ( 中間体 I - 2 . 5 ) の合成

【化 1 5】



合成は、中間体 I - 2 . 1 について記載されたものと同じである ;  $m/z$  284 [ M + H ] 。

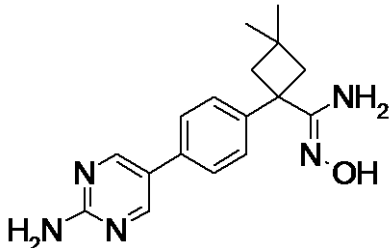
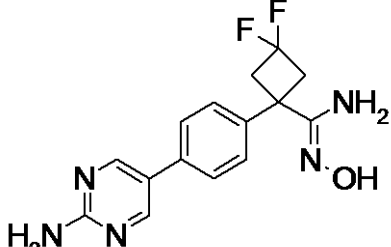
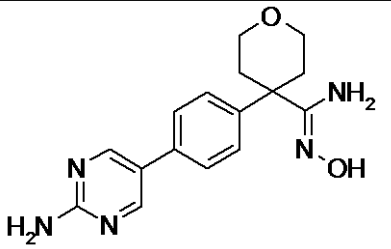
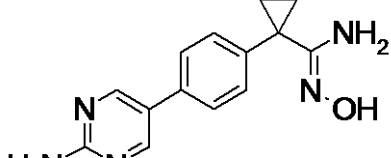
【 0 1 2 4 】

同じ様に、次の化合物は、適切な試薬から合成される。



【表 6】

表4:カルボキサミジン中間体

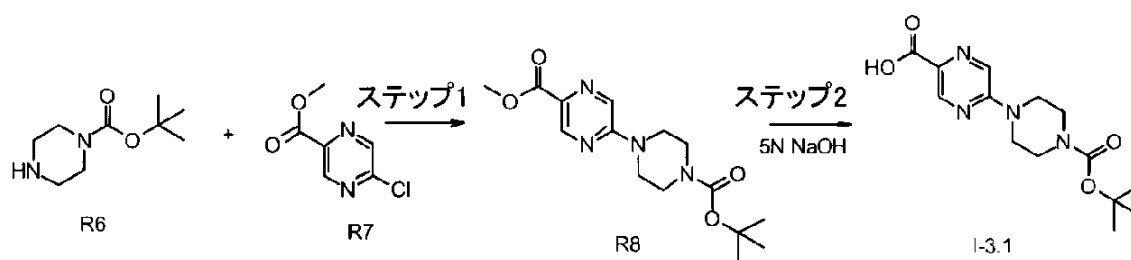
中間体	構造	m/z
I-2.6		312.36
I-2.7		320.3
I-2.8		データなし
I-2.9		270.16

## 【 0 1 2 5 】

カルボン酸中間体

2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - [ 1, 2' ] ピピラジニル - 4, 5' - ジカルボン酸  
4 - tert - ブチルエステル ( 中間体 I - 3.1 ) の合成

## 【化 1 6】



ステップ 1 : 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - [ 1, 2' ] ピピラジニル - 4, 5' -  
ジカルボン酸 4 - tert - ブチルエステル 5' - メチルエステル ( R 8 ) の合成

250 ml の R B フラスコに、60 mL の NMP 中の R 7 ( 2.8 g、16.11 mmol ) を入れる。R 6 ( 3.0 g、16.11 mmol ) を加え、その後、トリエチルアミン ( 2.7 ml、19.33 mmol ) を加える。反応物を窒素下に 60 まで温め、

10

20

30

40

50

一夜撹拌する。１８時間後に、反応物を室温まで冷却し、氷水に注ぎ、得られる固体 R 8 を、濾過によって分離し、さらなる精製なしに用いる（５．０ g）。

【 0 1 2 6 】

ステップ 2 : 2 , 3 , 5 , 6 - テトラヒドロ - [ 1 , 2 ' ] ピピラジニル - 4 , 5 ' - ジカルボン酸 4 - tert - ブチルエステルの合成

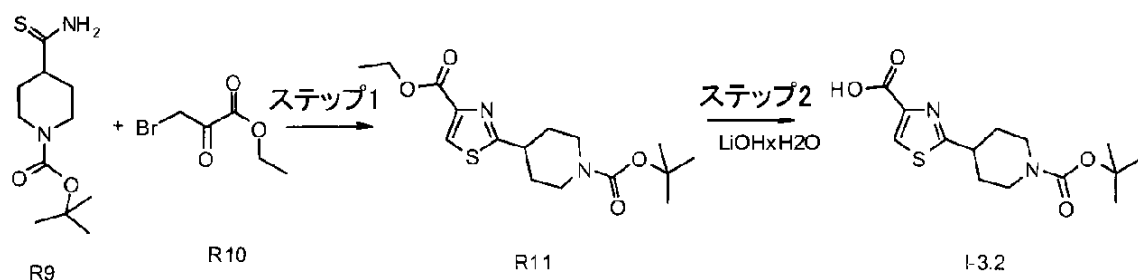
R 8 ( 5 . 0 g 、 1 5 . 5 1 m m o l ) を、室温で、エタノール ( 1 5 0 m l ) および 5 N の NaOH で処理する。混合物は、均一になり、その後、存続する沈殿が生成する。この時点で、水 ( 2 0 0 m l ) を加え、得られる固体の塊りを、スパチュラを用いて砕く。反応物を 4 時間撹拌し、水で処理する。酢酸 ( AcOH ) を用いて、混合物を酸性にし、生成物を DCM ( 2 x ) に抽出する。合わせた有機物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、濃縮して、表題の化合物 ( 4 . 3 g ) を得る。

10

【 0 1 2 7 】

4 - ( 4 - カルボキシ - チアゾル - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 中間体 I - 3 . 2 ) の合成

【 化 1 7 】



20

ステップ 1 : 4 - ( 4 - エトキシカルボニル - チアゾル - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( R 1 1 ) の合成

R 9 ( 1 . 0 g 、 4 . 0 9 m m o l ) のジメチルホルムアミド ( DMF ) ( 5 m l ) 溶液を、窒素下に 0 °C まで冷却する。この混合物に、R 1 0 ( 0 . 6 3 m l 、 4 . 5 0 m m o l ) を、DMF 溶液 ( 5 m l 、 滴下添加 ) として加える。全て添加すると、反応物を放置して徐々に周囲温度まで温め、一夜撹拌する。この時間の後、反応物をトリエチルアミン ( 1 m l 、 滴下 ) で処理し、10 分間撹拌する。次いで、反応物を水に注ぎ、生成物を EtOAc ( 3 x ) に抽出する。合わせた有機物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、濃縮する。残った残留物を、カラムクロマトグラフィー ( 2 5 g のシリカゲル、5 ~ 5 0 % EtOAc / ヘプタン ) により精製して、R 1 1 ( 1 . 0 g ) を得る。

30

【 0 1 2 8 】

ステップ 2 : 4 - ( 4 - カルボキシ - チアゾル - 2 - イル ) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( 中間体 I - 3 . 2 ) の合成

R 1 1 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 4 7 m m o l ) の THF ( 1 5 m l ) 溶液を撹拌しながら、水酸化リチウム一水和物 ( 9 3 m g 、 2 . 2 0 m m o l ) を加える。水酸化リチウムを溶かすために十分な水を加える ( 約 1 . 5 m l ) 。反応物を室温で 5 時間撹拌し、次いで、AcOH を用いて酸性にする。反応物を水に注ぎ、生成物を EtOAc ( 3 x ) に抽出する。合わせた有機物を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、濃縮し、表題の化合物を得て、これを、さらなる精製なしに用いる ( 4 0 0 m g ) 。

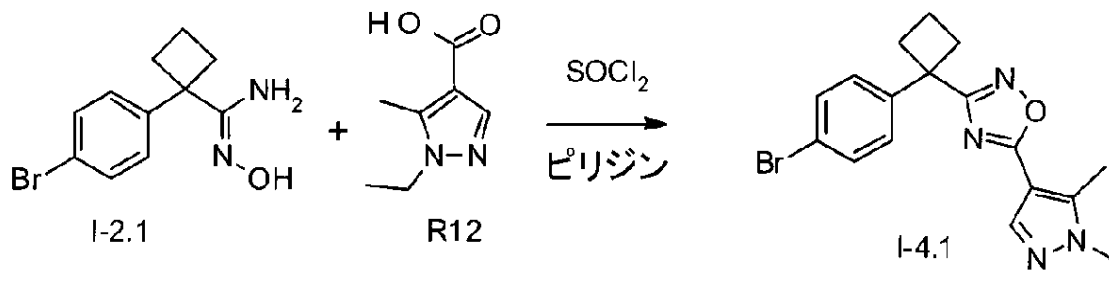
40

アリールブロミド中間体の方法 I - A

【 0 1 2 9 】

3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 5 - ( 1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール ( 中間体 I - 4 . 1 ) の合成

## 【化 18】



10

R12 (0.12 g, 0.78 mmol) をピリジン (2 mL) に溶かし、 $\text{SOCl}_2$  (0.065 mL, 0.892 mmol) を加え、混合物を 30 分間攪拌する。I-2.1 (0.2 g, 0.743 mmol) を加え、混合物を、室温で 15 分間、110 で一夜攪拌する。混合物を真空濃縮し、DCM に溶かし、 $\text{NaHCO}_3$  飽和水溶液で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 (0.24 g) を得る； $m/z$  387 / 389 [M, M+2]。

表 5 に挙げられる、方法 I-A による中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

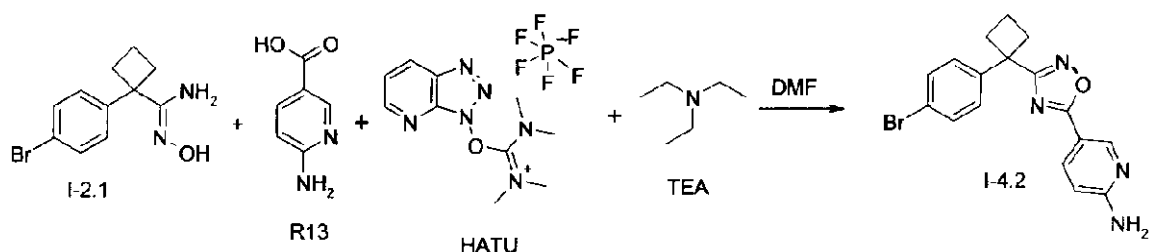
## 【0130】

アリールプロミド中間体の方法 I-B

20

5- { 3 - [ 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピリジン - 2 - イルアミン ( 中間体 I-4.2 ) の合成

## 【化 19】



30

R13 (0.102 g, 0.743 mmol) を DMF (2 mL) に溶かし、次いで、HATU (0.282 g, 0.743 mmol) および TEA (0.103 mL, 0.743 mmol) を加える。混合物を室温で 5 分間攪拌し、I-2.1 (0.2 g, 0.743 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間、次いで、90 で一夜攪拌する。混合物を真空濃縮し、EtOAc と水の間で分配させ、有機物を分離し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 3 % MeOH / DCM) によって精製して、表題の化合物 (0.222 g) を得る； $m/z$  373 [M+2]。

表 5 に挙げられる、方法 I-B による中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

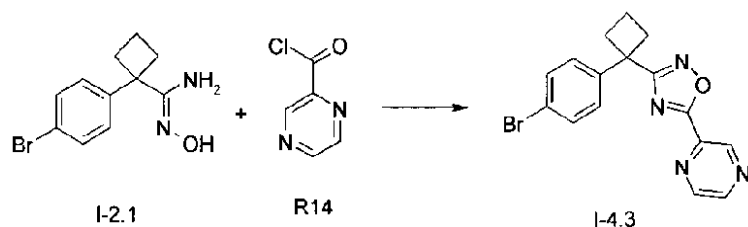
40

## 【0131】

アリールプロミド中間体の方法 I-C

2 - { 3 - [ 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピラジン ( 中間体 I-4.3 ) の合成

## 【化20】



I-2.1 (0.2 g、0.743 mmol) をピリジン (2 mL) に溶かし、R14 (0.105 g、0.743 mmol) を加える。混合物を 110 で一夜加熱し、次いで、真空濃縮し、DCM に再溶解し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液で洗う。有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 (0.234 g) を得る；m/z 358 [M+1]。

10

表5に挙げられる、方法I-Cによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

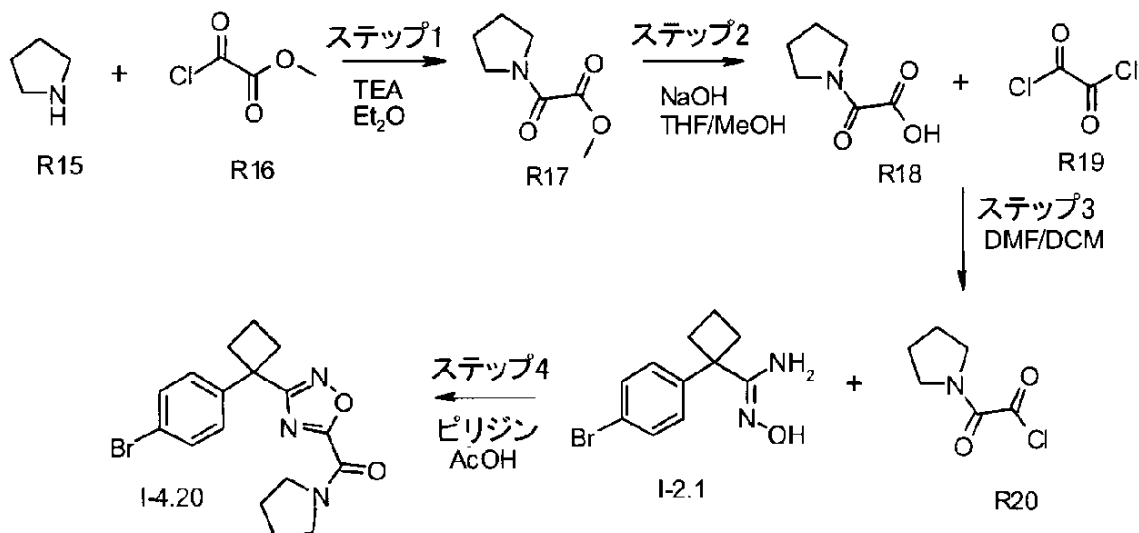
## 【0132】

アリールブロミド中間体の方法I-D

{ { 3 - [ 1 - ( 4 - プロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピロリジン - 1 - イル - メタノン ( 中間体 I - 6 . 20 ) の合成

## 【化21】

20



30

ステップ1：オキソ - ピロリジン - 1 - イル - 酢酸メチルエステル (R17) の合成  
R15 (0.7 mL、8.464 mmol) および TEA (1.175 mL、8.464 mmol) を、0 で、ジエチルエーテル (Et<sub>2</sub>O) (15 mL) に溶かし、R16 (0.702 mL、7.618 mmol) の Et<sub>2</sub>O (5 mL) 溶液を、ゆっくりと加える。混合物を、2 時間かけて室温までゆっくりと温める。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮して、表題の化合物 (2 g) を得る；m/z 158 [M+1]。

40

## 【0133】

ステップ2：オキソ - ピロリジン - 1 - イル - 酢酸 (R18) の合成

R17 (2 g、12.725 mmol) をテトラヒドロフラン (THF) (15 mL) に溶かし、MeOH (15 mL) および 2 M の NaOH (12.73 mL、25.451 mmol) を加える。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、真空濃縮する。粗生成物を、2 M の HCl を用いて、pH 4 ~ 5 まで酸性にし、EtOAc、Et<sub>2</sub>O、および tert - ブチルメチルエーテル (TBME) で抽出する。混合物を、pH 1 まで酸性にし、DCM で抽出する。有機物を合わせて、表題の化合物 (0.823 g) を得る；m/z 144 [M+1]。

50

ステップ3：オキソ - ピロリジン - 1 - イル - アセチルクロリド (R20) の合成

R18 (0.2 g, 1.397 mmol) を DCM (10 mL) に溶かし、R19 (0.118 mL, 1.397 mmol) を、その後、DMF (0.050 mL) を、滴下して加える。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで、真空濃縮して、表題の化合物 (0.250 g) を得る； $m/z$  199 [M+1]。

【0134】

ステップ4：{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル}-ピロリジン-1-イル-メタノン(中間体I-4.20)の合成

R20 (0.126 g, 0.780 mmol) をピリジン (2 mL) に溶かし、I-2.1 (0.2 g, 0.743 mmol) を加える。混合物を、均一になるまで攪拌し、次いで、50 に17時間加熱する。粗生成物を真空濃縮し、DCMに溶かし、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗う。有機物を真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題の化合物 (0.168 g) を得る； $m/z$  376 / 378 [M, M+2]。

注意：この反応は、また、ピリジンの代わりに酢酸 (AcOH) (2 mL) 中、2時間の反応時間でも実施される。

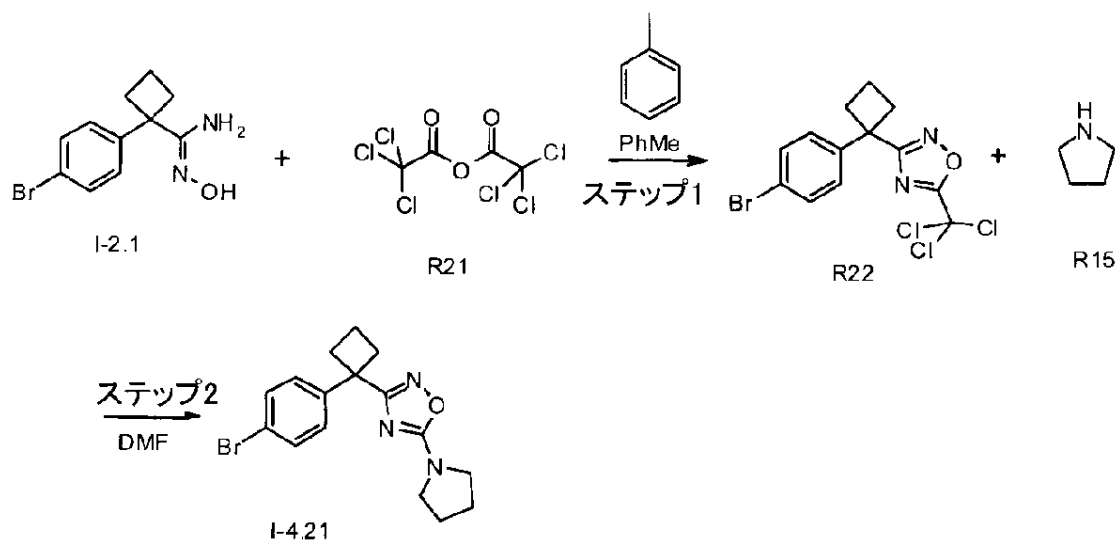
表5に挙げられる、方法I-Dによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

【0135】

アリールブロミド中間体の方法I-E

3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-5-ピロリジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール(中間体I-4.21)の合成

【化22】



ステップ1：3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-5-トリクロロメチル-1,2,4-オキサジアゾール(R19)の合成

I-2.1 (0.5 g, 1.858 mmol) をトルエン (30 mL) に溶かし、R21 (0.407 mL, 2.229 mmol) を加える。混合物を110 で2時間加熱し、室温まで冷却し、水で、その後、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗う。有機物を真空濃縮して、表題の化合物 (0.8 g) を得る； $m/z$  396 [M]。

ステップ2：3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-5-ピロリジン-1-イル-1,2,4-オキサジアゾール(中間体I-4.21)の合成

R15 (0.044 mL, 0.530 mmol) を DMF (2 mL) に攪拌した溶液に、R22 (0.2 g, 0.504 mmol) を加え、混合物を室温で30分間攪拌する。水を加え、溶液をEtOAcで抽出する。有機物を合わせ、真空濃縮して、表題の化合物 (0.080 g) を得る； $m/z$  348 / 350 [M, M+2]。

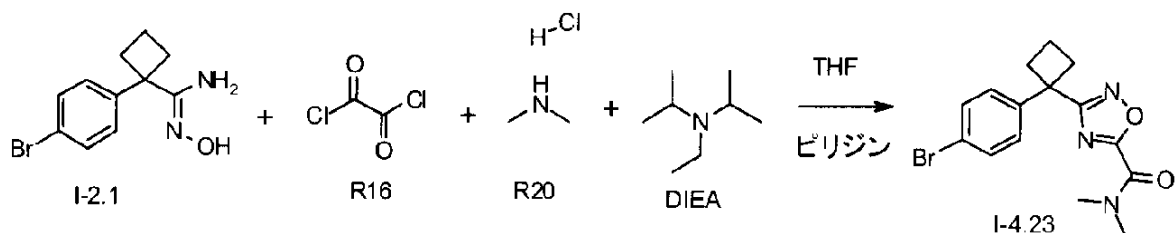
表 5 に挙げられる、方法 I - E による中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

【 0 1 3 6 】

アリールプロミド中間体の方法 I - F

3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - シクロペンタ - 1 , 3 - ジエンカルボン酸ジメチルアミド ( 中間体 I - 6 . 2 3 ) の合成

【 化 2 3 】



10

R 1 6 ( 0 . 2 0 8 m L 、 2 . 4 5 2 m m o l ) および R 2 0 ( 0 . 2 g 、 2 . 4 5 2 m m o l ) の T H F ( 2 0 m L ) 溶液に、0 で、D I E A ( 0 . 8 4 9 m L 、 4 . 9 0 5 m m o l ) を加え、3 0 分間撹拌する。この溶液を、ピリジン ( 5 m L ) 中の I - 2 . 1 ( 0 . 3 g 、 1 . 1 1 5 m m o l ) に加え、3 0 分間撹拌し、次いで、5 0 で一夜加熱する。混合物をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題の化合物 ( 0 . 2 4 0 g ) を得る ; m / z 3 5 1 [ M + 1 ] 。

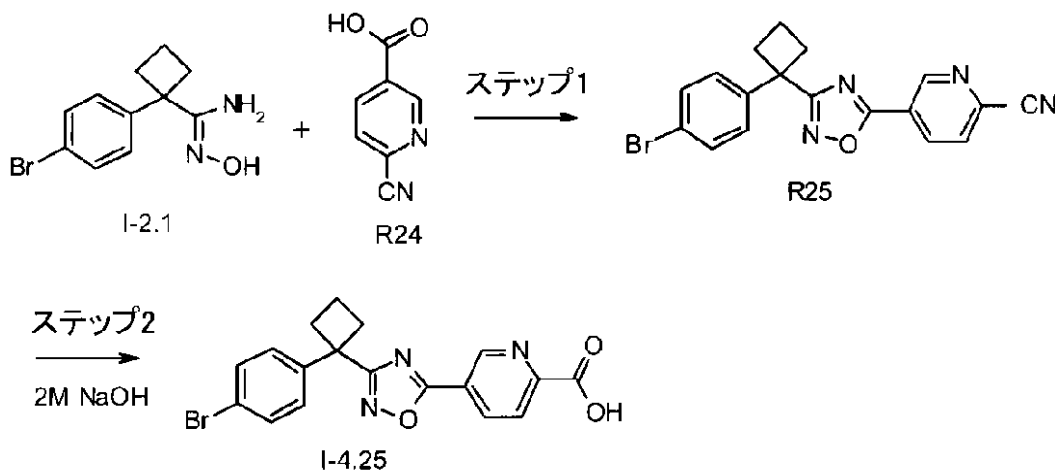
20

【 0 1 3 7 】

表 5 に挙げられる、方法 I - F による中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 中間体 I - 4 . 2 5 ) の合成

【 化 2 4 】



30

ステップ 1 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピリジン - 2 - カルボニトリル ( R 2 5 ) の合成

R 2 5 は、中間体の一般的方法 I - B に従って調製する ; m / z 3 8 1 / 3 8 3 。

【 0 1 3 8 】

ステップ 2 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 中間体 I - 4 . 2 5 ) の合成

R 2 5 ( 1 . 4 g 、 3 . 6 7 m m o l ) のエタノール ( 7 0 m L ) 溶液に、2 M の N a O H 水溶液 ( 9 . 2 m L 、 1 8 . 3 m m o l ) を加える。混合物を 8 0 で 4 時間撹拌し

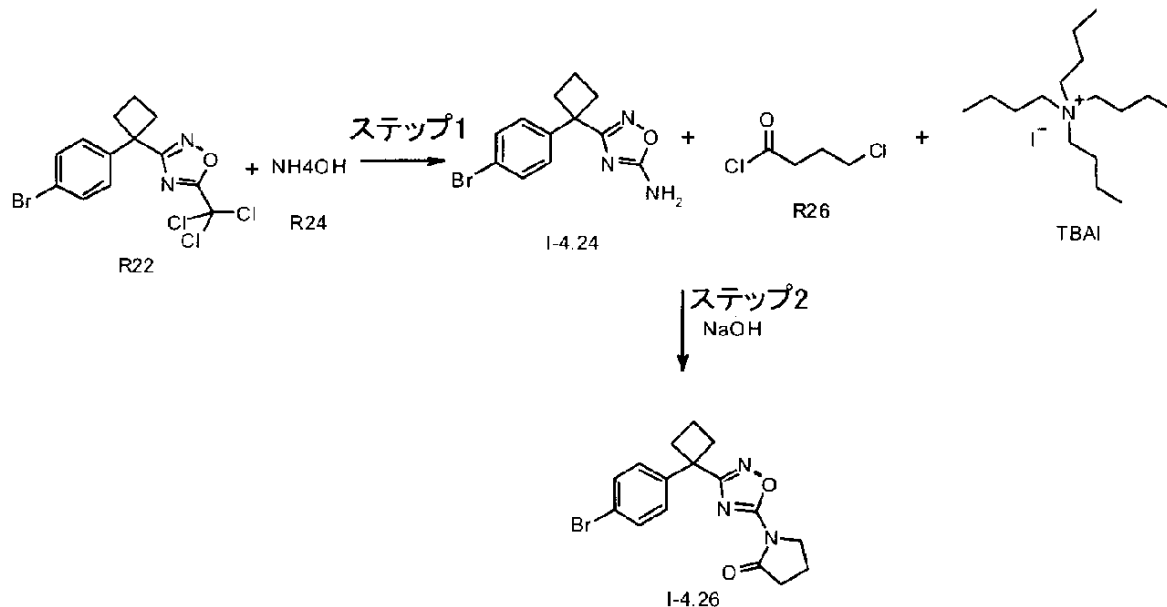
50

、次いで、真空濃縮し、その後、1 MのHCl水溶液でpH 5～6まで酸性にする。生成する沈殿は濾過による回収物である。濾液を、EtOAcで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、固体を得て、これを、分離した沈殿と合わせて、表題の化合物(1.1 g)を得る；m/z 400/402 (M<sup>+</sup>+1)。

【0139】

1 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピロリジン - 2 - オン ( 中間体 I - 4 . 2 6 ) の合成

【化25】



ステップ1：3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イルアミン ( 中間体 I - 4 . 2 4 ) の合成

中間体 I - 4 . 2 4 の合成は、中間体の方法 I - E に見出される条件を用いる。

【0140】

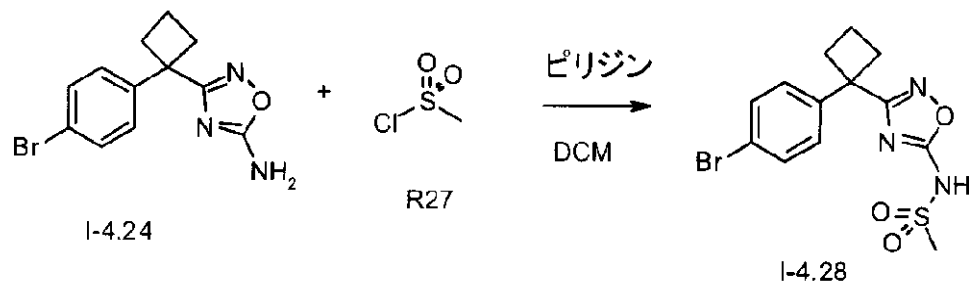
ステップ2：1 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピロリジン - 2 - オン ( I - 4 . 2 6 ) の合成

I - 4 . 2 4 ( 0 . 1 5 g 、 0 . 5 1 0 m m o l ) を T H F ( 5 m L ) に溶かし、0 まで冷却し、その後、T E A ( 0 . 1 1 m L 、 0 . 7 6 m m o l ) を、次いで、R 2 6 ( 0 . 0 6 m L 、 0 . 5 6 m m o l ) を加える。混合物を1時間かけて室温までゆっくりと温める。NaOH溶液(1 mL、50% w/v)およびTBAI(0.0094 g、0.03 mmol)を加え、混合物を室温で一夜攪拌する。さらなるR 2 6を加え、混合物を50 に8時間加熱し、その後、水で希釈し、EtOAcで抽出する。有機物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物(0.155 g)を得る；m/z 362/364 [M, M+2]。

【0141】

N - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - メタンスルホンアミド ( 中間体 I - 4 . 2 8 ) の合成

## 【化 2 6】



10

I - 4 . 2 4 ( 0 . 2 g 、 0 . 6 8 m m o l ) の D C M ( 5 m L ) 溶液に、0 で、ピリジン ( 0 . 0 6 m L 、 0 . 7 5 m m o l ) を加え、その後、R 2 7 ( 0 . 0 6 m L 、 0 . 7 5 m m o l ) を滴下して加える。R 2 7 のさらなる添加および 5 0 への 8 時間の加熱の後、混合物を水で希釈する。Na H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液を加え、生成物を D C M に抽出する。有機物を Na <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 3 0 % E t O A c / ヘプタンおよび 1 0 % メタノール / D C M ) によって精製して、表題の化合物 ( 1 0 0 m g ) を得る ; m / z 3 7 2 / 3 7 4 [ M , M + 2 ] 。

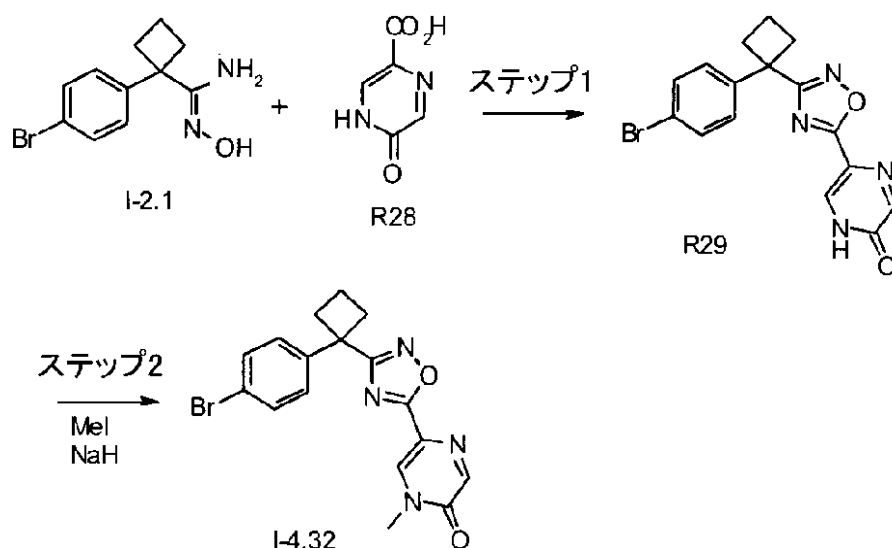
## 【 0 1 4 2 】

アリールプロミド中間体の方法 I - G

20

5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン ( 中間体 I - 4 . 3 2 ) の合成

## 【化 2 7】



30

40

ステップ 1 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 1 H - ピラジン - 2 - オン ( R 2 9 ) の合成

R 2 9 の合成は、適切な試薬を用い、中間体の方法 I - B で用いた条件を用いる。

ステップ 1 : 5 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピラジン - 2 - オン ( I - 4 . 3 2 ) の合成

R 2 9 ( 0 . 0 9 1 g 、 0 . 2 4 7 m m o l ) の D M F ( 1 m L ) 溶液に、Na H ( オイル懸濁液中 6 0 % 、 0 . 0 1 1 g 、 0 . 2 6 8 m m o l ) を、N <sub>2</sub> 下に、その後、ヨウ化メチル ( M e I ) ( 0 . 0 1 6 m L 、 0 . 2 5 6 m m o l ) を加える。室温で 1 8 時間攪拌した後、反応混合物を、E t O A c と Na H C O <sub>3</sub> 飽和水溶液の間で分配させる。有

50



機物を塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、10% ~ 20% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題の化合物 (0.100 g) を得る;  $m/z$  387 / 389 [M + 1]。

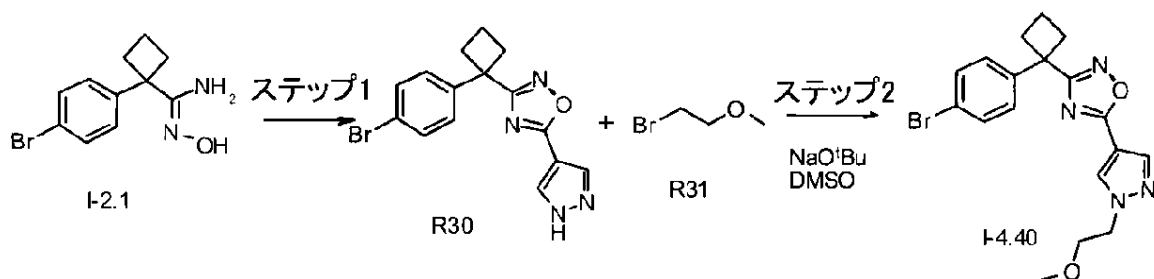
表5に挙げられる、方法I - Gによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

#### 【0143】

アリールブロミド中間体の方法I - H

3 - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロブチル] - 5 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (中間体 I - 4.40) の合成

#### 【化28】



ステップ1: 3 - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロブチル] - 5 - (1H - ピラゾル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (R30) の合成

合成は、適切な試薬により、中間体の方法I - Bを用いる;  $m/z$  345 / 347 [M, M + 2]。

#### 【0144】

ステップ2: 3 - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロブチル] - 5 - [1 - (2 - メトキシ - エチル) - 1H - ピラゾル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (中間体 I - 4.40) の合成

R30 (0.4 g, 0.382 mmol) をジメチルスルホキシド (DMSO) (10 mL) に溶かし、ナトリウム tert - ブトキシド ( $\text{NaO}^t\text{Bu}$ ) (0.074 g, 0.765 mmol) および R31 (0.029 g, 0.210 mmol) を加える。反応物を室温で2時間攪拌し、水 (10 mL) を加え、溶液を、1NのHClで中和する。溶液をEtOAc (2 x 10 mL) で抽出し、有機物を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、30 ~ 50% EtOAc / ヘプタン) によって精製して、表題の化合物 (0.180 g) を得る;  $m/z$  403 / 405 [M, M + 2]。

表5に挙げられる、方法I - Hによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。表5に挙げられる、方法I - H<sup>\*</sup>による中間体は、 $\text{KO}^t\text{Bu}$ および適切な試薬を用い、同じ様に合成される。

#### 【0145】

2 - (4 - {3 - [1 - (4 - ブロモ - フェニル) - シクロブチル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} - ピラゾル - 1 - イル) - N - メチル - アセトアミド (中間体 I - 4.47) の合成

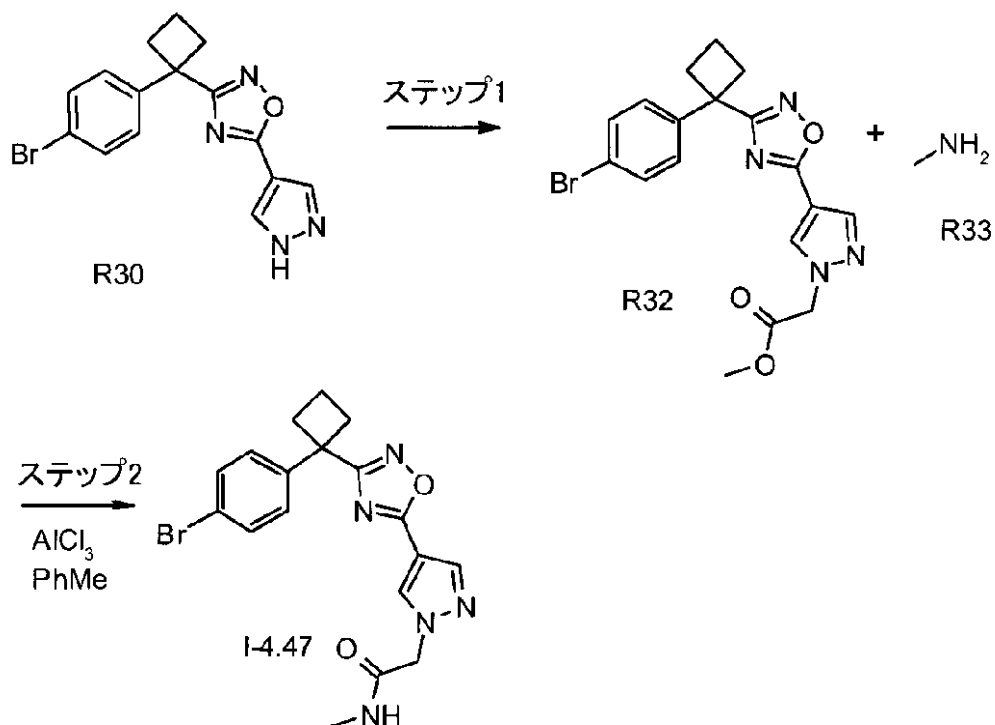
10

20

30

40

## 【化 2 9】



10

20

ステップ1：(4-{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-ピラゾル-1-イル)-酢酸メチルエステル(R32)の合成

ステップ1は、適切な試薬により、中間体の方法I-Hを用いる。m/z 417 [M]

## 【0146】

ステップ2：2-(4-{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-ピラゾル-1-イル)-N-メチル-アセトアミド(中間体I-4.47)の合成

30

R32(0.542 mL、THF中2 M、1.086 mmol)をPhMe(3 mL)に溶かし、AlCl<sub>3</sub>(0.542 mL、トルエン中2 M、1.086 mmol)を加える。混合物を30分間攪拌し、R32(0.151 g、0.362 mmol)を加え、反応物を100℃で1時間加熱する。混合物を室温まで冷却し、水(約1 mL)により注意深く反応停止させる。混合物を濾過し、トルエンおよびDCMですすぎ洗いし、濾液を真空濃縮して、表題の化合物(0.102 g)を得る；m/z 417 [M+1]。

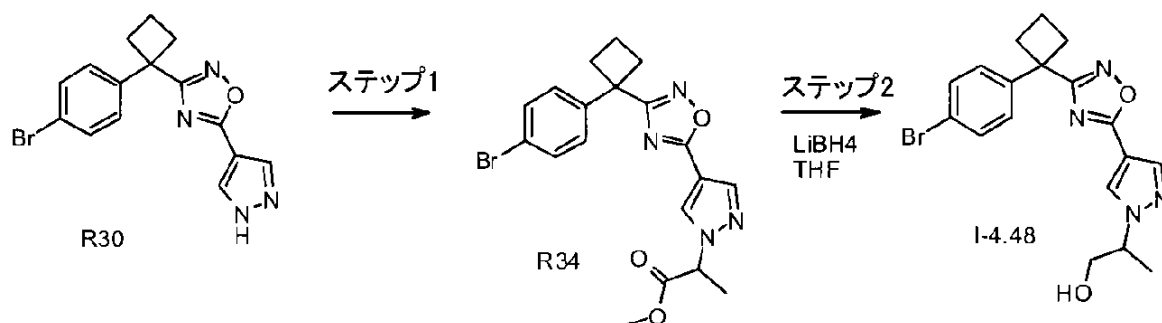
## 【0147】

アリールブロミド中間体の方法I-I

2-(4-{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-ピラゾル-1-イル)-プロパン-1-オール(中間体I-4.48)の合成

40

## 【化 3 0】



10

ステップ1：2-(4-{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-ピラゾル-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル(R34)の合成

ステップ1は、適切な試薬により、中間体の方法I-Hを用いる； $m/z$  446 [M]

ステップ2：2-(4-{3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル}-ピラゾル-1-イル)-プロパン-1-オール(中間体I-4.48)の合成

R34(0.1g、0.225mmol)をTHF(2mL)に溶かし、0℃まで冷却し、 $\text{LiBH}_4$ (0.010g、0.449mmol)を加える。反応物を室温で3時間攪拌し、真空濃縮する。残留物を、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 飽和水溶液で反応停止させ、DCMで抽出する。有機物を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物(0.076g)を得る； $m/z$  404 [M+1]。

20

表5に挙げられる、方法I-Iによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

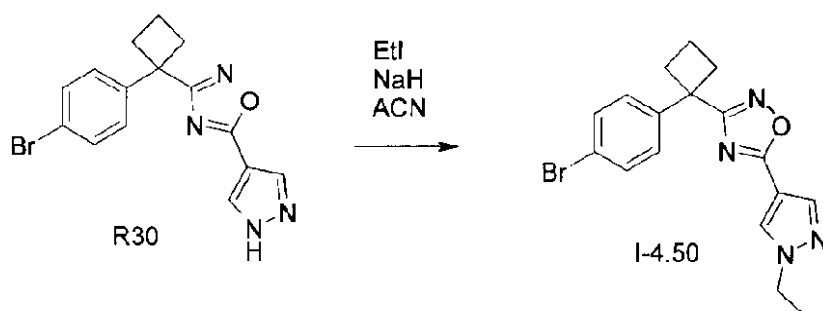
## 【0148】

アリールブロミド中間体の方法I-J

3-[1-(4-ブromo-フェニル)-シクロブチル]-5-(1-エチル-1H-ピラゾル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(中間体I-4.50)の合成

30

## 【化 3 1】



40

$\text{NaH}$ (0.014g、鉍油中60%分散体、0.359mmol)を、0℃で、アセトニトリル(ACN)(2mL)中のR30(0.118g、0.342mmol)に加える。混合物を30分間攪拌し、ヨウ化エチル(EtI)(0.030mL、0.376mmol)を加える。反応物を2時間攪拌し、次いで、MeOH(約1mL)で反応停止させ、真空濃縮する。残留物をDCMに溶かし、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物(0.105g)を得る； $m/z$  374 [M+1]。

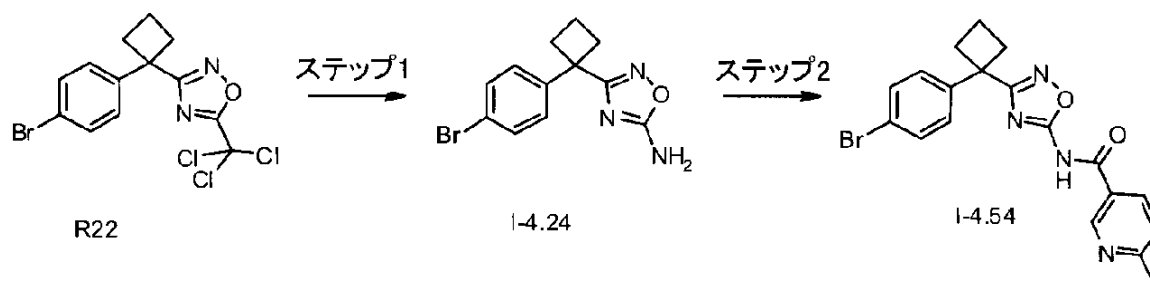
表5に挙げられる、方法I-Jによる中間体は、同じ様に、適切な試薬から合成される。

## 【0149】

50

## アリールプロミド中間体の方法 I - K

N - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 6 - メチル - ニコチンアミド ( 中間体 I - 4 . 5 4 ) の合成  
【化 3 2】



10

ステップ 1 : N - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 6 - メチル - ニコチンアミド ( 中間体 I - 4 . 2 4 ) の合成

I - 4 . 2 4 の合成は、適切な試薬により、中間体の方法 I - E で用いた条件を用いる。

ステップ 2 : N - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 6 - メチル - ニコチンアミド ( 中間体 I - 4 . 5 4 ) の合成

20

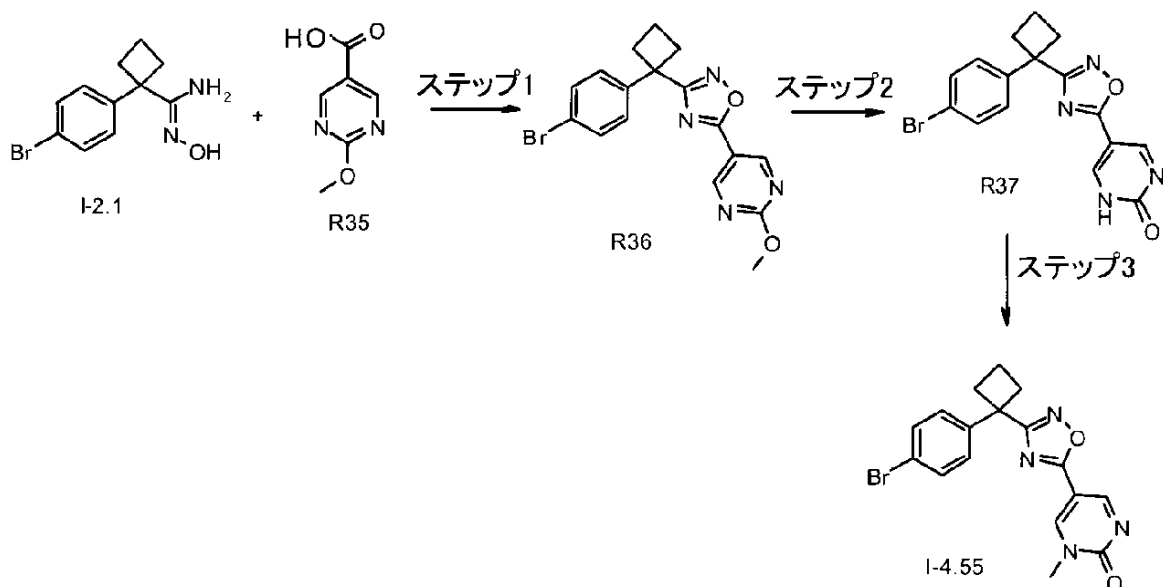
I - 4 . 5 4 の合成は、適切な試薬により、中間体の方法 I - C で用いた条件を用いる。

## 【 0 1 5 0 】

## アリールプロミド中間体の方法 I - L

5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2 - オン ( 中間体 I - 4 . 5 5 ) の合成

## 【化 3 3】



30

40

ステップ 1 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - 2 - メトキシ - ピリミジン ( R 3 6 ) の合成

R 3 6 の合成は、適切な試薬により、中間体の方法 I - B で用いた条件を用いる ; m / z 3 8 8 [ M + 1 ] 。

ステップ 2 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 ,

50

4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 H - ピリミジン - 2 - オン ( R 3 7 ) の合成

R 3 6 ( 0 . 1 8 4 g、0 . 4 7 6 m m o l ) およびピリジン塩酸塩 ( 0 . 2 2 0 g、1 . 9 0 3 m m o l ) を、1 6 5 で 1 5 分間加熱する。混合物を冷却し、水 ( 5 m L ) で希釈し、濾過し、表題の化合物 ( 0 . 1 7 3 g ) を得て、これを、さらに水で洗い、真空乾燥する ;  $m/z$  3 7 4 [ M + 1 ]。

ステップ 3 : 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 - メチル - 1 H - ピリミジン - 2 - オン ( 中間体 I - 4 . 5 5 ) の合成

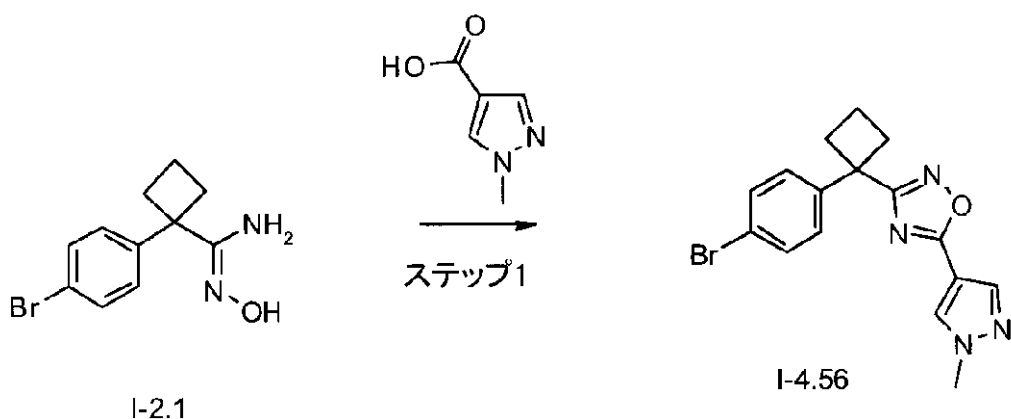
I - 6 . 5 3 の合成は、適切な試薬により、中間体の方法 I - G で用いた条件を用いる ;  $m/z$  3 8 8 [ M + 1 ]。

10

【 0 1 5 1 】

アリールブロミド空間体の方法 I - M

3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール ( 中間体 I - 4 . 5 6 ) の合成  
【 化 3 4 】



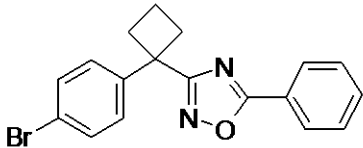
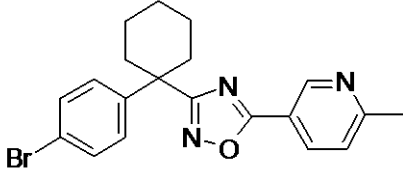
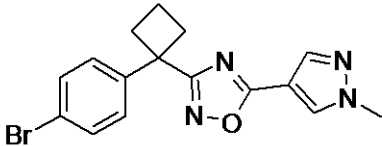
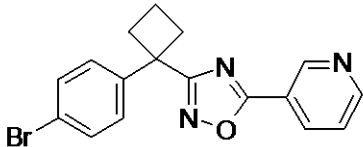
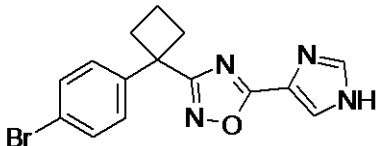
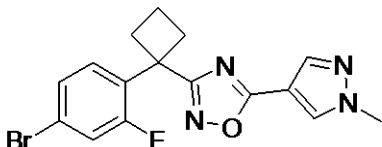
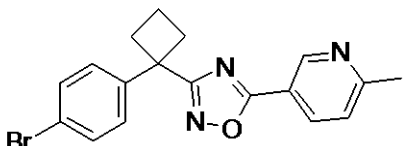
20

マイクロ波反応器に、THF ( 1 0 m L ) 中の 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 ( 2 5 8 m g、2 . 0 4 m m o l ) を加え、その後、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( 3 3 1 m g、2 . 0 4 m m o l ) を加えた。反応混合物を 5 0 で 3 0 分間  
30  
攪拌し、その後、I - 2 . 1 ( 5 0 0 m g、1 . 8 6 m m o l ) を加えた。反応混合物を、マイクロ波反応器内で、1 5 0 で 1 時間反応させた。反応混合物を EtOAc で希釈し、水、塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 5 0 % EtOAc / ヘプタン ) によって精製して、表題の化合物 ( 4 8 4 m g ) を得た ;  $m/z$  3 5 9、3 6 1 [ M , M + 2 ]。

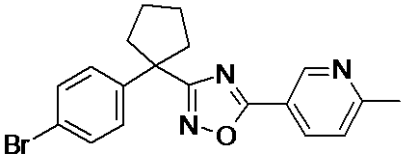
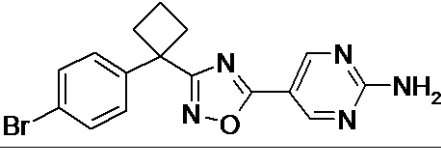
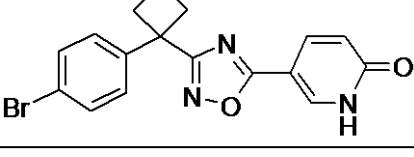
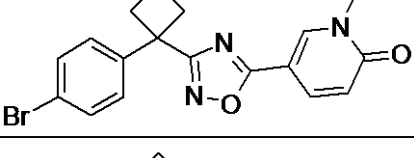
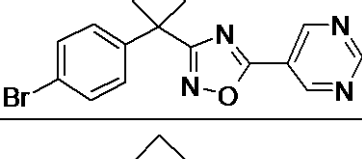
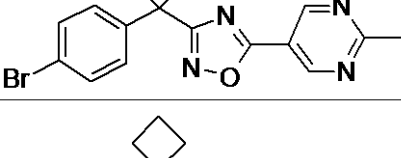
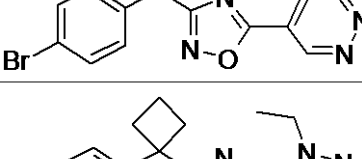
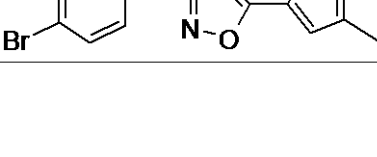
【 0 1 5 2 】

## 【表 7】

表5:アリールブロミド中間体

中間体	構造	方法	m/z
I-6.4		I-C	355/357
I-6.5		I-A	398/400
I-6.6		I-A	359/361
I-6.7		I-C	356/358
I-6.8		I-A	345/347
I-6.9		I-A	377/379
I-6.10		I-A	370/372

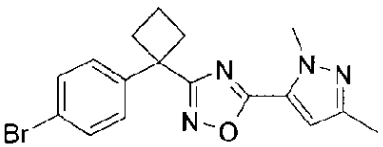
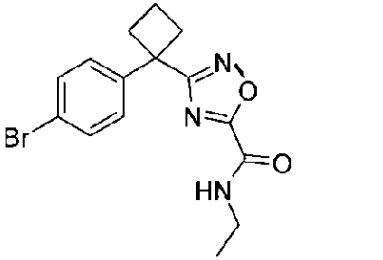
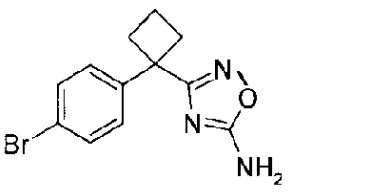
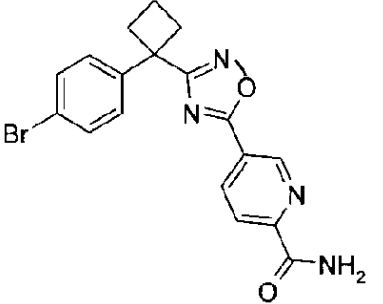
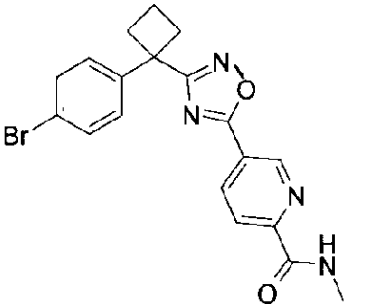
【 0 1 5 3 】

I-6. 11		I-C	384/386
I-6. 12		I-A	372/374
I-6. 13		I-B	372/374
I-6. 14		I-A	386/388
I-6. 15		I-A	357/359
I-6. 16		I-A	371/373
I-6. 17		I-A	357/359
I-6.18		I-A	387/389

10

20

30

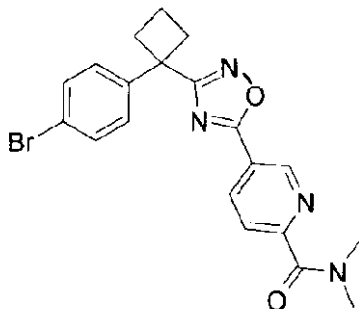
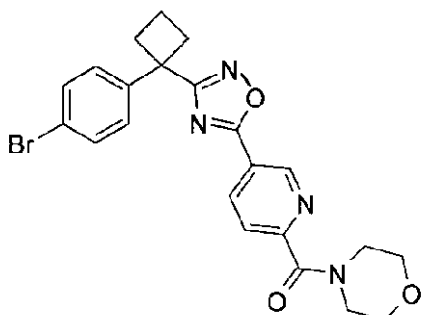
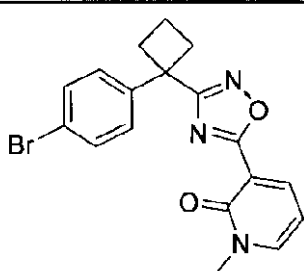
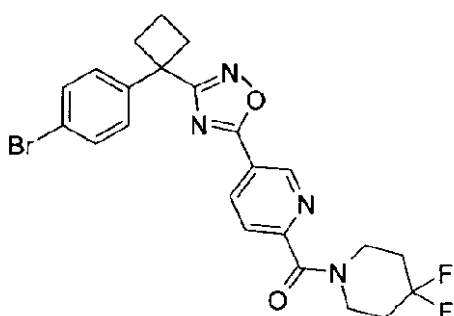
I-6. 19		I-A	373/375
I-6. 22		I-D	351
I-6. 24		I-E	294/296
I-6. 27		I-F	503/505
I-6. 29		I-F	413/415

10

20

30



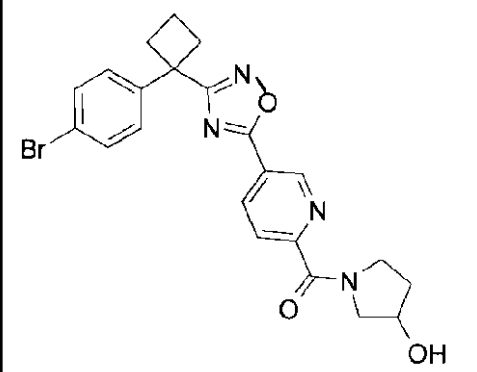
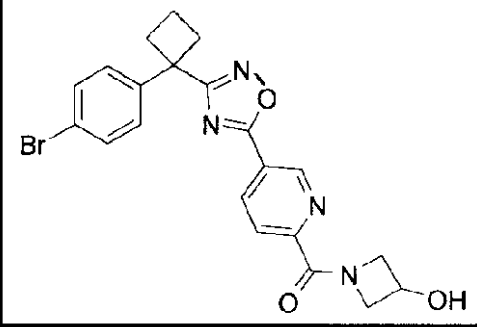
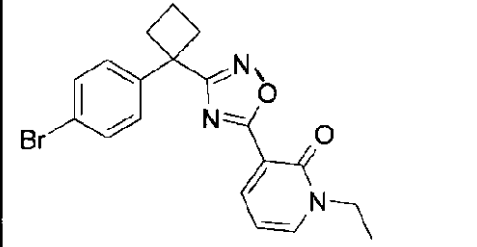
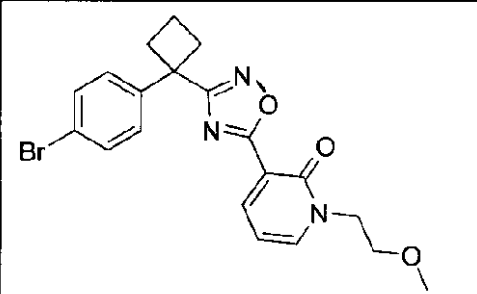
I-6.30		I-F	427/429
I-6.31		I-F	469/471
I-6.33		I-G	386/388
I-6.34		I-F	503/505

【 0 1 5 6 】

10

20

30

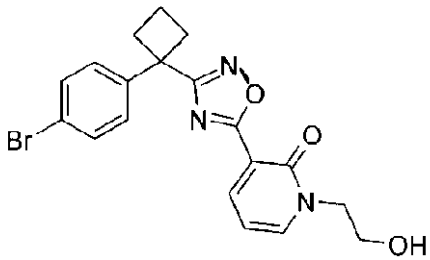
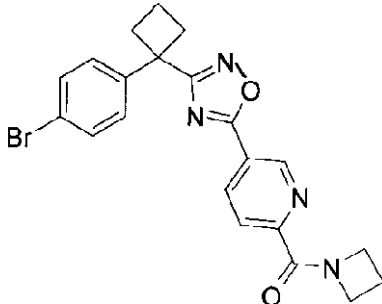
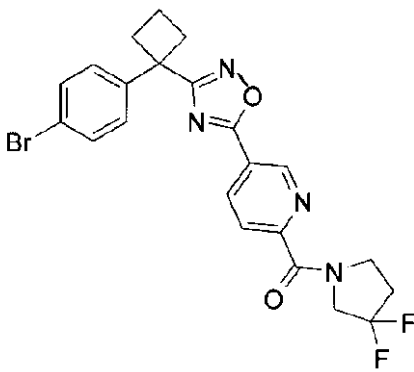
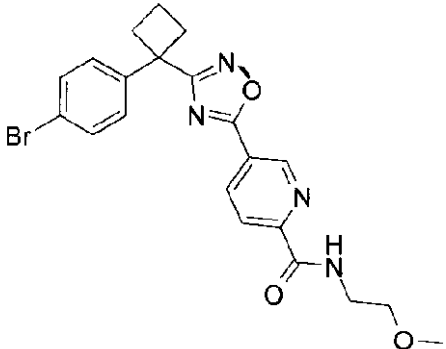
I-6. 35		I-F	469/471
I-6. 36		I-F	455/457
I-6. 37		I-G	400/402
I-6. 38		I-G	430/432

10

20

30

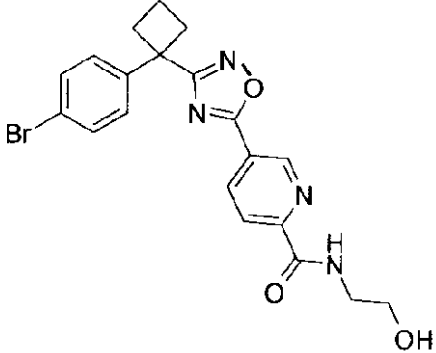
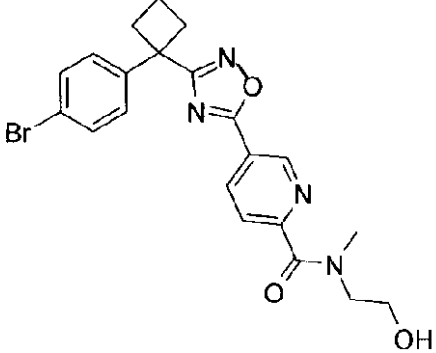
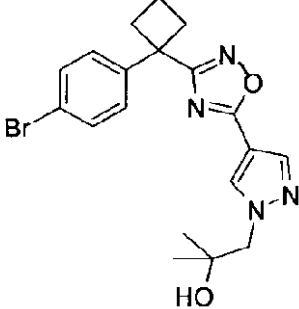
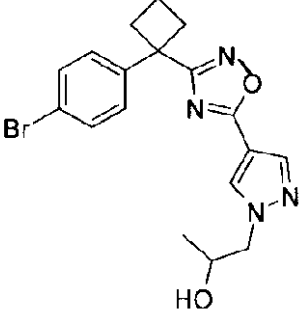
【 0 1 5 7 】

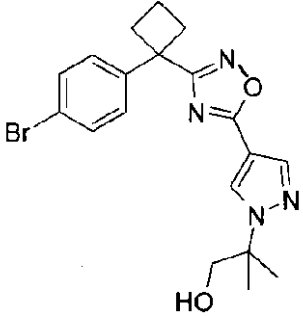
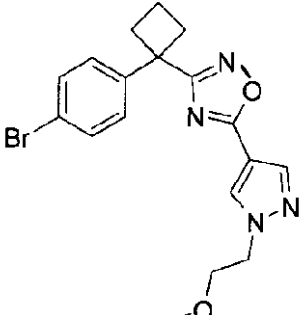
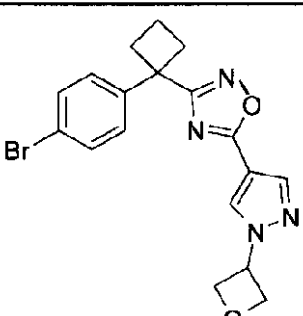
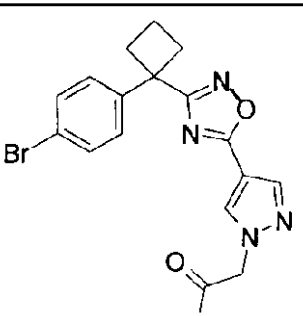
I-6.39		I-G	416/418
I-6.41		I-F	439/441
I-6.42		I-F	489/491
I-6.43		I-F	457/459

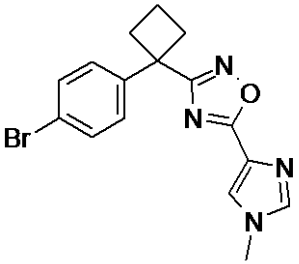
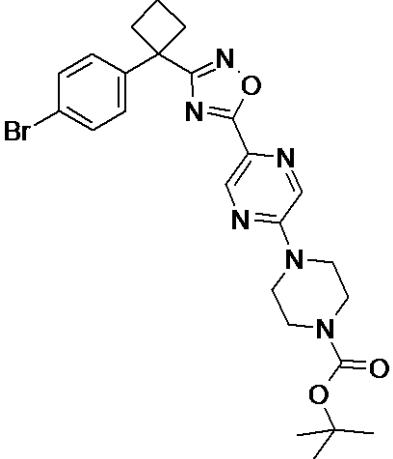
10

20

30

I-6. 44		I-F	443/445
I-6. 45		I-F	457/459
I-6. 46		I-H	418
I-6. 49		I-H	404

I-6.51		I-I	418
I-6.52		I-J	404
I-6.53		I-H	402
I-4.57		I-M	430/432

I-4.58		I-M	359/361
I-4.59		I-M	543

10

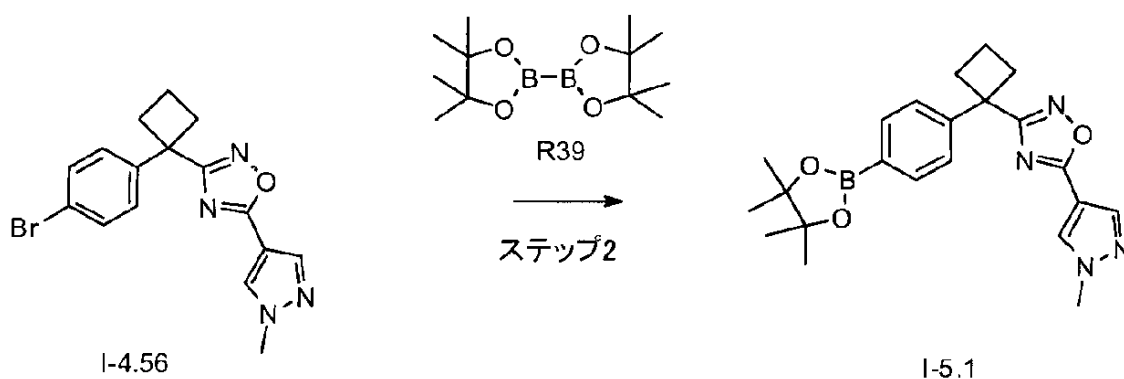
20

## 【 0 1 6 1 】

ピナコールボロネート (pinacol boronate) 中間体

5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 3 - { 1 - [ 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [ 1 , 3 , 2 ] ジオキサボロラン - 2 - イル ) - フェニル ] - シクロプロパチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール ( 中間体 I - 5 . 1 ) の合成

## 【 化 3 5 】



30

密封したバイアルに、1, 4 - ジオキサン ( 5 mL ) 中、I - 4 . 5 6 ( 3 2 4 mg、0 . 9 mmol )、R 3 9 ( 2 7 5 mg、1 . 0 8 mmol )、酢酸カリウム ( 3 5 4 mg、3 . 6 mmol ) および 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセンジクロロパラジウム ( II ) ジクロロメタン ( PdCl<sub>2</sub>(dppf) ) ( 7 4 mg、0 . 0 9 mmol ) を加えた。反応混合物を、アルゴン下に 1 0 0 ° で 4 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗った。有機層を分離し、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( SiO<sub>2</sub>、0 ~ 5 0 % EtOAc / ヘプタン ) によって精製して、表題の化合物 ( 3 0 1 mg ) を得た ; m / z 4 0 7 [ M + 1 ]。

40

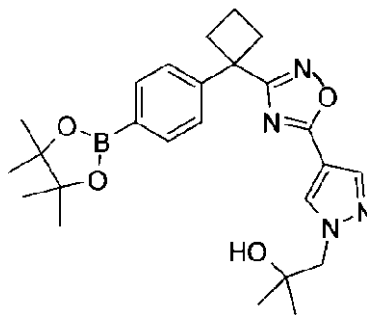
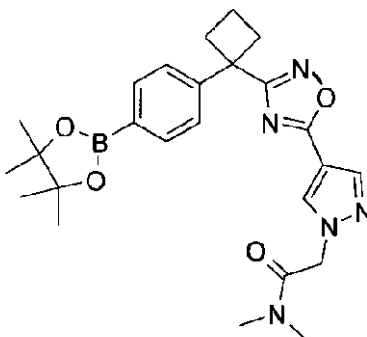
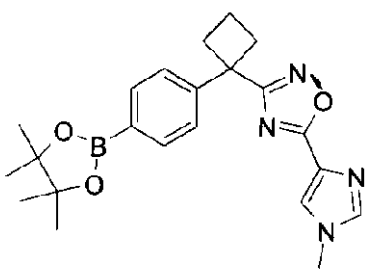
## 【 0 1 6 2 】

表 6 のピナコールボロネートは、適切な試薬から、同じ様に合成される。

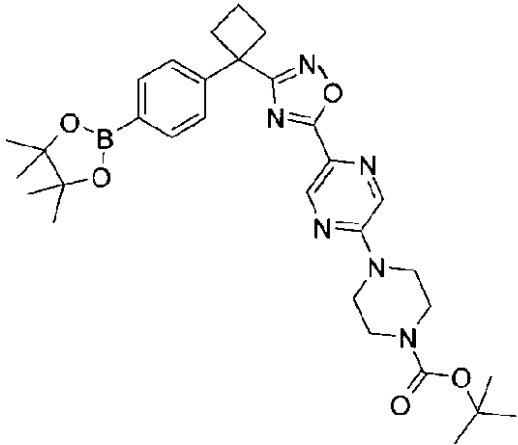
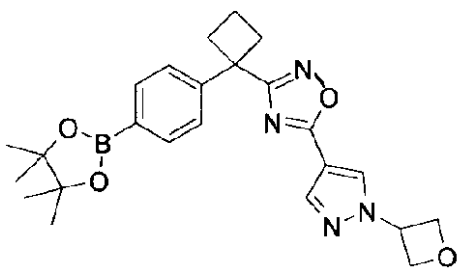
50

【表 8】

表6: ピナコールボロネート中間体

試薬	構造	m/z
I-5.2		465
I-5.3		478
I-5.4		407

【 0 1 6 3 】

I-5.5		
I-5.6		449

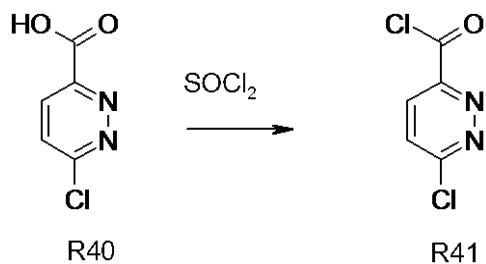
10

20

【0164】

酸クロリド中間体

【化36】



30

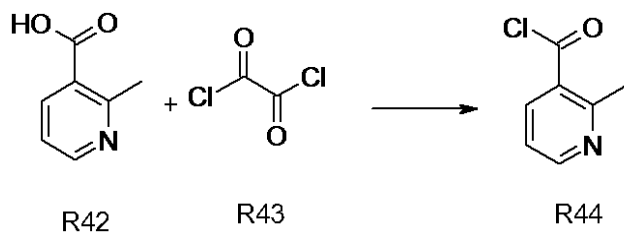
6 - クロロ - ピリダジン - 3 - カルボニルクロリドの合成

R40 (0.2 g、1.261 mmol) を、 $\text{SOCl}_2$  (2 mL) 中、1 時間加熱還流する。混合物を真空濃縮し、表題の化合物を得て、それを、粗生成物のまま、次の反応に用いる。

【0165】

2 - メチル - ニコチンクロリドの合成

【化37】



40

DCM (5 mL) 中の R42 (0.2 g、1.1458 mmol) に、R43 (0.875 mL、DCM 中 2 M、1.75 mmol) を加え、その後、1 滴の DMF を加える。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、真空濃縮し、粗生成物のまま、次の反応に用いる。

50

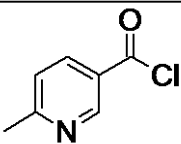


## 【 0 1 6 6 】

表 7 の酸クロリドは、適切な試薬から、同じ様に製造される。

## 【表 9】

表7:酸クロリド中間体

試薬	構造
R45	

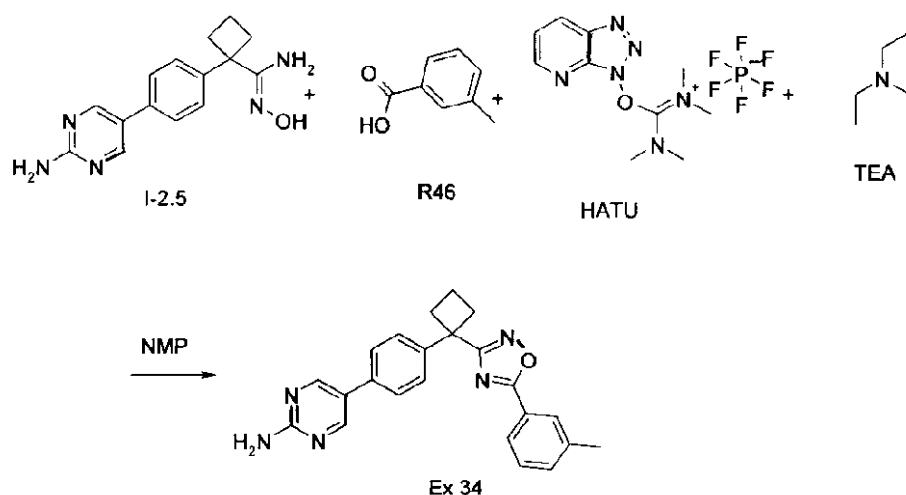
10

## 【 0 1 6 7 】

## 方法 1

5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - m - トリル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) - シクロブチル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 3 4 ) の合成

## 【化 3 8】



20

30

R 4 6 ( 0 . 0 5 g 、 0 . 3 6 7 m m o l ) 、 H A T U ( 0 . 2 7 9 g 、 0 . 7 3 4 m m o l ) およびトリエチルアミン ( T E A ) ( 0 . 2 0 5 m L 、 1 . 4 6 9 m m o l ) の N - メチルピロリドン ( N M P ) ( 3 m L ) 溶液 ( 予め 5 分間攪拌する ) に、 I - 2 . 5 ( 0 . 1 0 4 g 、 0 . 3 6 7 m m o l ) を加え、反応物を 8 0 で一夜加熱する。反応物を冷却し、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 0 ~ 1 0 % M e O H / D C M ) によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 0 6 g ) を得る ; m / z 3 8 4 . 2 [ M + H ] 。

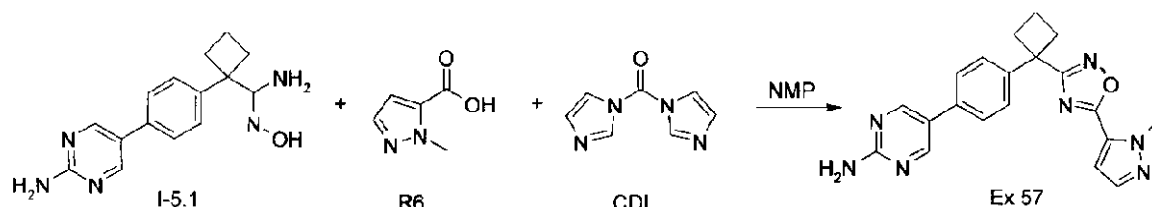
表 8 に挙げられる、方法 1 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 1 6 8 】

## 方法 2

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 2 - メチル - 2 H - ピラゾル - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 5 7 ) の合成

## 【化 3 9】



50

R 4 7 ( 0 . 0 9 8 g、0 . 7 7 6 m m o l ) の N M P ( 0 . 8 m L ) 溶液に、C D I ( 0 . 1 2 6 g、0 . 7 7 6 m m o l ) を加え、混合物を 5 0 で 2 0 分間加熱する。I - 2 . 5 ( 0 . 2 g、0 . 7 0 6 m m o l ) を加え、混合物を 1 2 0 で 2 時間加熱する。混合物を冷却し、1 0 倍の容積の水を加える。得られる固体を濾過し、M e O H ( 4 m L ) 中、7 0 で 1 時間、スラリー状にし、冷却し、濾過して、表題の化合物 ( 0 . 1 1 5 g ) を固体として得る； $m/z$  3 7 4 . 5 [ M + H ]。

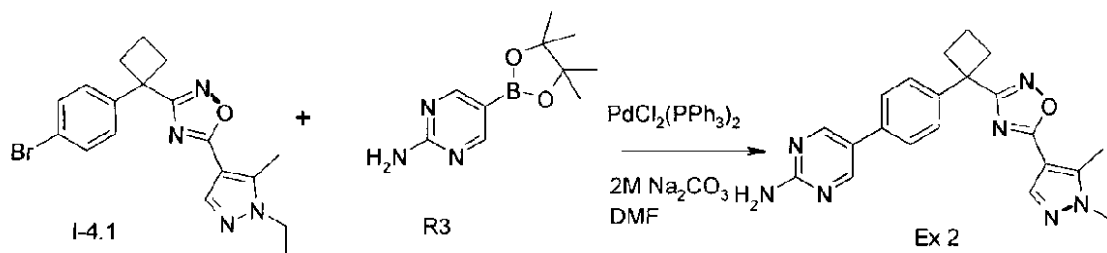
表 8 に挙げられる、方法 2 による化合物は、同じ様に合成される。

#### 【 0 1 6 9 】

##### 方法 3

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 2 ) の合成

#### 【 化 4 0 】



I - 4 . 1 ( 0 . 2 4 g、0 . 6 2 0 m m o l )、R 3 ( 0 . 1 6 4 g、0 . 7 4 4 m m o l )、ビス(トリフェニルホスフィノ)ジクロロパラジウム(II) (  $PdCl_2(PPh_3)_2$  ) ( 0 . 0 4 3 g、0 . 0 6 2 m m o l ) および 2 M の  $Na_2CO_3$  ( 0 . 6 1 9 m L、1 . 2 3 9 m m o l ) を、DMF ( 2 m L ) に溶かす。混合物を、完了するまで 8 0 で加熱し、次いで、PTFEフリットを通して濾過し、真空濃縮する。残留物を D C M に溶かし、 $NaHCO_3$  飽和水溶液で洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗材料を、分取 H P L C によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 1 1 1 g ) を得る； $m/z$  4 0 2 [ M + 1 ]。

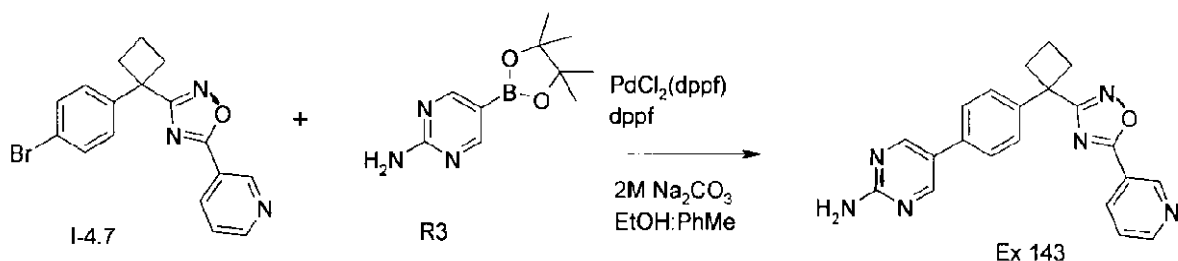
表 8 に挙げられる、方法 3 による化合物は、同じ様に合成される。

#### 【 0 1 7 0 】

##### 方法 4

5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - ピリジン - 3 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) - シクロブチル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 1 4 3 ) の合成

#### 【 化 4 1 】



圧力管中、I - 4 . 7 ( 0 . 1 3 g、0 . 3 7 m m o l )、R 3 ( 0 . 0 6 1 g、0 . 4 4 m m o l ) および 2 M の  $Na_2CO_3$  ( 0 . 5 5 m L、1 . 1 m m o l ) の E t O H : P h M e ( 4 : 1、3 m L ) 中の懸濁液混合物に、 $PdCl_2(dppf)$  ( 0 . 0 3 g、0 . 0 4 m m o l ) およびジフェニルホスフィノフェロセン ( d p p f ) ( 0 . 0 2 g、0 . 0 4 m m o l ) を加える。反応混合物を 9 0 で 2 時間攪拌する。反応混合物を、C e l l i t e ( 登録商標 ) パッドを通して濾過し、E t O A c および D C M で洗う。回収

した濾液を真空濃縮する。分取HPLCによる精製により、表題の化合物(0.017g)を得る； $m/z$  371.1 [M+1]。

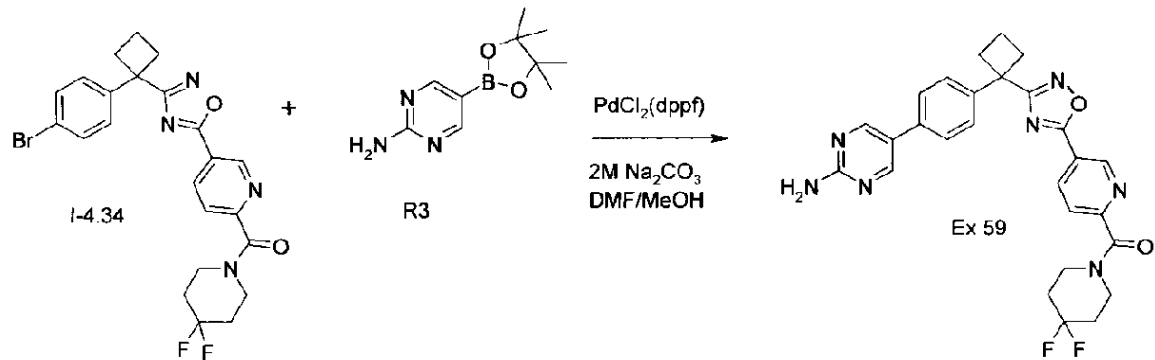
表8に挙げられる、方法4による化合物は、同じ様に合成される。

【0171】

方法5

[5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-ピリジン-2-イル)-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-メタノン(表8の例59)の合成

【化42】



I-4.34(0.16g、0.318mmol)、R3(0.046g、0.334mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.011g、0.016mmol)、および2Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.636mL、1.272mmol)を、DMF(3mL)およびMeOH(0.5mL)に溶かす。混合物を100℃で1時間加熱し、次いで、真空濃縮する。残留物をEtOAcに溶かし、 $\text{NaHCO}_3$ 飽和水溶液で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗材料を、分取HPLCによって精製して、表題の化合物(0.052g)を得る； $m/z$  518 [M+1]。

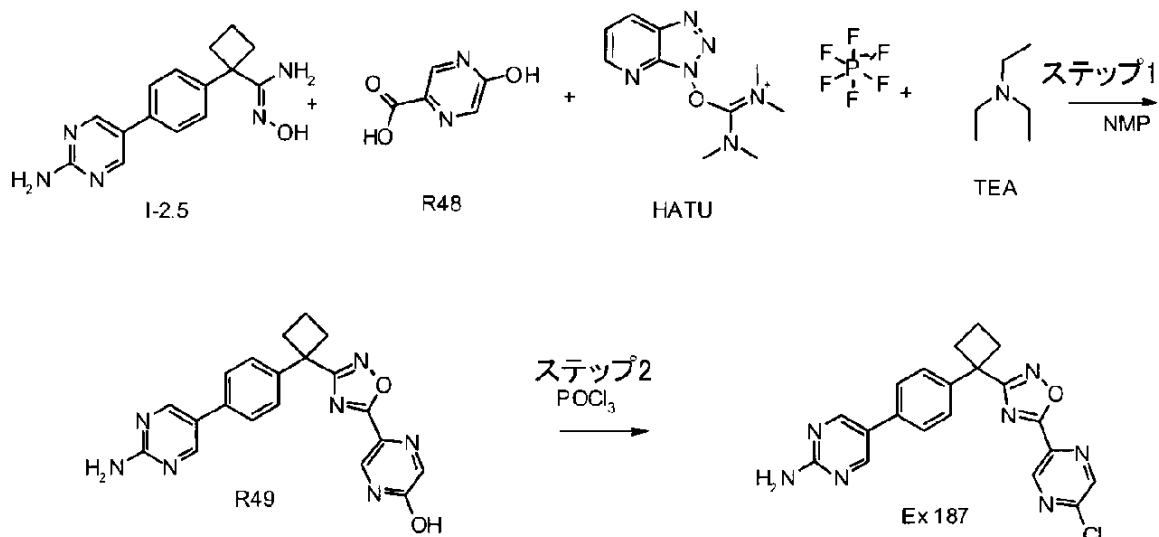
表8に挙げられる、方法5による化合物は、同じ様に合成される。

【0172】

方法6

5-(4-{1-[5-(5-クロロ-ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン(表8の例187)の合成

【化43】



ステップ1：5-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-1,2,4-オキサジアゾル-5-イル)-ピリジン-2-イルアミン(表8の例187)の合成

10

20

30

40

50

方法 1 において記載された条件を用いる ;  $m/z$  388 [M + 1] .

ステップ 2 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イル  
アミン ( 例 1 8 7 ) の合成

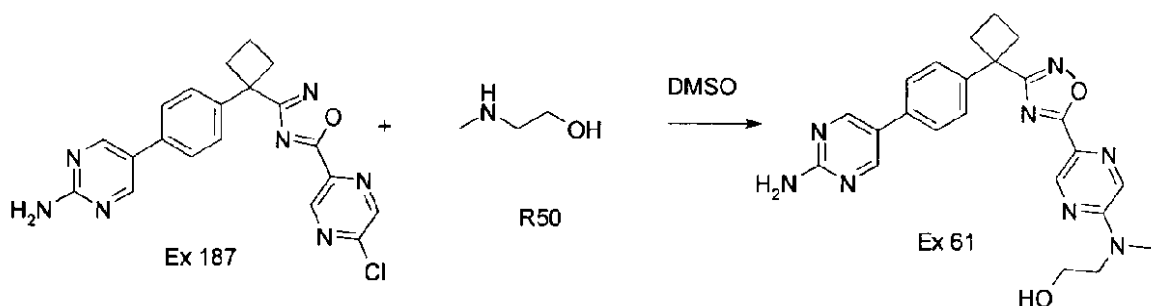
POCl<sub>3</sub> (3 mL) を、R49 (0.1 g、0.155 mmol) に加え、混合物を 50 で 3 時間加熱する。POCl<sub>3</sub> を真空除去し、残留物をクロマトグラフィーによって精製して、表題の化合物 (0.012 g) を得る；m/z 406.2 [M+1]。

表 8 に挙げられる、方法 6 による化合物は、同じ様に合成される。

## 方法 7

2 - { [ 5 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラジン - 2 - イル ] メチル - アミノ } - エタノール ( 表 8 の例 6 1 ) の合成

【化 4 4】



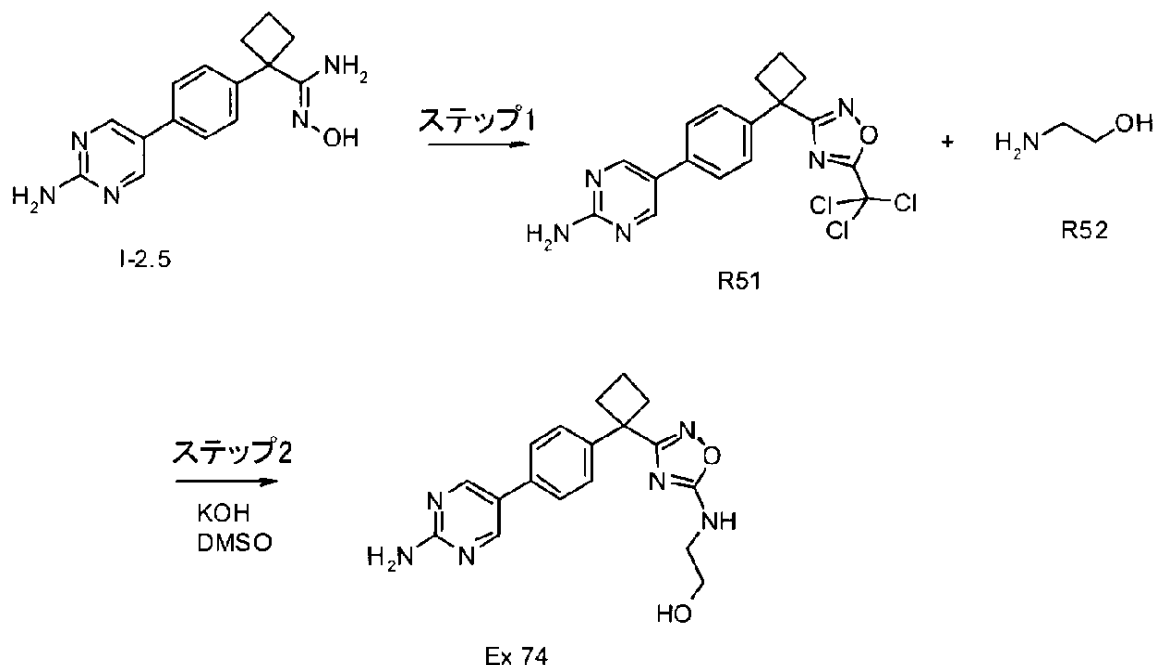
例 187 (0.256 g, 0.448 mmol) を、DMSO (3 mL) に溶かし、R50 (0.107 mL, 1.344 mmol) を加える。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、分取 HPLC によって直接精製して、表題の化合物 (0.055 g) を得る； $m/z$  455 [M + 1]。

表 8 に挙げられる、方法 7 による化合物は、同じ様に合成される。例 180 ~ 182 は溶媒として DMF を用い、例 183 は、溶媒として THF を、また 10 eq. のアミンを用い、例 193 は無溶媒 (neat) であり、例 194 ~ 203、および 307 ~ 309 は、溶媒として NMP を、また 3 eq. のジイソプロピルエチルアミン (DIEA) を用い、120 °C で 3 日間加熱する。

### 方法 8

2 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロ  
ブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イルアミノ ) - エタノール ( 表 8 の例 7 4  
 ) の合成

## 【化 4 5】



10

ステップ1：5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - トリクロロメチル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) - シクロブチル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 5 1 ) の合成

適切な試薬を用い、中間体の方法 I - E のステップ1において用いられた条件を用いる ;  $m/z$  411 [  $M + 1$  ]。

## 【 0 1 7 6 】

ステップ2：2 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イルアミノ ) - エタノール ( 例 7 4 ) の合成

R 5 1 ( 0 . 1 g , 0 . 2 4 3 m m o l ) を、R 5 2 ( 0 . 0 2 2 m L , 0 . 3 6 5 m m o l ) および K O H ( 0 . 0 2 0 g , 0 . 3 6 5 m m o l ) の D M S O ( 1 . 5 m L ) 溶液に加え、室温で3時間攪拌する。混合物を分取 H P L C によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 5 g ) を得る ;  $m/z$  353 [  $M + 1$  ]。

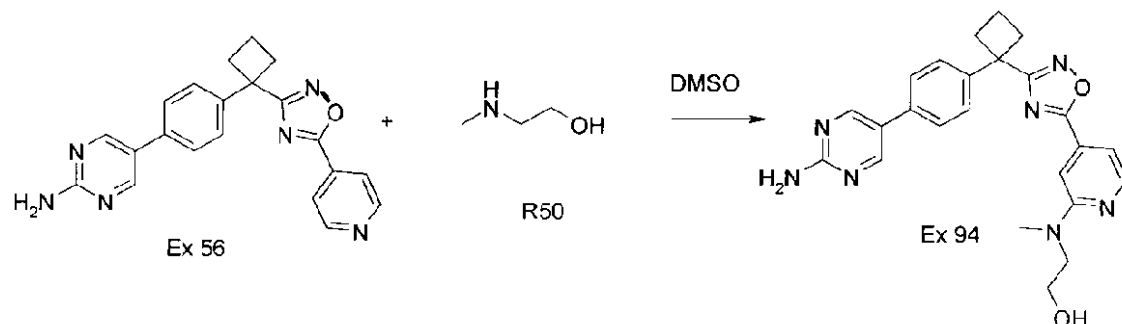
表 8 に挙げられる、方法 8 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 1 7 7 】

## 方法 9

2 - { [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - メチル - アミノ } - エタノール ( 表 8 の例 9 4 ) の合成

## 【化 4 6】



40

T H F を溶媒として用いる以外は、方法 7 に類似の合成 ;  $m/z$  440 . 2 [  $M + 1$  ]

50

表 8 に挙げられる、方法 9 による化合物は、同じ様に合成される。例 107 ~ 108 は、共溶媒として、1 mL の NMP を用いる。例 109、110、および 121 は、溶媒として、THF の代わりに、NMP を用いる。

## 方法 10

5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) - シクロブチル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 1 0 4 ) の合成

【化 4 7】



ステップ1：4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル ( R 5 2 ) の合成

合成は、方法 2 において用いられた条件と類似している。

【 0 1 7 9 】

ステップ 2 : 5 - { 4 - [ 1 - ( 5 - ピペラジン - 1 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジア  
ゾル - 3 - イル ) - シクロブチル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 1 0  
4 ) の合成

R 5 3 ( 0 . 0 4 9 g 、 0 . 0 8 9 m m o l ) を、ジオキサン中 4 M の H C l ( 0 . 2 2 1 m L 、 0 . 8 8 5 m m o l ) に溶かし、混合物を室温で一夜攪拌する。混合物を真空濃縮し、MeOH 中で超音波処理し、濾過して、表題の化合物 ( 0 . 0 0 8 g ) を得る；  
m / z 4 5 4 . 2 [ M + 1 ]。

表 8 に挙げられる、方法 10 による化合物は、同じ様に合成される。

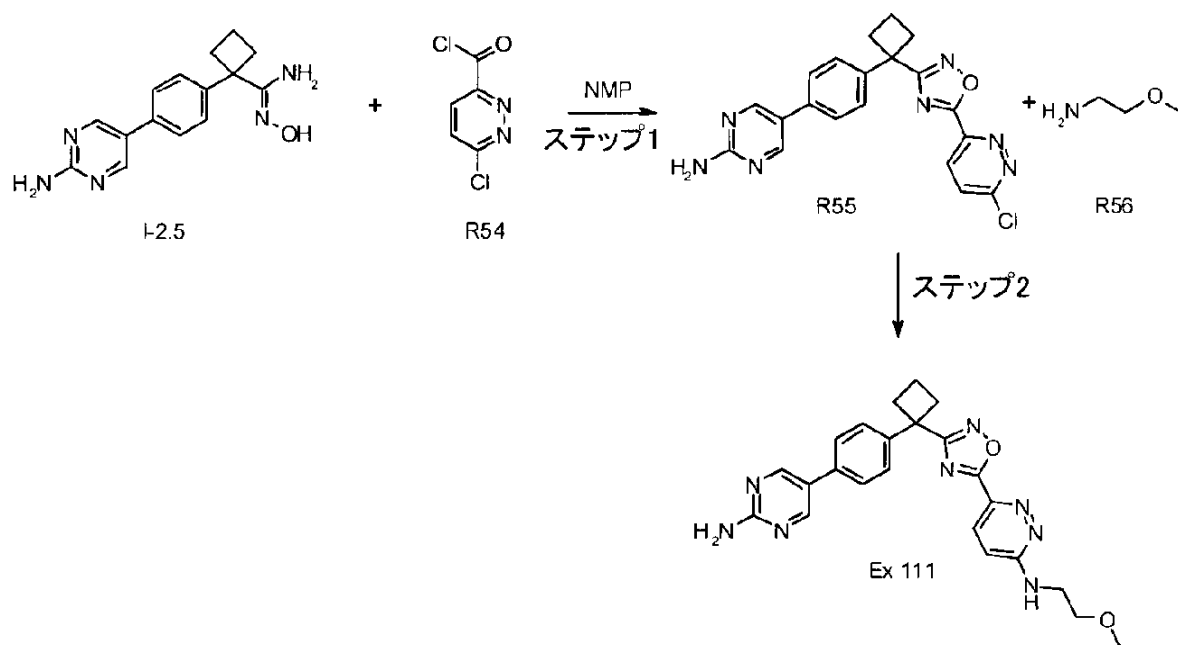
【 0 1 8 0 】

## 方法 1 1

[ 6 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ( 2 - メトキシ - エチル ) - アミン ( 表 8 の例 1 1 1 ) の合成

50

## 【化 4 8】



ステップ 1 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 6 - クロロ - ピリダジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 5 5 ) の合成

R 5 4 ( 0 . 2 2 3 g 、 1 . 2 6 1 m m o l ) および I - 2 . 5 ( 0 . 3 6 5 g 、 1 . 2 5 6 m m o l ) を、NMP ( 1 . 3 m L ) 中で 2 0 分間攪拌し、次いで、7 0 ° で 2 時間加熱する。水を加え、材料を濾過して、表題の化合物 ( 0 . 3 1 1 g ) を得る。

## 【 0 1 8 1 】

ステップ 2 : [ 6 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピリダジン - 3 - イル ] - ( 2 - メトキシ - エチル ) - アミン ( 例 1 1 1 ) の合成

R 5 5 ( 0 . 0 6 7 g 、 0 . 1 6 5 m m o l ) および R 5 6 ( 0 . 5 m L ) を 7 0 ° で 3 0 分間加熱し、次いで、真空濃縮し、分取 HPLC によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 2 2 g ) を得る ;  $m/z$  4 4 5 . 6 [  $M + 1$  ] 。

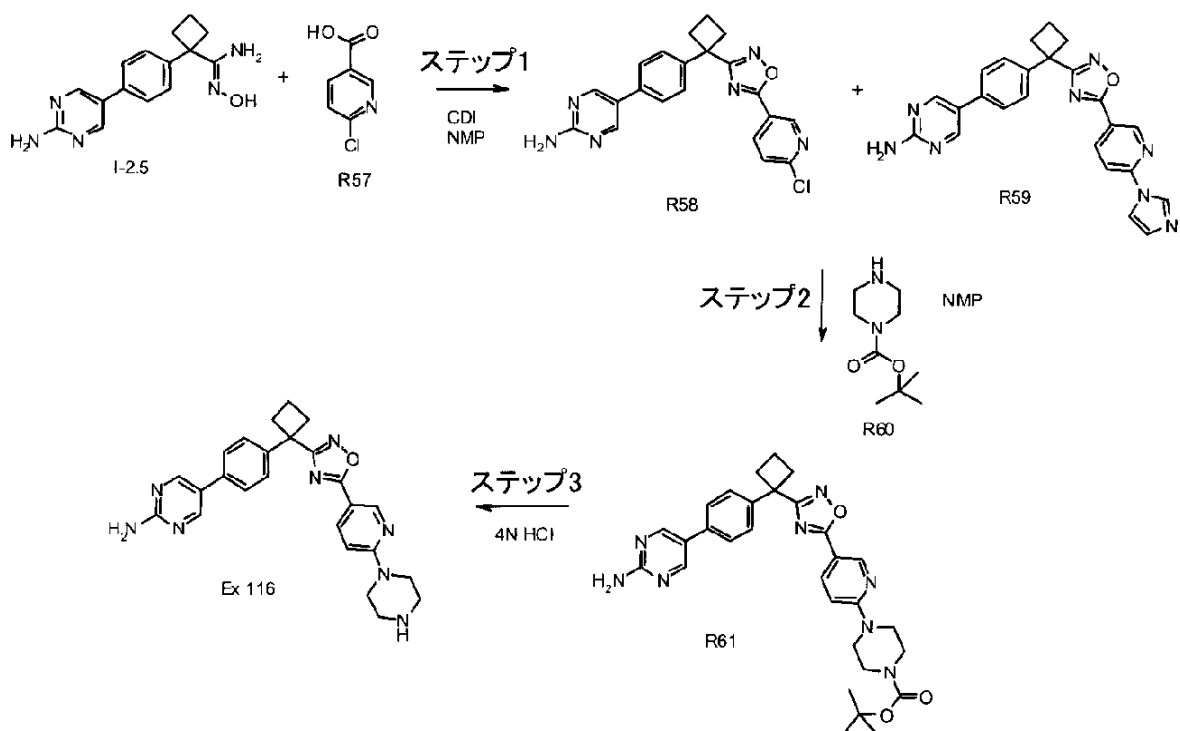
表 7 に挙げられる、方法 1 1 による化合物は、同じ様に合成される。化合物 2 7 1 および 2 7 2 は、1 1 5 ° で、DMSO を溶媒として実施する。

## 【 0 1 8 2 】

## 方法 1 2

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 1 1 6 ) の合成

## 【化 4 9】



ステップ1：5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 5 8 )、および 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 6 - イミダゾル - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 5 9 ) の合成

合成には、方法 1 において記載されたものと類似の条件を用い、R 5 8 および R 5 9 の両方（これらは混合物として次の反応に使用できる）を得る。

## 【 0 1 8 3 】

ステップ2：4 - [ 5 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピリジン - 2 - イル ] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル ( R 6 1 ) の合成

R 5 8 および R 5 9 の混合物 ( 0 . 2 g、0 . 4 9 4 m m o l ) および R 6 0 ( 0 . 2 7 6 g、1 . 4 8 2 m m o l ) を、NMP ( 3 m L ) 中で一夜還流する。次いで、混合物を冷却し、水で希釈し、濾過して、表題の化合物 ( 0 . 0 2 7 g ) を固体として得る。

## 【 0 1 8 4 】

ステップ3：5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 6 - ピペラジン - 1 - イル - ピリジン - 3 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 1 1 6 ) の合成

合成には、適切な試薬を用い、方法 1 0 のステップ 2 において記載されたものと類似の条件を用いる； $m/z$  455 . 4 [ M + 1 ]。

表 8 に挙げられる、方法 1 2 による化合物は、同じ様に合成される。

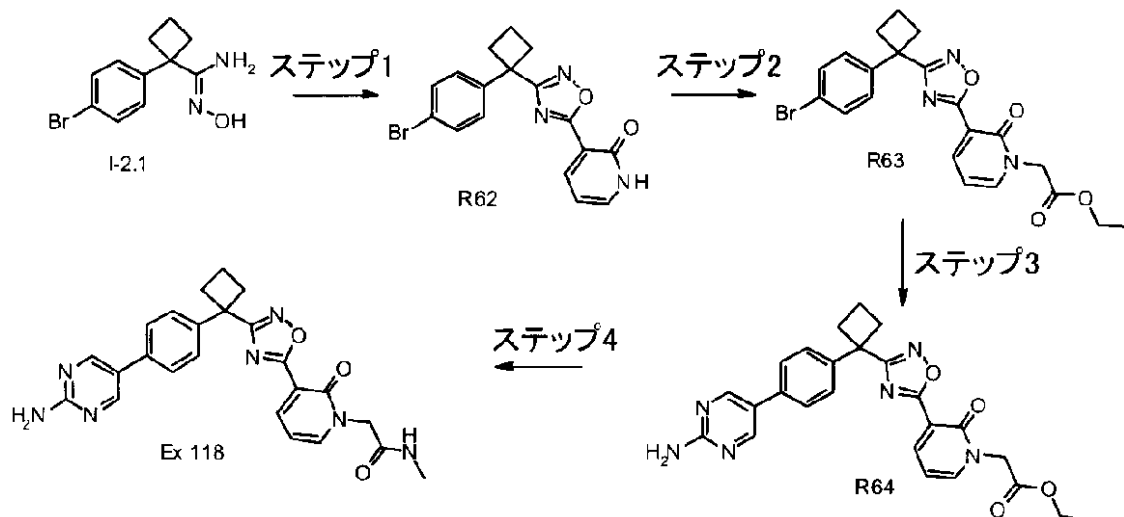
## 【 0 1 8 5 】

## 方法 1 3

2 - [ 3 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ] - N - メチル - アセトアミド ( 表 8 の例 1 1 8 ) の合成



## 【化 5 0】



10

ステップ 1 : 3 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 1 H - ピリジン - 2 - オン ( R 6 2 ) の合成

用いた合成は、適切な試薬を用い、中間体の方法 I - B において用いたものと同様である ;  $m/z$  373 [  $M + 1$  ]。

20

ステップ 2 : ( 3 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル } - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ) - 酢酸エチルエステル ( R 6 3 ) の合成

用いた合成は、適切な試薬を用い、中間体の方法 I - H において用いたものと同様である ;  $m/z$  459 [  $M + 1$  ]。

## 【 0 1 8 6 】

ステップ 3 : [ 3 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ] - 酢酸エチルエステル ( R 6 4 ) の合成

30

用いた合成は、適切な試薬を用い、方法 3 において用いたものと同様である ;  $m/z$  473 [  $M + 1$  ]。

ステップ 4 : 2 - [ 3 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - 2 - オキソ - 2 H - ピリジン - 1 - イル ] - N - メチル - アセトアミド ( 例 1 1 8 ) の合成

用いた合成は、適切な試薬を用い、中間体 I - 6 . 4 6 の合成のステップ 2 において用いたものと同様である ;  $m/z$  458 [  $M + 1$  ]。

表 8 に挙げられる、方法 1 3 による化合物は、同じ様に合成される。

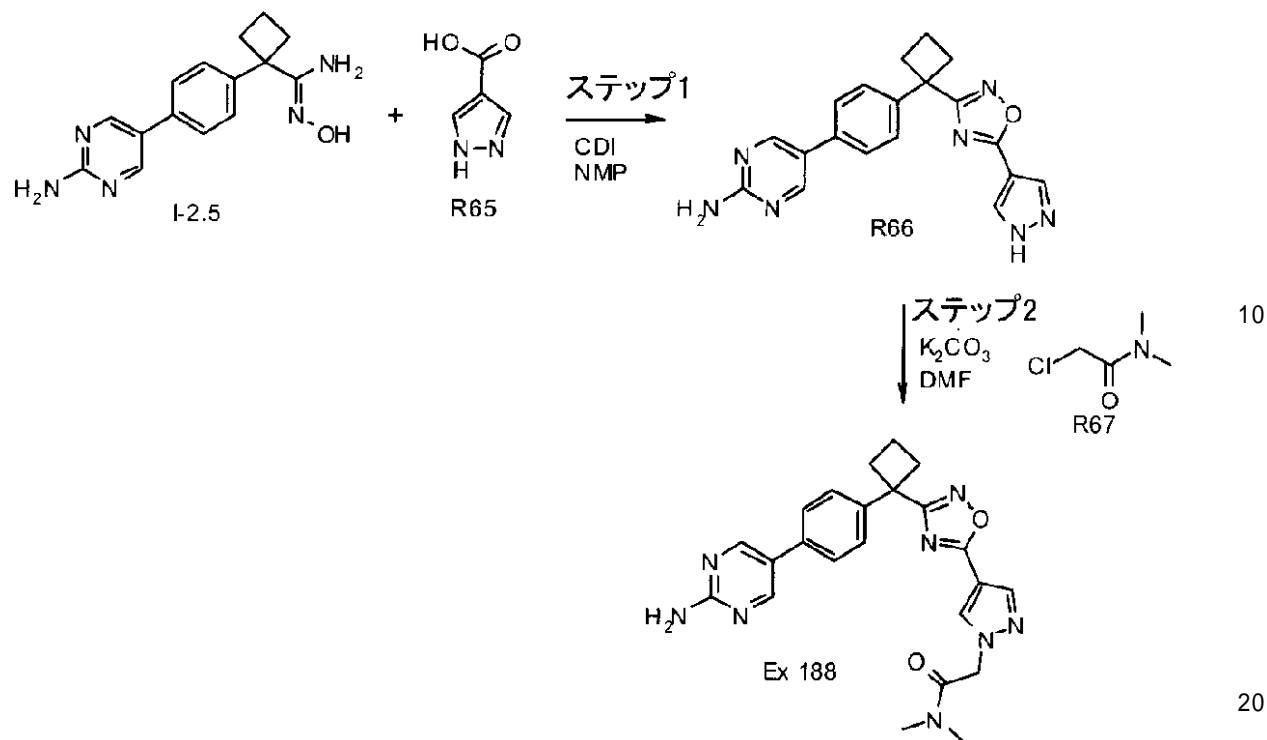
## 【 0 1 8 7 】

## 方法 1 4

40

2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピラゾール - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - アセトアミド ( 表 8 の例 1 8 8 ) の合成

## 【化 5 1】



ステップ1：5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 6 6 ) の合成

R 6 5 ( 8 . 7 0 3 g 、 7 7 . 6 4 8 m m o l ) および C D I ( 1 2 . 5 9 1 g 、 7 7 . 6 4 8 m m o l ) を、NMP ( 8 0 m L ) 中、5 0 ° で 3 0 分間撹拌する。I - 2 . 5 ( 2 0 g 、 7 0 . 5 8 9 m m o l ) を加え、混合物を 1 3 0 ° で 2 時間加熱する。反応物を室温まで冷却し、1 L の蒸留水を加え、そのまま 4 8 時間撹拌する。水をデカンテーションして、表題の化合物 ( 2 4 . 5 6 6 g ) をオイルとして得る； $m/z$  3 6 0 . 4 [ M + 1 ] 。

## 【 0 1 8 8 】

ステップ2：2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - アセトアミド ( 例 1 8 8 ) の合成

R 6 6 ( 1 g 、 2 . 7 8 3 m m o l ) を DMF ( 5 m L ) に溶かし、次いで、 $K_2CO_3$  ( 0 . 3 8 5 g 、 2 . 7 8 3 m m o l ) および R 6 7 ( 0 . 2 8 6 m L 、 2 . 7 8 3 m m o l ) を加える。混合物を室温で一夜撹拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機物を、水および塩水で順次洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (  $SiO_2$  、 5 % MeOH / DCM ) によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 5 1 9 g ) を得る； $m/z$  4 4 5 . 4 [ M + 1 ] 。

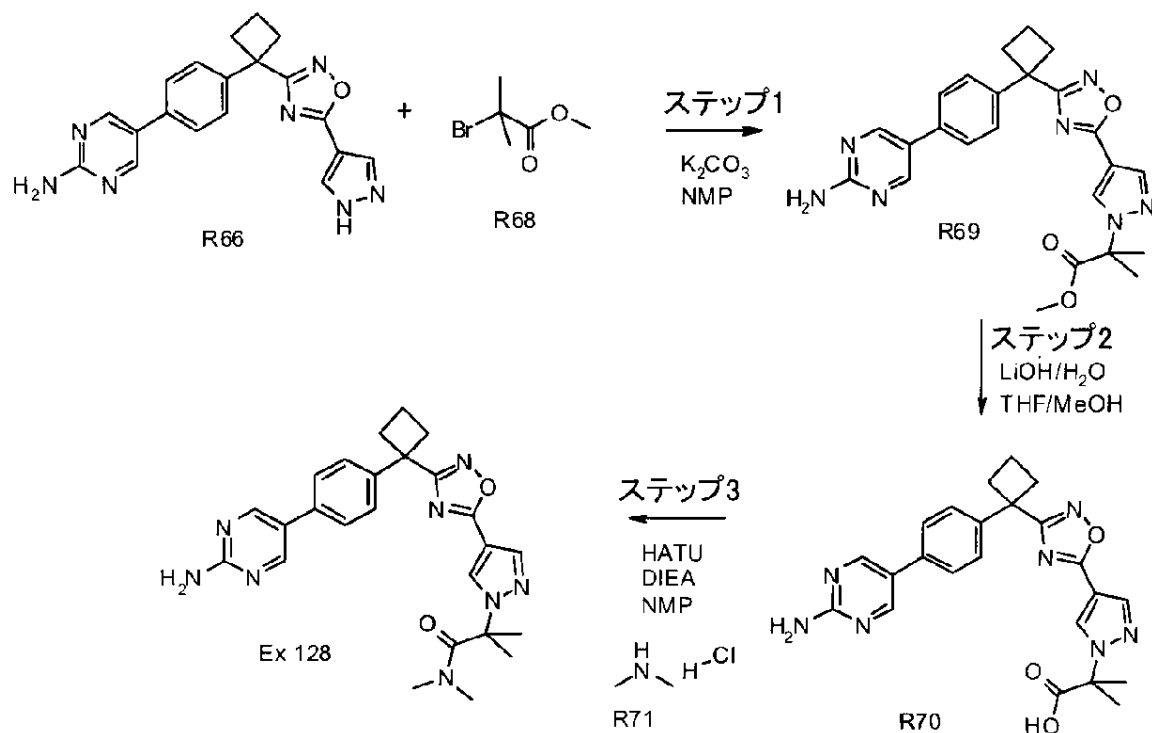
表 8 に挙げられる、方法 1 4 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 1 8 9 】

## 方法 1 5

2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - イソ酪酸アミド ( 表 8 の例 1 2 8 ) の合成

## 【化 5 2】



ステップ 1 : 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 2 - メチル - プロピオン酸メチルエステル ( R 6 9 ) の合成

R 6 6 ( 0 . 1 g , 0 . 2 7 8 m m o l ) および  $K_2CO_3$  ( 0 . 0 4 2 g , 0 . 3 0 6 m m o l ) を、NMP ( 2 m L ) 中で合わせ、R 6 8 ( 0 . 1 0 8 g , 0 . 5 5 7 m m o l ) を加える。反応物を 5 0 で 4 時間攪拌し、水で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機物を水、次いで、塩水で洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 ( 0 . 0 1 2 g ) を得る ;  $m/z$  4 7 4 . 3 [  $M+1$  ] 。

例 1 2 9 は、 $K_2CO_3$  の代わりに、 $Cs_2CO_3$  を用いる。

## 【 0 1 9 0 】

ステップ 2 : 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 2 - メチル - プロピオン酸 ( R 7 0 ) の合成

R 6 9 ( 0 . 1 2 9 g , 0 . 2 7 2 m m o l ) を、THF / 水 / MeOH ( 1 / 0 . 5 / 0 . 2 m L ) に溶かし、LiOH ( 0 . 0 3 4 g , 0 . 8 1 7 m m o l ) を加える。反応物を 4 0 で 1 時間攪拌し、1 N の HCl で希釈し、EtOAc で抽出する。合わせた有機物を、塩水で洗い、 $Na_2SO_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 ( 0 . 0 8 7 g ) を得る ;  $m/z$  4 4 6 . 2 [  $M+1$  ] 。

## 【 0 1 9 1 】

ステップ 3 : 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - イソ酪酸アミド ( 例 1 2 8 ) の合成

R 7 0 ( 0 . 0 8 7 g , 0 . 1 9 5 m m o l ) を NMP ( 2 m L ) に溶かし、HATU ( 0 . 0 8 9 g , 0 . 2 3 4 m m o l ) を加える。混合物を 1 5 分間攪拌し、その後、DIEA ( 0 . 1 0 2 m L , 0 . 5 8 6 m m o l ) および R 7 1 ( 0 . 0 2 4 g , 0 . 2 9 3 m m o l ) を加え、次いで、2 時間攪拌する。反応物を分取 HPLC で直接精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 7 2 g ) を得る ;  $m/z$  4 7 3 . 3 [  $M+1$  ] 。

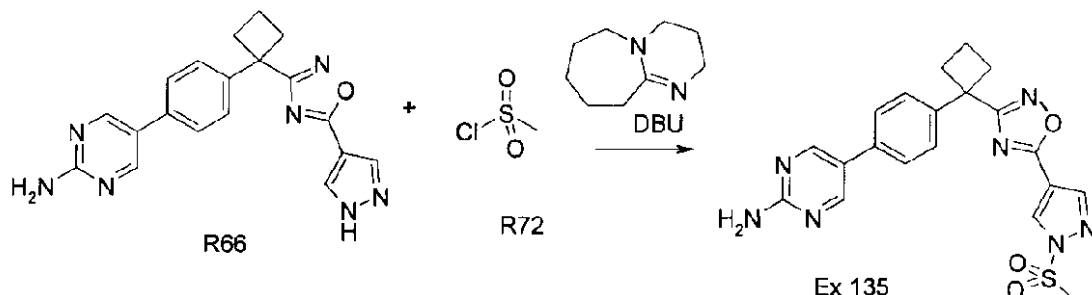
表 8 に挙げられる、方法 1 5 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 1 9 2 】

## 方法 1 6

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - メタンスルホニル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 1 3 5 ) の合成

## 【 化 5 3 】



10

R 6 6 ( 0 . 0 6 5 g , 0 . 1 8 1 m m o l ) を、T H F ( 2 m L ) に溶かし、D B U ( 0 . 0 3 3 m L , 0 . 2 2 6 m m o l ) で処理する。R 7 2 ( 0 . 0 2 9 m L , 0 . 2 7 1 m m o l ) を滴下して加え、反応物を室温で1時間攪拌する。少量のD M A P ( < 1 0 m g ) およびさらなる1 e q のR 7 2 およびD B U を加え、さらに1時間攪拌する。真空濃縮し、1 m L のA C N / 水に再溶解し、数滴のアモニア ( M e O H 中 ) で反応停止させる。濾過し、逆相分取H P L C によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 4 5 g ) を得る ; m / z 4 6 7 . 3 [ M + 1 ] 。

20

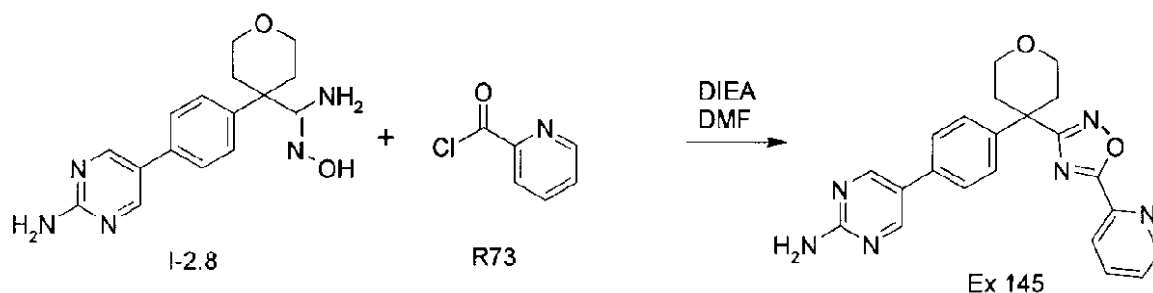
表 8 に挙げられる、方法 1 6 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 1 9 3 】

## 方法 1 7

5 - { 4 - [ 4 - ( 5 - ピリジン - 2 - イル - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ) - テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル ] - フェニル } - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 表 8 の例 1 4 5 ) の合成

## 【 化 5 4 】



30

I - 2 . 8 ( 0 . 1 g , 0 . 3 1 9 m m o l ) をD M F ( 1 m L ) に溶かし、次いで、D I E A ( 0 . 3 m l , 1 . 6 2 5 m m o l ) およびR 7 3 ( 0 . 0 7 1 g , 0 . 5 m m o l ) を加え、混合物を120℃で2時間加熱する。溶媒を真空除去し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( S i O<sub>2</sub>、0 ~ 6 0 % E t O A c / ヘプタン、次いで、0 ~ 5 % M e O H / D C M ) によって精製して、表題の化合物 ( 0 . 0 5 2 g ) を得る ; m / z 4 0 1 . 6 [ M + 1 ] 。

40

表 8 に挙げられる、方法 1 7 による化合物は、同じ様に合成される。例 1 6 7 および 1 6 9 は、溶媒としてN M P を用いる。

## 【 0 1 9 4 】

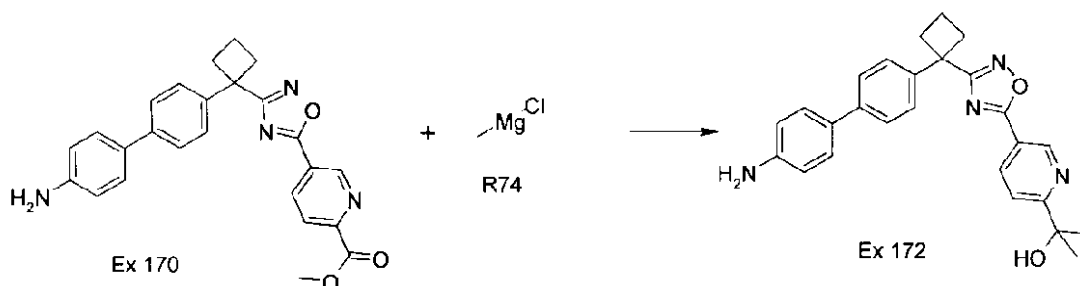
## 方法 1 8

2 - ( 5 - { 3 - [ 1 - ( 4 ' - アミノ - ビフェニル - 4 - イル ) - シクロブチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル } - ピリジン - 2 - イル ) - プロパン - 2 - オー

50

ル（表 8 の例 1 7 2 ）の合成

【化 5 5】



10

Ex 170 (0.3 g, 0.7 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、R 7 4 (2.334 mL, 3 M、7.002 mmol) を加える。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、水で処理し、DCM で抽出する。合わせた有機物を塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物を逆相分取 HPLC によって精製して、表題の化合物 (0.020 g) を得る； $m/z$  429.2 [M+1]。

表 8 に挙げられる、方法 1 8 による化合物は、同じ様に合成される。

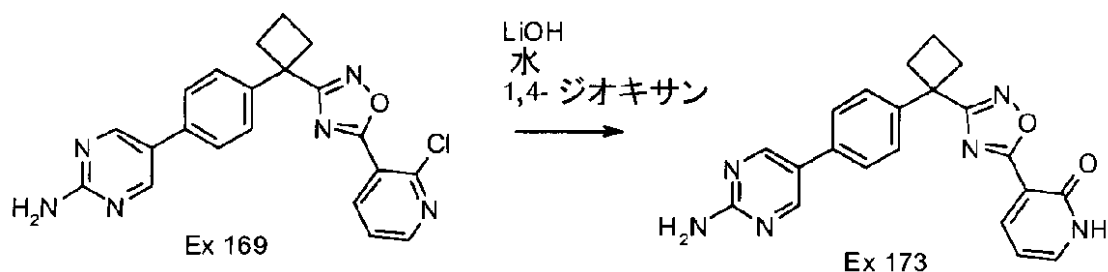
【0195】

方法 1 9

3 - (3 - {1 - [4 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - シクロブチル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル) - 1 H - ピリジン - 2 - オン (表 8 の例 1 7 3) の合成

20

【化 5 6】



30

Ex 169 (0.1 g, 0.247 mmol) を 1, 4 - ジオキサン (4 mL) に溶かし、LiOH (1 mL、10% 水溶液) を加え、反応物を 70 で一夜攪拌する。さらなる LiOH を加え (2 mL の 10% 水溶液を加え、数時間後、30 mg の LiOH および 3 mL の水を加える)、反応物を一夜加熱し、室温まで冷却し、真空濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 10% MeOH / DCM) によって精製して、表題の化合物 (0.020 g) を得る； $m/z$  387.2 [M+1]。

表 8 に挙げられる、方法 1 9 による化合物は、同じ様に合成される。

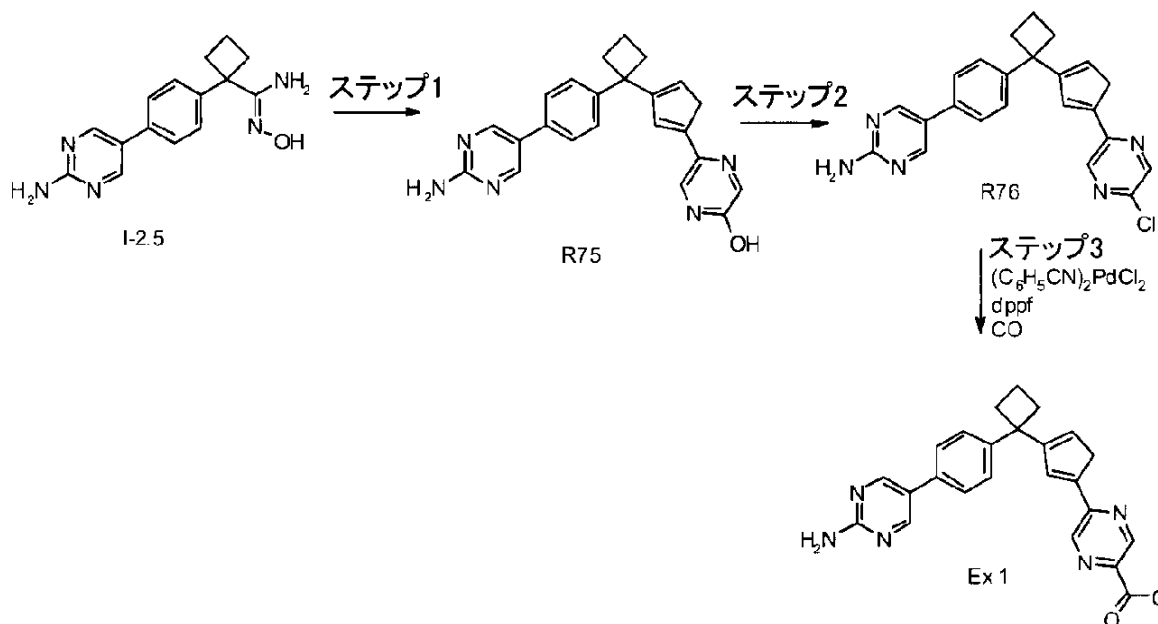
【0196】

方法 2 0

5 - (3 - {1 - [4 - (2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル) - フェニル] - シクロブチル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾル - 5 - イル) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (表 8 の例 1) の合成

40

## 【化 5 7】



10

ステップ 1 : 5 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニ  
ル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラジン - 2 - オール ( R 7 5 ) の合成

20

R 7 5 の合成は、適切な試薬により、方法 2 において用いられた条件を用いる ;  $m/z$  388.2 [ M + 1 ]。

## 【 0 1 9 7 】

ステップ 2 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 5 - クロロ - ピラジン - 2 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 7 6 ) の合成

R 7 6 の合成は、適切な試薬により、例 6 のステップ 2 において用いられた条件を用いる ;  $m/z$  406.2 / 408.2 [ M + 1 , M + 3 3 : 1 ]。

30

ステップ 3 : 5 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル ( 例 1 ) の合成

R 7 6 ( 3 g 、 7.392 mmol )、ビス ( ベンゾニトリル ) パラジウム ( II ) クロリド (  $(C_6H_5CN)_2PdCl_2$ 、0.008 g、0.020 mmol )、dppf ( 0.546 g、0.986 mmol )、無水トリエチルアミン ( 12.8 mL、98.56 mmol )、メタノール ( 200 mL ) および DMF ( 200 mL ) を、一酸化炭素で飽和させ、次いで、オートクレーブ容器内で、20 psi の CO 雰囲気下に、65 で加熱する。5 時間後、反応物を室温まで冷却し、Celite ( 登録商標 ) 床を通して濾過し、フィルターケーキを EtOAc ですすぎ洗いする。有機層を冷やした塩水で洗い、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物を分取 HPLC によって精製して、表題の化合物 ( 0.06 g ) を得る ;  $m/z$  430.5 [ M + 1 ]。

40

表 8 に挙げられる、方法 20 による化合物は、同じ様に合成される。

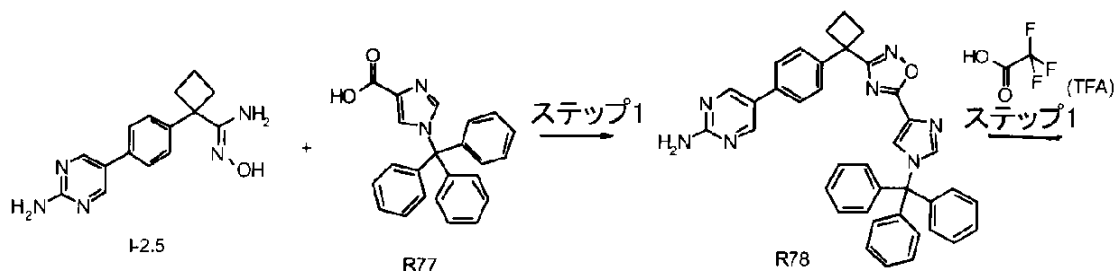
## 【 0 1 9 8 】

## 方法 2 1

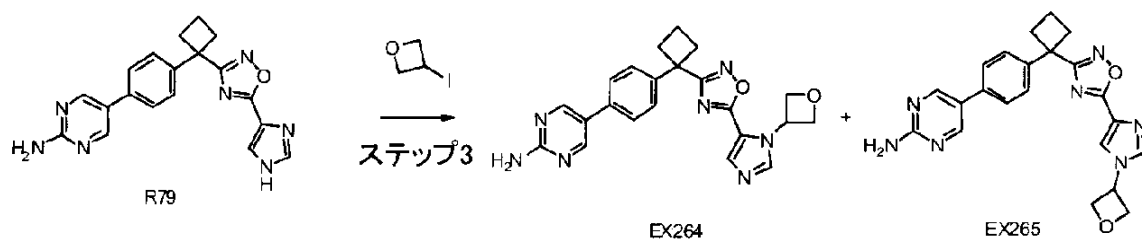
5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 3 - オキセタン - 3 - イル - 3 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 264 )、および 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 265 ) の合成

50

## 【化 5 8】



10



20

ステップ 1 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 7 8 ) の合成

R 7 7 ( 7 5 0 m g 、 2 . 1 m m o l ) の T H F ( 1 0 m L ) 中の懸濁液に、1 , 1 ' - カルボニルジイミダゾール ( 3 4 3 m g 、 2 . 1 m m o l ) を室温で加える。混合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌する。I - 2 . 5 ( 4 0 0 m g 、 1 . 4 m m o l ) の T H F ( 5 m L ) 中の懸濁液を、上の混合物に加え、得られる混合物を、マイクロ波反応器内で、1 3 0 で 2 時間加熱する。混合物を冷まし、真空濃縮する。残留物を H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) および E t O A c ( 2 0 m L ) で抽出する。合わせた有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過する。濾液を濃縮し、残留物を、溶離液として C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> 中 1 0 % の M e O H を用いるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、R 6 8 ( 7 6 0 m g ) を得る ; m / z : 6 0 2 [ M + 1 ] 。

30

## 【 0 1 9 9 】

ステップ 2 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 7 9 ) の合成

R 7 8 ( 7 6 0 m g 、 1 . 2 m m o l ) の C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 0 m L ) 溶液に、T F A ( 0 . 5 m L 、 6 . 3 m m o l ) を室温で加える。溶液を同じ温度で 2 4 時間攪拌する。溶液を真空濃縮して、R 7 9 ( 3 5 0 m g ) を得る ; m / z : 3 6 0 [ M + 1 ] 。

## 【 0 2 0 0 】

ステップ 3 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 3 - オキセタン - 3 - イル - 3 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 6 4 ) 、および 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - オキセタン - 3 - イル - 1 H - イミダゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 6 5 ) の合成

丸底フラスコに、D M F ( 1 0 m L ) 中、R 7 9 ( 3 7 5 m g 、 1 . 0 m m o l ) 、 3 - ヨードオキセタン ( 3 8 4 m g 、 2 . 0 m m o l ) および K<sub>2</sub> C O<sub>3</sub> ( 4 3 3 m g 、 3 . 1 m m o l ) を入れる。反応混合物を 8 0 で 1 2 時間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、水 ( 1 0 m L ) を加える。溶液を、E t O A c ( 2 0 m L ) および H<sub>2</sub>O ( 1 0 m L

40

50

表 8 に挙げられる、方法 2 1 による化合物は、同じ様に合成される。

## 方法 2 2

10

## 【化 5 9】



30

40

## 50

R 8 1 ( 2 1 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l ) のメタノール ( 1 5 m l ) 中の懸濁液を撹拌しながら、アセチルクロリド ( 0 . 5 0 m l 、 7 . 0 0 m m o l ) を滴下して加える。得られる混合物を室温で一夜撹拌する。この時間の後、反応物を、2 N のアンモニア ( M e



OH中)で塩基性にし、濃縮する。残っている粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(10gのシリカゲル、0~10% MeOH / DCM)により精製して、表題の化合物(32mg)を得る;  $m/z$  456.3 [M+1]。

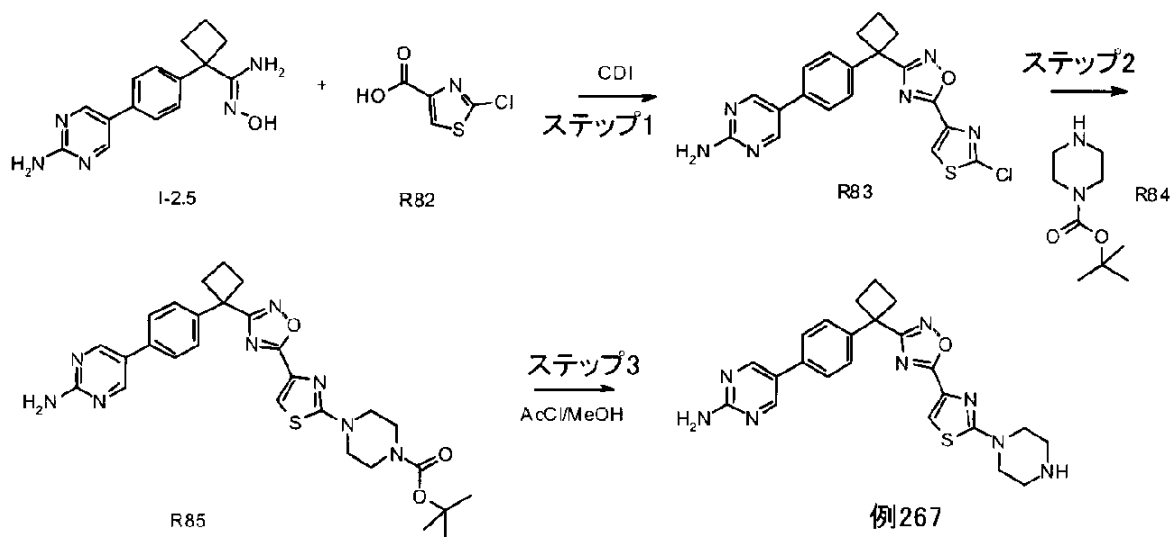
表8に挙げられる、方法22による化合物は、同じ様に合成される。例282~284では、ステップ1における溶媒として、ジオキサンの代わりにTHFを用いた。

#### 【0203】

##### 方法23

5-(4-{1-[5-(2-ピペラジン-1-イル-チアゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン(例267)の合成

#### 【化60】



ステップ1: 5-(4-{1-[5-(2-クロロ-チアゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリミジン-2-イルアミン(R83)の合成

R82(173mg、1.06mmol)のTHF(5ml)中の懸濁液に、CDI(72mg、1.06mmol)を室温に加える。混合物を50℃で30分間攪拌する。この時間の後、I-2.5(200mg、0.71mmol)を加え、得られる混合物を80℃で3時間加熱する。混合物を周囲温度まで冷却し、AcOH(0.5ml)で処理する。80℃まで温めた後、反応物を一夜攪拌する。室温まで冷却した後、反応物を、水およびEtOAcに注ぐ。相分離させ、水性相をEtOAcで抽出する。合わせた有機物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮し、粗生成物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー(25gのシリカゲル、0~8% MeOH / DCM)により精製する。生成物を含むフラクションを濃縮して、R83(120mg)を得る;  $m/z$  411.1。

#### 【0204】

ステップ2: 4-[4-(3-{1-[4-(2-アミノ-ピリミジン-5-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-チアゾル-2-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(R85)の合成

R83(120mg、0.29mmol)のNMP(4ml)溶液に、R84(82mg、0.44mmol)および炭酸カリウム(101mg、0.73mmol)を加える。容器に蓋をし、80℃に一夜温める。この時間の後、反応物を周囲温度まで冷却し、水およびEtOAcに注ぐ。相分離させ、水性相をEtOAc(2x)で抽出する。合わせた有機物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮する。残っている残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(10gのシリカゲル、0~5% MeOH / DCM)により精製し、生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、R85(70mg)を得る。

## 【 0 2 0 5 】

ステップ 3 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 2 - ピペラジン - 1 - イル - チアゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 6 7 ) の合成

R 8 5 d ( 7 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l ) をメタノール ( 5 m l ) に攪拌した懸濁液を、アセチルクロリド ( 0 . 2 0 m l 、 2 . 8 0 m m o l ) を滴下して加える。得られる溶液を周囲温度で一夜攪拌する。この時間の後、反応物を、7 N のアンモニア ( メタノール中 ) を用い塩基性にし、濃縮する。残っている固体を、1 0 % M e O H / D C M で希釈し、濾過する。固体を D C M で洗い、合わせた濾液を濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー ( 1 5 g のアミンカラム、0 ~ 8 % M e O H / D C M ) により精製して、表題の化合物 ( 3 5 m g ) を得る m / z 4 6 1 . 4 [ M + 1 ] 。

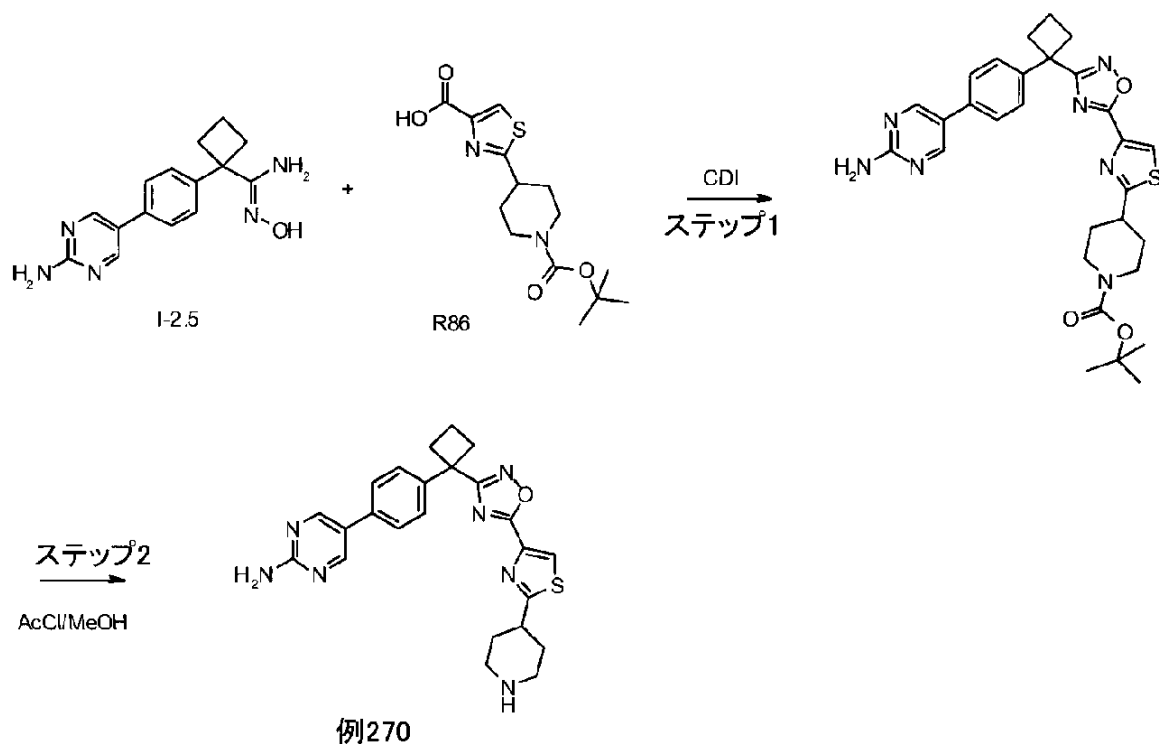
表 8 に挙げられる、方法 2 3 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 2 0 6 】

## 方法 2 4

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 7 0 ) の合成

## 【 化 6 1 】



ステップ 1 : 4 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - チアゾル - 2 - イル ] - ピペリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル ( R 8 7 ) の合成

R 8 6 ( 4 0 0 m g 、 1 . 2 8 m m o l ) の T H F ( 1 0 m l ) 中の懸濁液に、C D I ( 2 0 8 m g 、 1 . 2 8 m m o l ) を室温で加える。混合物を 5 0 で 3 0 分間攪拌する。この時間の後、I - 2 . 5 ( 3 0 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l ) を加え、得られる混合物を 8 0 で 3 時間加熱する。この時間の後、反応物を室温まで冷却し、A c O H ( 1 m l ) で処理する。反応物を 8 0 に 1 6 時間温め、室温まで冷却する。反応物を、水および E t O A c に注ぐ。相分離させ、水性相を E t O A c ( 1 x ) で抽出する。合わせた有機物を乾燥し ( M g S O 4 ) 、濾過し、濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー ( 2 5 g のシリカゲル、0 ~ 5 % M e O H / D C M ) により精製し、R 8 7 ( 4 5 0 m g

を得て、これを、さらなる精製なしに用いる。

【0207】

ステップ2：5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 2 - ピペリジン - 4 - イル - チアゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 270 ) の合成

R 87 ( 450 mg、0.80 mmol ) をメタノール ( 25 ml ) に攪拌した溶液に、アセチルクロリド ( 1.5 ml、21.0 mmol、滴下 ) を加える。得られる混合物を室温で一晩攪拌する。この時間の後、反応物を、2 N のアンモニア ( メタノール中 ) を用いて塩基性にし、濃縮する。残っている固体を、フラッシュクロマトグラフィー ( 15 g のアミンカラム、5 ~ 10 % MeOH / DCM ) により精製して、表題の化合物 ( 150 mg ) を得る  $m/z$  460.4 [ M + 1 ]。

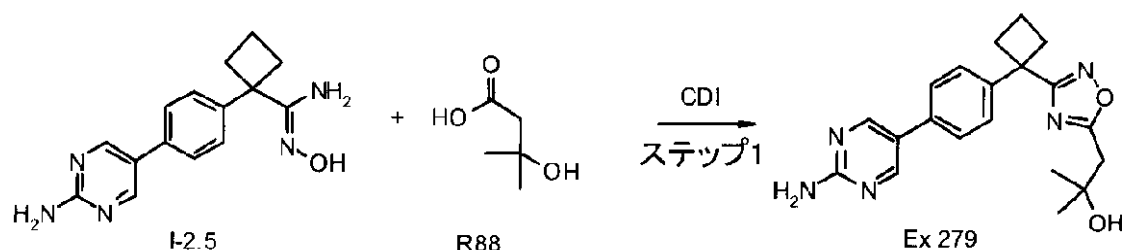
10

【0208】

方法 25

1 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - 2 - メチル - プロパン - 2 - オール ( 例 279 ) の合成

【化 62】



20

R 88 ( 125 mg、1.06 mmol ) の THF ( 10 ml ) 中の懸濁液に、CDI ( 172 mg、1.06 mmol ) を室温に加える。混合物を 50 で 30 分間攪拌する。この時間の後、I - 2.5 ( 200 mg、0.71 mmol ) を加え、得られる混合物を 80 で 20 時間加熱する。この時間の後、反応物を周囲温度まで冷却し、AcOH ( 1 ml ) で処理する。反応物を 80 まで温め、6 時間攪拌する。混合物を周囲温度まで冷却し、一夜攪拌する。反応物を濃縮し、残っている残留物を、カラムクロマトグラフィー ( 25 g のシリカゲル、0 ~ 5 % MeOH / DCM ) により精製する。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、表題の化合物 ( 100 mg ) を得る  $m/z$  366.4 [ M + 1 ]。

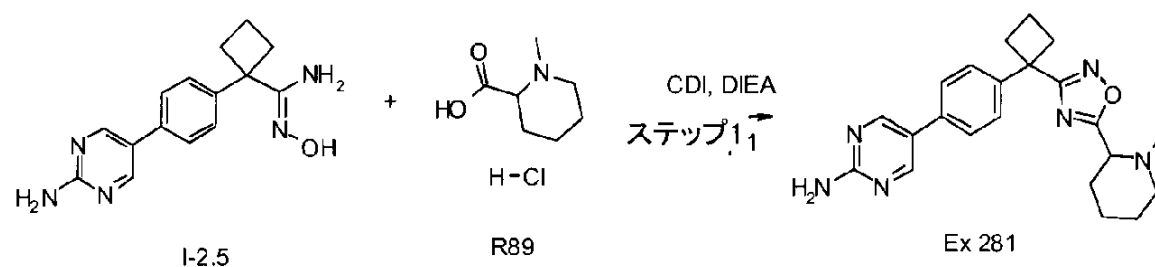
30

【0209】

方法 26

5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 2 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 281 ) の合成

【化 63】



40

R 89 ( 190 mg、1.06 mmol ) のジオキサン ( 10 ml ) 中の懸濁液に、D

50

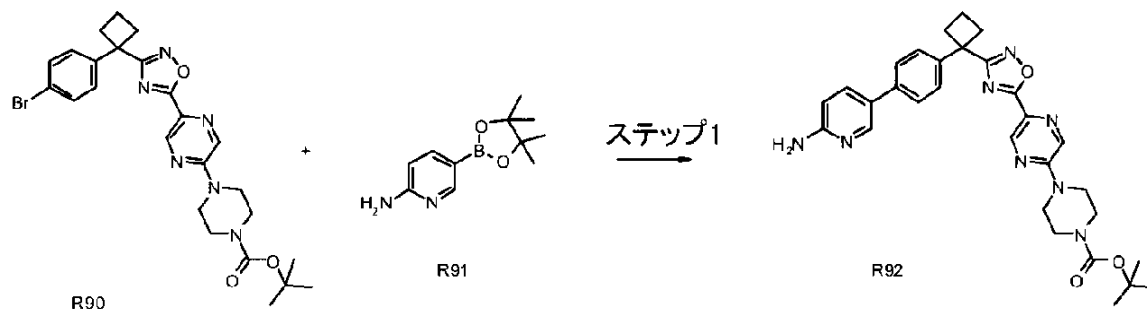
IEA (0.18 ml、1.06 mmol) および CDI (172 mg、1.06 mmol) を、室温で加える。混合物を 50 で 30 分間攪拌する。この時間の後、I-2.5 (200 mg、0.71 mmol) を加え、得られる混合物を 100 で 20 時間加熱する。この時間の後、反応物を濃縮し、残っている残留物を、カラムクロマトグラフィー (25 g のシリカゲル、0 ~ 5 % MeOH / DCM) により精製する。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、表題の化合物 (140 mg) を得る  $m/z$  391.4 [M + 1]。

# 【0210】

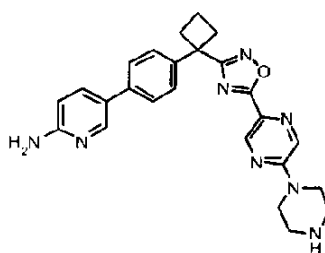
## 方法 27

5 - (4 - {1 - [5 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピラジニル - 5' - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル] - シクロブチル} - フェニル) - ピリジン - 2 - イルアミン (例 297) の合成

# 【化 64】



## ステップ2 AcCl/MeOH



例297

ステップ 1 : 5' - (3 - {1 - [4 - (6 - アミノ - ピリジン - 3 - イル) - フェニル] - シクロブチル} - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 5 - イル) - 2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - [1, 2'] ビピラジニル - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (R92) の合成

100 ml のフラスコに、DMF (25 ml) 中の R90 (600 mg、1.11 mmol) を加え、その後、R91 (268 mg、1.22 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (128 mg、0.11 mmol) および 2 M の  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液 (2.22 ml、4.43 mmol) を加える。反応混合物を 100 で 16 時間攪拌し、その時間の後、それを塩水に注ぎ、EtOAc (3x) で抽出する。合わせた有機物フラクションを乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、次いで、真空濃縮して、粗材料を得る。カラムクロマトグラフィー (50 g のシリカゲル、0 ~ 10 % MeOH / DCM) による精製により、R92 (155 mg) を得る。

# 【0211】

ステップ 2 : 5 - (4 - {1 - [5 - (3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - 2H - [1, 2'] ビピラジニル - 5' - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル] - シク

ロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン(例297)の合成

20 mlのシンチエーションバイアルに、メタノール(10 ml)を入れ、その後、アセチルクロリド(1 ml、14.01 mmol、滴下)を加える。添加が完了したら、R92(150 mg、0.27 mmol)を、メタノール懸濁液(5 ml)として加える。周囲温度で一晩撹拌した後、反応物を濃縮する。残っている残留物をNaHCO<sub>3</sub>(飽和)およびDCMで希釈する。相分離させ、水性相をDCMであと2回抽出する。合わせた有機物を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮する。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー(10 gのシリカゲル、0~10% MeOH/DCM)により精製して、表題の化合物(50 mg)を得るm/z 455.4[M+1]。

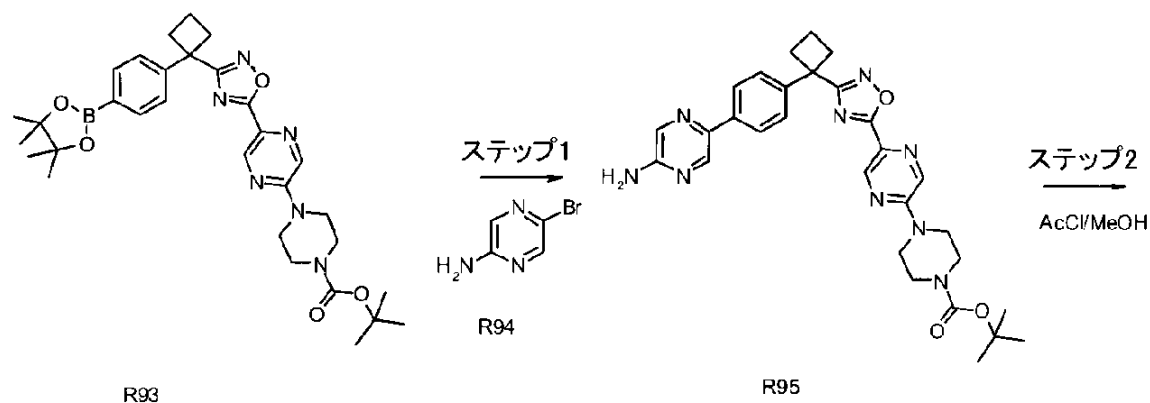
【0212】

10

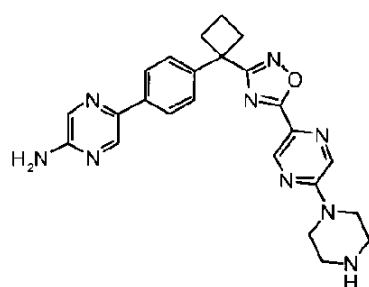
方法28

5-(4-{1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン(例303)の合成

【化65】



20



例303

30

ステップ1: 5'-(3-{1-[4-(5-アミノ-ピラジン-2-イル)-フェニル]-シクロブチル}-[1,2,4]オキサジアゾル-5-イル)-2,3,5,6-テトラヒドロ-[1,2']ピピラジニル-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(R95)の合成

40

マイクロ波反応容器に、DMF(15 ml)中のR93(600 mg、1.02 mmol)を加え、その後、R94(177 mg、1.02 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(118 mg、0.10 mmol)および2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(2.04 ml、4.08 mmol)を加える。反応混合物に蓋をし、85で16時間撹拌する。周囲温度まで冷却した後、反応混合物を塩水に注ぎ、EtOAc(3x)で抽出する。合わせた有機物フラクションを硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮して、粗生成物を得る。フラッシュクロマトグラフィー(25 gのシリカゲル、0~8% MeOH/DCM)により精製して、R95(550 mg)を得る。

50

## 【0213】

ステップ2: 5-(4-{1-[5-(3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-[1,2']ピピラジニル-5'-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン(例303)の合成

R95(600mg、1.08mmol)のメタノール(10ml)中の懸濁液に、アセチルクロリド(1.0ml、14.01mmol)を、滴下して加える。得られる混合物を室温で一晩攪拌する。この時間の後、反応物を、7Nのアモニア(メタノール中)を用いて塩基性にし、濃縮する。残っている粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(25gのシリカゲル、0~10%MeOH/DCM、0.5%のNH<sub>4</sub>OHを含む)により精製して、表題の化合物(20mg)を得るm/z456.3[M+1]。

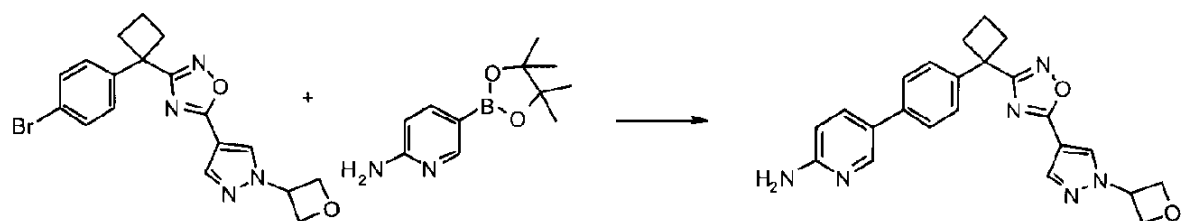
10

## 【0214】

## 方法29

5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン(例252)の合成

## 【化66】



I-4.53

R91

例252

20

I-4.53(125mg、0.312mmol)のDMF(3ml)溶液に、R91(82mg、0.374mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(36mg、0.031mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.623ml、1.246mmol)を加えた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を室温まで放冷し、塩水に注ぎ、EtOAcで抽出した。合わせた有機物フラクションを硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、0~5%MeOH/DCM)によって精製して、表題の化合物(50mg)を白色固体として得た；m/z416[M+1]。

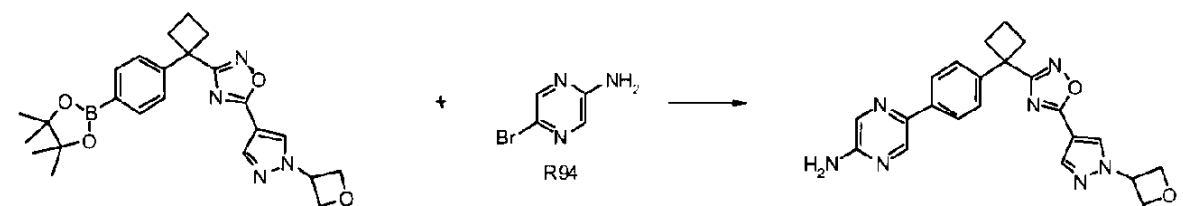
30

## 【0215】

## 方法30

5-(4-{1-[5-(1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン(例300)の合成

## 【化67】



I-5.6

R94

例300

40

I-5.6(363mg、0.810mmol)のDMF(3ml)溶液に、R94(211mg、1.215mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(94mg、0.081mmol)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1.619mL、3

50

、240 mmol)を加え、80 で16時間撹拌した。反応混合物を、水および塩水に注ぎ、生成物をEtOAcで抽出した。合わせた有機物フラクションを硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮した。これを、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、0~10% MeOH / DCM)によって精製し、その後、分取HPLCによって精製して、表題の化合物(116 mg)を固体として得る； $m/z$  416 [M+1]。

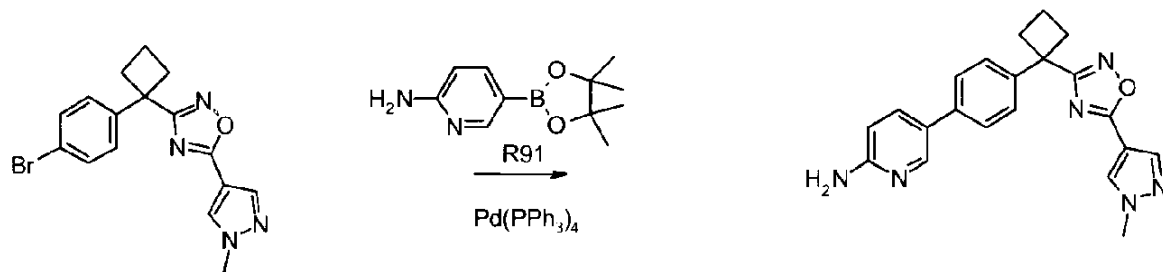
【0216】

方法31

5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピリジン-2-イルアミン

(例215)の合成

【化68】



I-4.56

例 215

マイクロ波バイアルに、DMF(2.5 ml)中のI-4.56(80 mg、0.223 mmol)を入れ、その後、R91(54 mg、0.245 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(26 mg、0.022 mmol)および2 Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(0.35 ml、0.7 mmol)を加えた。マイクロ波反応器内で、反応混合物を130 で1時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水、塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー( $\text{SiO}_2$ 、0~5% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )によって精製して、表題の化合物(33 mg)を得た； $m/z$  373 [M+1]。

表8に挙げられる、方法31による化合物は、同じ様に合成される。

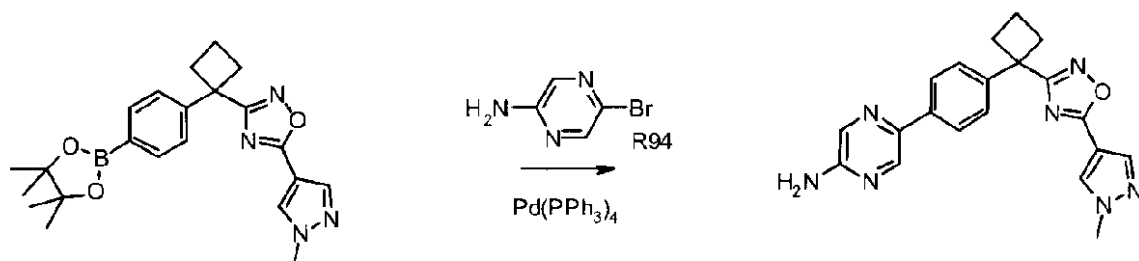
【0217】

方法32

5-(4-{1-[5-(1-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-[1,2,4]オキサジアゾル-3-イル]-シクロブチル}-フェニル)-ピラジン-2-イルアミン

(例220)の合成

【化69】



I-5.1

例220

バイアルに、DMF(2.5 ml)中、I-5.1(80 mg、0.2 mmol)、R94(41 mg、0.236 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23 mg、0.02 mmol)および2 Mの $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(0.4 ml、0.8 mmol)を加えた。バイアルをアルゴン下に密封した。反応混合物を100 で18時間撹拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗った。有機層を分離し、塩水で洗い、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグ

10

20

30

40

50

ラフィー (  $\text{SiO}_2$ 、0 ~ 5 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) によって精製して、表題の化合物 ( 44 mg ) を得た ;  $m/z$  374 [  $M+1$  ]。

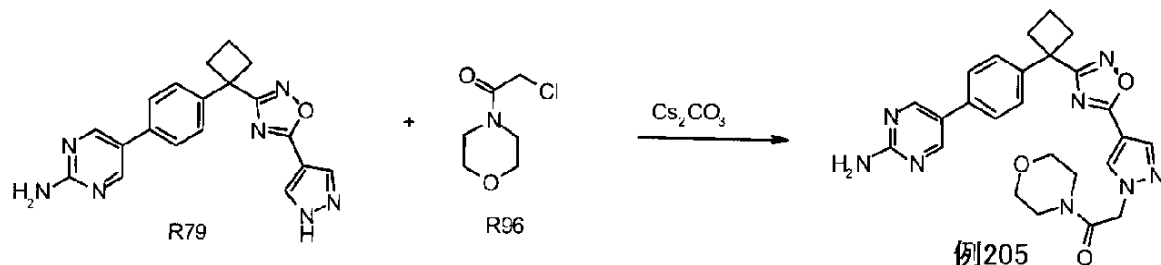
表 8 に挙げられる、方法 32 による化合物は、同じ様に合成される。

【 0218 】

方法 33

2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 1 - モルホリン - 4 - イル - エタノン ( 例 205 ) の合成

【 化 70 】



R79 ( 75 mg、0.209 mmol ) を、DMF ( 1.5 mL )、R96 ( 51.2 mg、0.313 mmol )、および  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 153 mg、0.470 mmol ) で処理し、得られる混合物を 2 時間攪拌する。反応物を、逆相分取 HPLC によって精製して、例 205 ( 47.0 mg ) を得る ;  $m/z$  487.4 [  $M+1$  ]。

20

【 0219 】

表 8 に挙げられる、方法 33 による化合物は、同じ様に合成される。

例 226 は、70 で実施する。

例 230、232、238、240 は、60 で実施する。

例 246 は、60 で 3 時間、実施する。

例 249 は、60 で一夜、実施する。

例 250 は、60 で 5 時間、実施する。

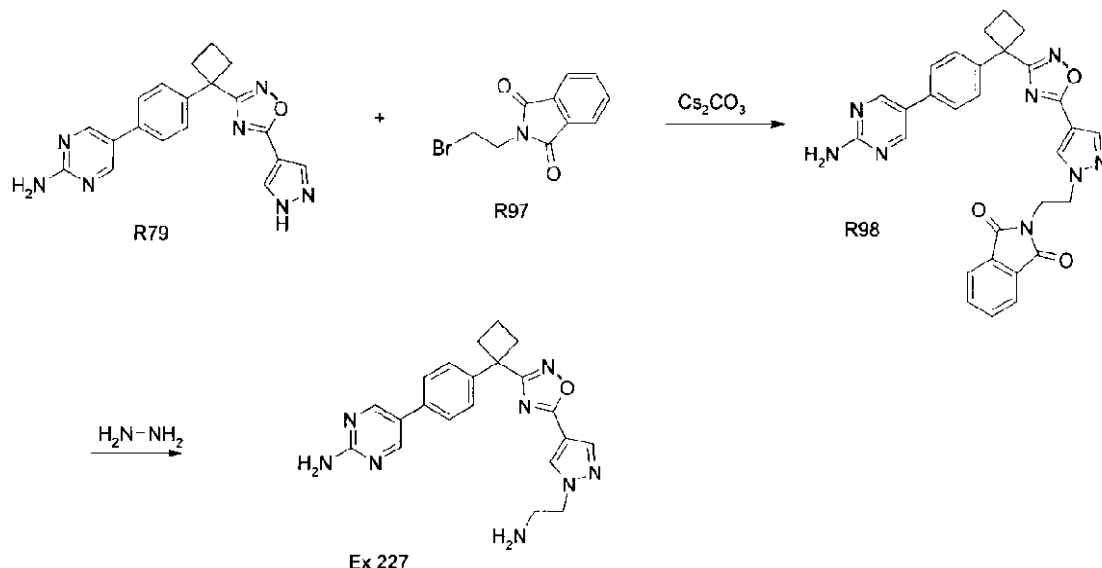
例 253 は、1 時間後に、アルキル化剤および塩基の 2 回目の添加を必要とした。

【 0220 】

方法 34

5 - [ 4 - ( 1 - { 5 - [ 1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - 1H - ピラゾル - 4 - イル ] - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル } - シクロブチル ) - フェニル ] - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 227 ) の調製

【 化 71 】





ステップ1: 2 - { 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - エチル } - イソインドール - 1 , 3 - ジオン ( R 9 8 ) の合成

R 7 9 ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 7 m m o l ) を、DMF ( 5 . 0 m L ) 、 R 9 7 ( 2 1 2 m g 、 0 . 8 3 5 m m o l ) 、  $Cs_2CO_3$  ( 4 0 8 m g 、 1 . 2 5 m m o l ) で処理し、得られる混合物を3時間撹拌する。次いで、混合物を、EtOAcおよび水で希釈し、相分離させる。有機相を、水および塩水で洗い、 $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。得られる残留物を、0 ~ 10 % MeOH / DCMで溶離させるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、R 9 8 ( 2 2 4 m g ) を得る ;  $m/z$  533 . 4 [ M + 1 ] 。

10

#### 【 0 2 2 1 】

ステップ2: 5 - [ 4 - ( 1 - { 5 - [ 1 - ( 2 - アミノ - エチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル } - シクロブチル ) - フェニル ] - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 2 7 ) の合成

R 9 8 ( 2 2 4 m g 、 0 . 4 2 1 m m o l ) を、エタノール ( 5 . 0 0 m L ) およびヒドラジン水和物 ( 1 7 9  $\mu$  L 、 3 . 6 8 m m o l ) で処理し、得られる混合物を50℃で2時間加熱する。反応物を濾過し、濾液を真空濃縮する。残留物を、酢酸エチルと水の間で分配させ、相分離させる。水性相を、固体 $Na_2CO_3$ の添加によって塩基性にし、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機相を $Na_2SO_4$ で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。残留物を、逆相分取HPLCによって精製して、例 2 2 7 ( 1 9 9 . 0 m g ) を得る ;  $m/z$  403 . 3 [ M + 1 ] 。

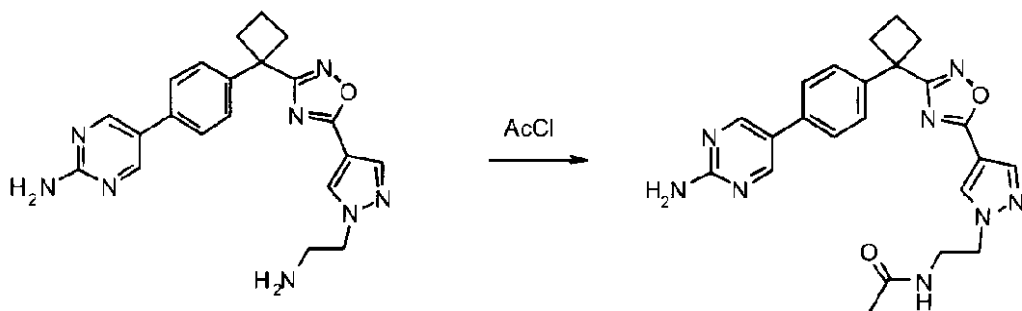
20

#### 【 0 2 2 2 】

##### 方法 3 5

N - { 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - エチル } - アセトアミド ( 例 2 2 9 ) の調製

#### 【 化 7 2 】



例227

例229

30

例 2 2 7 ( 7 0 . 0 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l ) を、DCM ( 1 . 0 m L ) 、 DIEA ( 6 0 . 0 m L 、 0 . 3 3 9 m m o l ) 、 および AcCl ( 1 3 . 3 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l ) で処理し、得られる混合物を1時間撹拌する。反応物を、0 . 5 m L のエタノールで処理し、真空濃縮する。残留物を、逆相分取HPLCによって直接精製して、例 2 2 9 ( 1 9 . 5 m g ) を得る ;  $m/z$  445 . 4 [ M + 1 ] 。

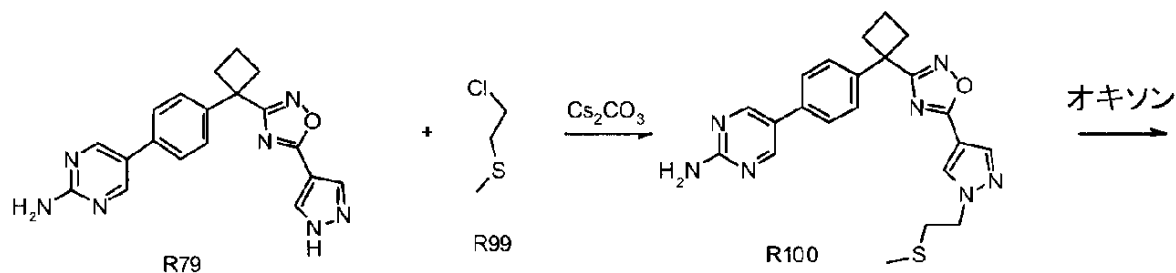
40

#### 【 0 2 2 3 】

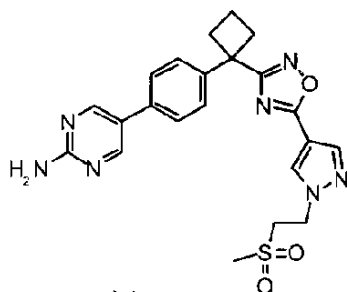
##### 方法 3 6

5 - [ 4 - ( 1 - { 5 - [ 1 - ( 2 - メチルスルホニル - エチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル } - シクロブチル ) - フェニル ] - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 3 1 ) の調製

## 【化 7 3】



10



例231

ステップ 1 : 5 - [ 4 - ( 1 - { 5 - [ 1 - ( 2 - メチルスルファニル - エチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル } - シクロブチル ) - フェニル ] - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 1 0 0 ) の合成

20

R 9 7 の代わりに R 9 9 を用い、方法 3 4 のステップ 1 に従って合成して、R 1 0 0 ( 7 7 . 6 m g ) を得る。

## 【 0 2 2 4 】

ステップ 2 : 5 - [ 4 - ( 1 - { 5 - [ 1 - ( 2 - メチルスルホニル - エチル ) - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル } - シクロブチル ) - フェニル ] - ピリミジン - 2 - イルアミン ( 例 2 3 1 ) の合成

R 1 0 0 ( 6 0 . 0 m g 、 0 . 1 3 8 m m o l ) を、エタノール ( 3 . 0 m L ) 、水 ( 1 . 0 m L ) 、およびオキソン ( 3 4 0 m g 、 0 . 5 5 4 m m o l ) で処理し、得られる混合物を 3 時間攪拌する。反応混合物を、シリンジフィルターを通して濾過し、1 m L の D M F を通してすすぎ洗いを。得られる濾液を真空濃縮し、逆相分取 H P L C によって直接精製して、例 2 3 1 ( 1 9 . 5 m g ) を得る ; m / z 4 6 6 . 4 [ M + 1 ] 。

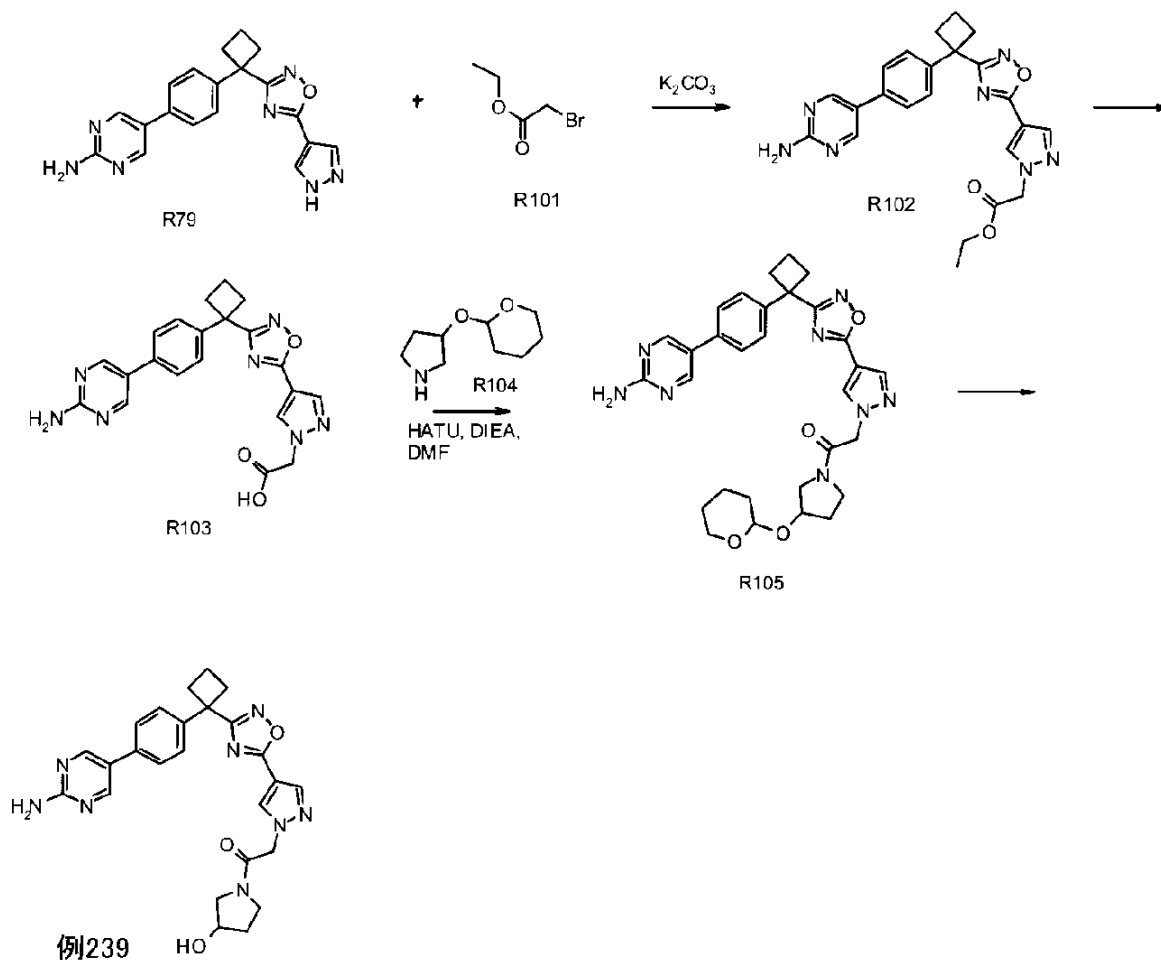
30

## 【 0 2 2 5 】

## 方法 3 7

2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - エタノン ( 例 2 3 9 ) の調製

## 【化 7 4】



ステップ1：[4-（3-｛1-〔4-（2-アミノ-ピリミジン-5-イル）-フェニル〕-シクロブチル｝-〔1,2,4〕オキサジアゾル-5-イル）-ピラゾル-1-イル]-酢酸エチルエステル（R102）の合成

適切な試薬を用い、方法15のステップ1に従って合成して、R102（784 mg）を得る；m/z 446.4 [M+H]。

## 【0226】

ステップ2：[4-（3-｛1-〔4-（2-アミノ-ピリミジン-5-イル）-フェニル〕-シクロブチル｝-〔1,2,4〕オキサジアゾル-5-イル）-ピラゾル-1-イル]-酢酸（R103）の合成

R102（784 mg、1.76 mmol）を、THF（7.0 mL）、メタノール（1.5 mL）、水（3.0 mL）、および水酸化リチウム水和物（222 mg、5.28 mmol）で処理し、得られる混合物を40℃で1.5時間撹拌する。次いで、混合物を、1 Nの塩酸（5.28 mL、5.28 mmol）で処理し、真空濃縮して、R103（960 mg）を得る。

## 【0227】

ステップ3：2-〔4-（3-｛1-〔4-（2-アミノ-ピリミジン-5-イル）-フェニル〕-シクロブチル｝-〔1,2,4〕オキサジアゾル-5-イル）-ピラゾル-1-イル〕-1-〔3-（テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ）-ピロリジン-1-イル〕-エタノン（R105）の合成

適切な試薬を用い、方法15のステップ3に従って合成して、R105（65.0 mg）を得る；m/z 571.4 [M+H]。

## 【0228】

ステップ4：2-〔4-（3-｛1-〔4-（2-アミノ-ピリミジン-5-イル）-

10

20

30

40

50

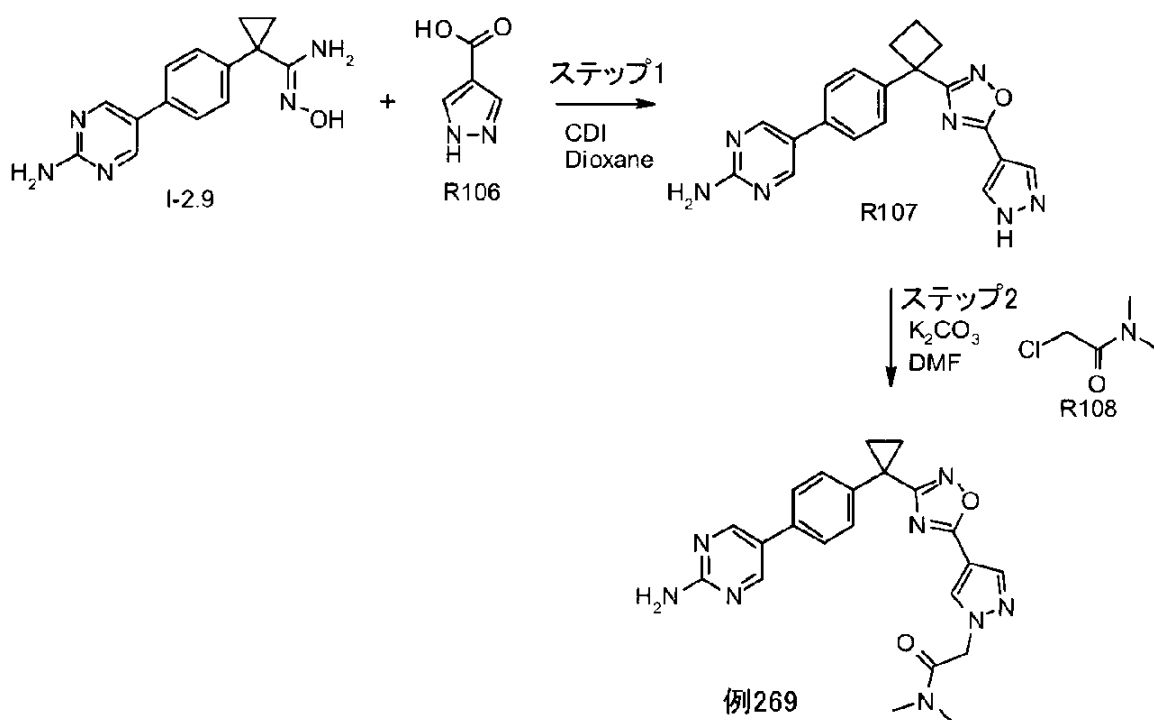
フェニル〕 - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - イル ) - エタノン ( 例 4 1 ) の合成

R 1 0 5 ( 6 5 . 0 m g 、 0 . 1 1 4 m m o l ) を、エタノール ( 1 . 5 m L ) および p - トルエンスルホン酸 ( 5 . 7 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) で処理し、得られる混合物を 6 0 で 2 . 5 時間攪拌する。反応物を室温まで冷却し、濾過する。得られる固体を、1 0 ~ 9 0 % アセトニトリル / 水 / 0 . 1 % ギ酸で溶離させる逆相分取 H P L C によって精製して、例 2 3 9 ( 2 2 . 0 m g ) を得る ; m / z 4 8 7 . 4 [ M + 1 ] 。

【 0 2 2 9 】

方法 3 8

2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロプロピル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - アセトアミド ( 例 2 6 9 ) の合成  
【 化 7 5 】



ステップ 1 : 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリミジン - 2 - イルアミン ( R 1 0 7 ) の合成

1 , 4 - ジオキサン ( 4 m L ) 中の R 1 0 8 ( 2 1 3 m g 、 1 . 9 0 3 m m o l ) および C D I ( 3 0 9 m g 、 1 . 9 0 3 m m o l ) を、5 5 で 1 時間攪拌する。I - 2 . 9 ( 4 6 6 m g 、 1 . 7 3 m m o l ) を加え、混合物を 1 2 0 で 1 8 時間加熱する。この時間の後、反応混合物を真空濃縮し、得られる残留物を、D C M および M e O H の混合物に懸濁させ、次いで、濾過して、表題の化合物 ( 4 2 9 m g ) を得る ; m / z 3 4 6 . 4 [ M + 1 ] 。

ステップ 2 : 2 - [ 4 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロプロピル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピラゾル - 1 - イル ] - N , N - ジメチル - アセトアミド ( 例 2 6 9 ) の合成

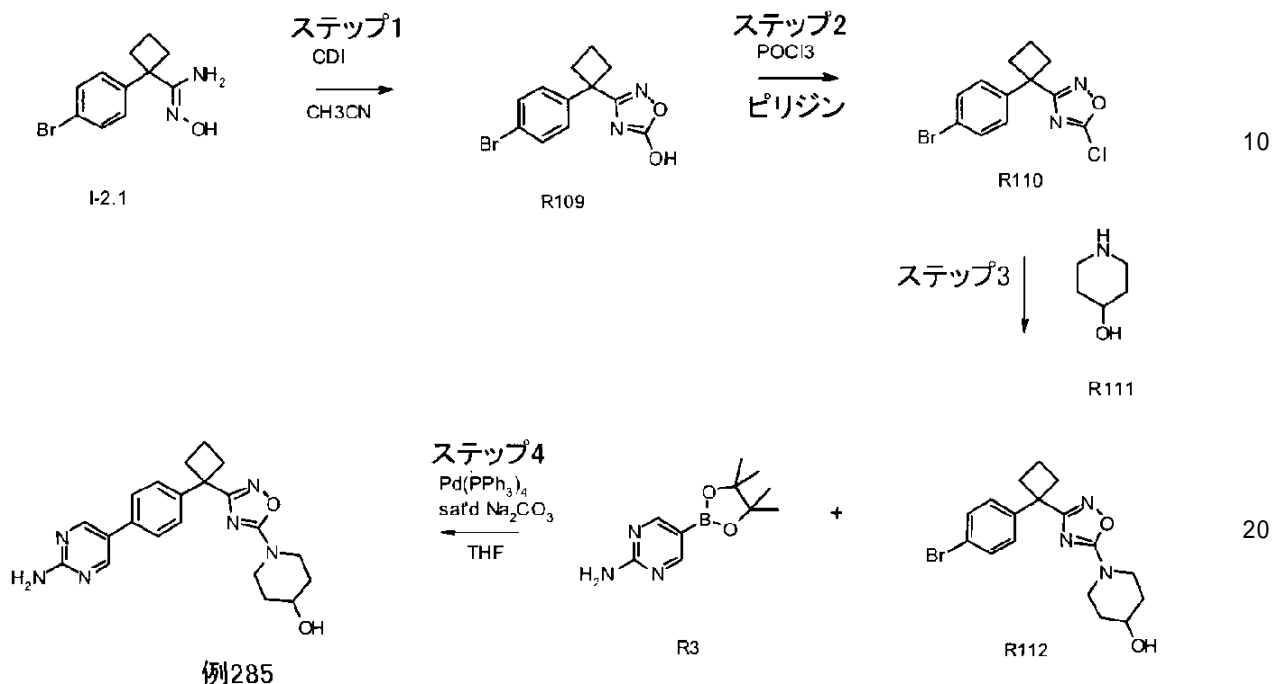
合成は、適切な試薬を用いる、方法 1 4 のステップ 2 において用いた条件に類似している ; m / z 4 3 1 . 4 [ M + 1 ] 。

表 8 に挙げられる、方法 3 8 による化合物は、同じ様に合成される。

【 0 2 3 0 】

## 方法 3 9

1 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オール ( 例 2 8 5 ) の合成  
【化 7 6】



ステップ 1 : 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - オール ( R 1 0 9 ) の合成

I - 2 . 1 ( 7 g 、 2 6 . 0 0 9 m m o l ) の C H <sub>3</sub> C N ( 1 4 0 m L ) 溶液に、圧力フラスコ中、C D I ( 1 0 . 5 4 3 g 、 6 5 . 0 2 3 m m o l ) を加える。反応混合物を 7 5 ° で 2 4 時間攪拌する。この時間の後、反応混合物を真空濃縮し、得られる残留物を、1 N の H C l 水溶液で反応停止させ、E A で 2 回抽出する。有機物を合わせ、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 ( 7 . 6 2 9 g ) を得る ; m / z 2 9 5 . 2 / 2 9 7 . 2 [ M / M + 2 ] 。

【 0 2 3 1 】

ステップ 2 : 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - 5 - クロロ - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール ( R 1 1 0 ) の合成

R 1 0 9 ( 5 0 0 m g 、 1 . 6 9 4 m m o l ) のピリジン ( 1 . 6 1 8 m L 、 2 0 m m o l ) 溶液に、圧力フラスコ中、P O C l <sub>3</sub> ( 1 . 5 5 1 m L 、 1 6 . 9 4 m m o l ) を加える。反応混合物を 9 0 ° で 1 8 時間攪拌する。この時間の後、反応混合物を氷水に注ぎ、E A で 2 回抽出する。有機物を合わせ、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 5 ~ 4 0 % E A / ヘプタン ) によって精製して、表題の化合物 ( 3 1 6 m g ) を得る ; イオン化しない。

【 0 2 3 2 】

ステップ 3 : 1 - { 3 - [ 1 - ( 4 - ブロモ - フェニル ) - シクロブチル ] - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 5 - イル } - ピペリジン - 4 - オール ( R 1 1 2 ) の合成

R 1 1 0 ( 9 4 . 3 m g 、 0 . 3 0 1 m m o l ) の D M S O ( 1 m L ) 溶液に、R 1 1 1 ( 3 6 . 5 m g 、 0 . 3 6 1 m m o l ) および D I E A ( 0 . 1 3 1 m L 、 0 . 7 5 m m o l ) を加える。反応混合物を室温で 1 時間攪拌する。この時間の後、反応混合物を水で反応停止し、E A で 2 回抽出する。有機物を合わせ、塩水で洗い、Na<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮して、表題の化合物 ( 1 1 4 m g ) を得る ; m / z 3 7 8 . 2 / 3 8 0 . 2 [ M / M + 2 ] 。

10

20

30

40

50

## 【 0 2 3 3 】

ステップ 4 : 1 - ( 3 - { 1 - [ 4 - ( 2 - アミノ - ピリミジン - 5 - イル ) - フェニル ] - シクロブチル } - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 5 - イル ) - ピペリジン - 4 - オール ( 例 2 8 5 ) の合成

マイクロ波バイアル中の R 3 ( 7 9 . 8 m g 、 0 . 3 6 1 m m o l ) および P d ( P P h <sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 3 4 . 8 m g 、 0 . 0 3 m m o l ) の混合物に、R 1 1 2 ( 1 1 4 m g 、 0 . 3 0 1 m m o l ) の T H F ( 1 m L ) 溶液および N a<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> 飽和水溶液 ( 0 . 5 m L ) を加える。反応混合物をアルゴンでパージし、次いで、マイクロ波オープン中、1 1 0 ° で 4 5 分間加熱する。この時間の後、反応混合物を水で反応停止させ、E A で 2 回抽出する。有機物を合わせ、塩水で洗い、N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮する。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー ( S i O<sub>2</sub> 、 1 . 2 ~ 1 0 % M e O H / D C M ) によって精製して、表題の化合物 ( 3 6 m g ) を得る ; m / z 3 9 3 . 2 5 [ M + 1 ] 。

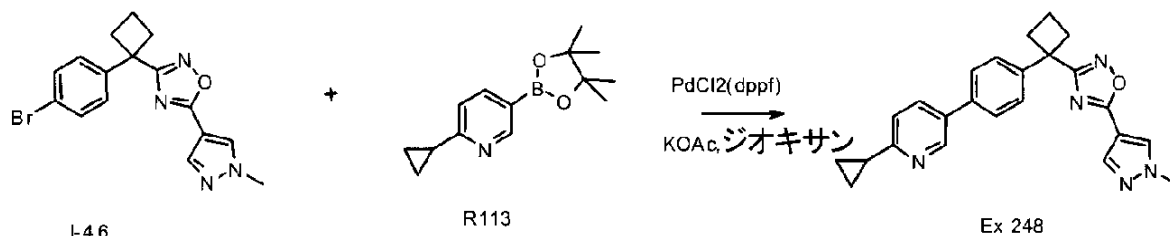
表 8 に挙げられる、方法 3 9 による化合物は、同じ様に合成される。

## 【 0 2 3 4 】

## 方法 4 0

2 - シクロプロピル - 5 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリジン ( 例 2 4 8 ) の合成

## 【 化 7 7 】



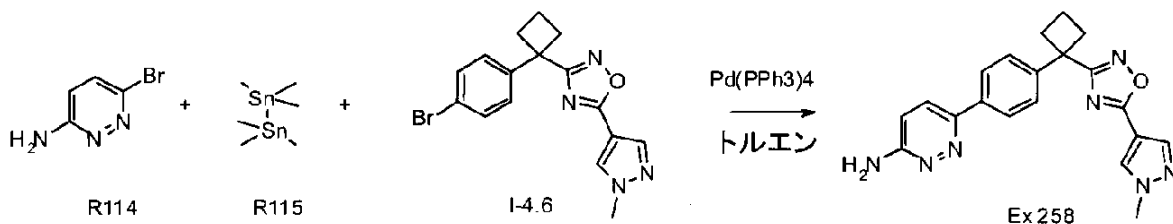
I - 4 . 6 ( 5 0 m g 、 0 . 1 3 9 m m o l ) 、 R 1 1 3 ( 6 8 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l ) 、 P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) ( 1 1 m g 、 0 . 0 1 4 m m o l ) 、 酢酸カリウム ( 5 5 m g 、 0 . 5 5 6 m m o l ) および 1 , 4 - ジオキサン ( 1 m L 、 脱気 ) を、バイアル中で混合し、反応混合物を 1 0 0 ° で 6 4 時間加熱する。この時間の後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通して濾過し、濾液を真空濃縮する。分取 H P L C によって精製し、表題の化合物を得て、これを、E A に溶かし、N a H C O<sub>3</sub> 飽和水溶液で洗うことによって遊離塩基にする。有機物を合わせ、濃縮して、表題の化合物 ( 8 m g ) を得る ; m / z 3 9 8 . 4 [ M ; 1 ] 。

## 【 0 2 3 5 】

## 方法 4 1

6 - ( 4 - { 1 - [ 5 - ( 1 - メチル - 1 H - ピラゾル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾル - 3 - イル ] - シクロブチル } - フェニル ) - ピリダジン - 3 - イルアミン ( 例 2 5 8 ) の合成

## 【 化 7 8 】



反応容器に、I - 4 . 6 ( 2 0 0 m g 、 0 . 5 5 7 m m o l ) および R 1 1 5 ( 0 . 1 2 7 m L 、 0 . 6 1 3 m m o l ) を入れ、脱気したトルエン ( 3 m L ) で希釈する。P d

( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub> (64 mg、0.056 mmol) を加え、容器をアルゴンでパージする。容器を密封し、115 で1時間加熱する。容器を冷却し、R114 (116 mg、0.668 mmol) を、さらなる  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (64 mg、0.056 mmol) と共に加える。容器をアルゴンでパージし、蓋をし、115 で18時間加熱する。混合物を冷却し、真空濃縮する。分取HPLC、次いで分取TLC (10% MeOH / DCM) によって精製して、表題の化合物 (9 mg) を得る； $m/z$  374.4 [M+1]。

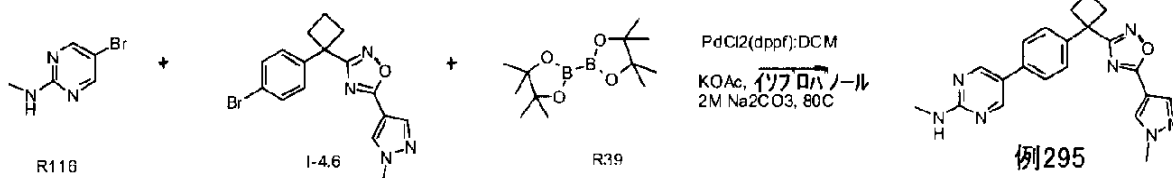
表8に挙げられる、方法41による化合物は、同じ様に合成される。

#### 【0236】

##### 方法42

メチル - [5 - (4 - {1 - [5 - (1 - メチル - 1H - ピラゾル - 4 - イル) - [1, 2, 4] オキサジアゾル - 3 - イル] - シクロブチル} - フェニル) - ピリミジン - 2 - イル] - アミン (例295) の合成

#### 【化79】



R116 (39 mg、0.209 mmol) および R39 (69 mg、0.272 mmol) をバイアルに入れ、脱気したイソプロパノール (1 mL) を加える。PdCl<sub>2</sub>(dppf) : DCM (17 mg、0.021 mmol) および酢酸カリウム (62 mg、0.627 mmol) を加え、混合物を80 で1時間加熱する。この時間の後、反応混合物を冷却し、I-6.6 (75 mg、0.209 mmol) および2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (0.418 mL、0.836 mmol) を加え、それを80 で18時間加熱する。この時間の後、混合物を冷却し、真空濃縮する。分取HPLCによって精製し、表題の化合物を得て、これを、EAに溶かし、NaHCO<sub>3</sub>飽和水溶液で洗うことによって遊離塩基にする。有機物を合わせ、濃縮して、表題の化合物を得る (8 mg)； $m/z$  388.4 [M+1]。

#### 【0237】

表8に挙げられる、方法42による化合物は、同じ様に合成される (Ex104)。

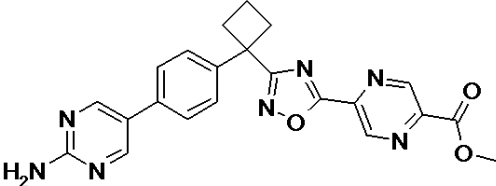
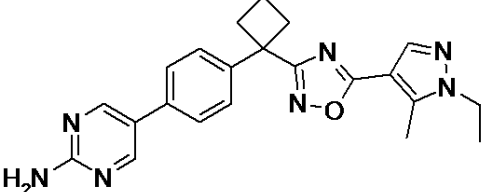
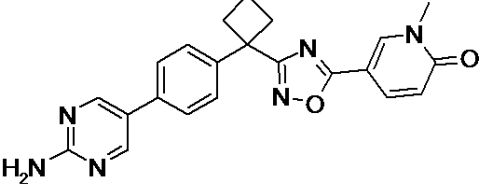
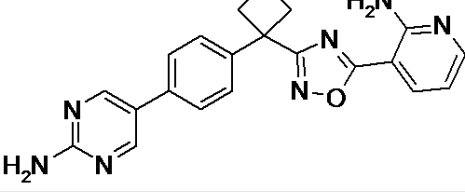
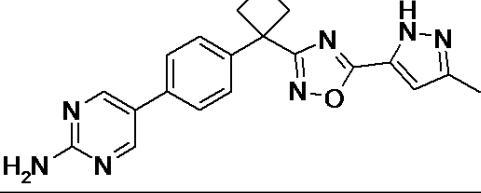
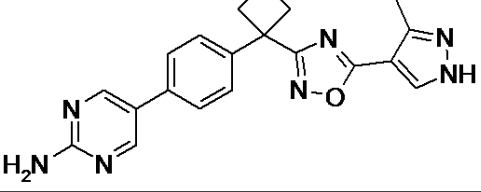
10

20

30

【表 10】

表8:最終化合物

例	構造	方法	保持時間	m/z	LC MSの方法
1		20	5.65	430.5	A
2		3	4.12	402.4	B
3		3	3.6	401.2	B
4		1	3.63	386.2	B
5		1	3.65	374.2	B
6		1	3.65	374.2	B

【 0 2 3 8 】

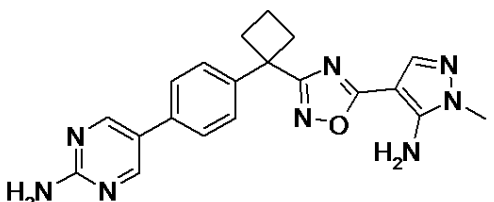
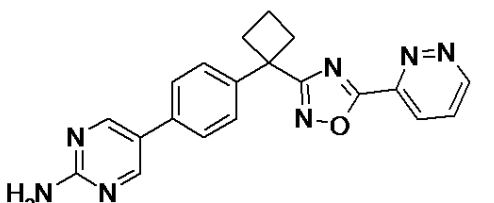
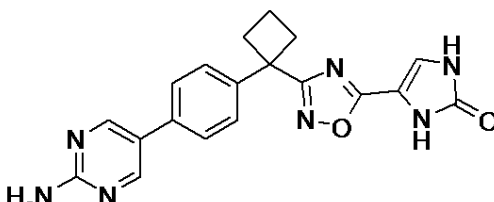
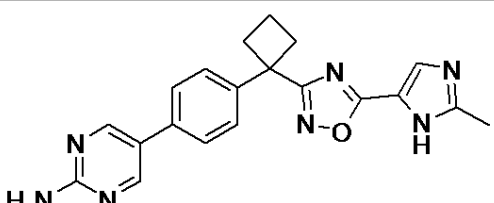
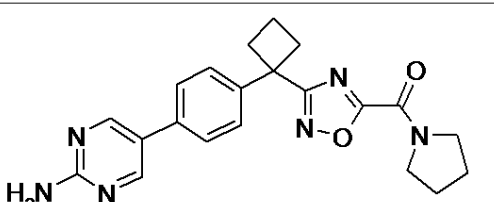
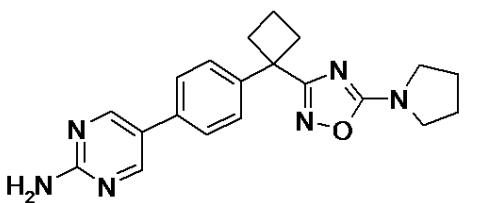
10

20

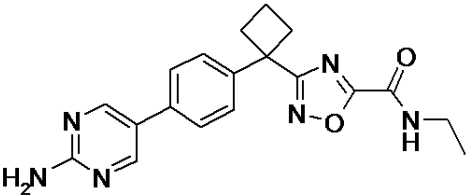
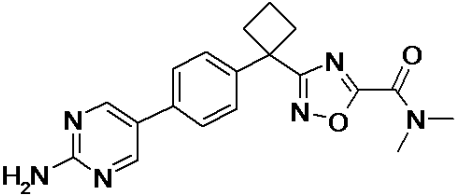
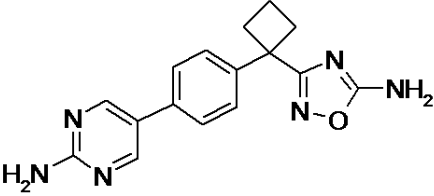
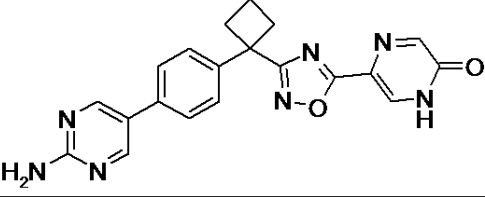
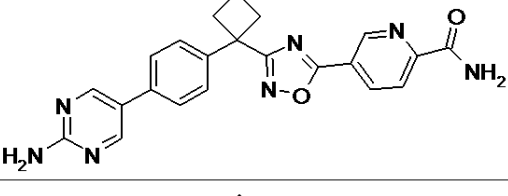
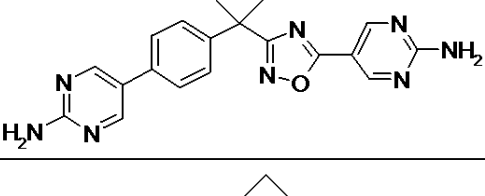
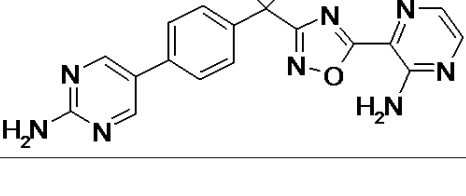
30

40



7		1	3.62	389.3	B
8		1	3.52	372.2	B
9		1	3.16	376.2	B
10		1	3.09	374.2	B
11		3	3.91	391	C
12		3	3.83	363.3	B

【 0 2 3 9 】

13		3	3.9	365.2	B
14		3	3.63	365.3	B
15		3	3.1	309.2	B
16		1	3.28	388.3	B
17		3	3.7	414.2	B
18		3	3.6	387.2	B
19		1	3.77	387.2	B

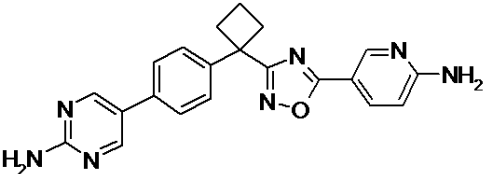
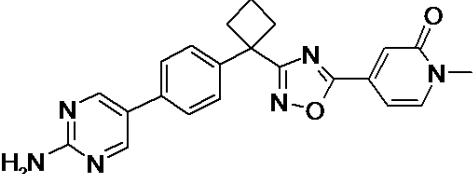
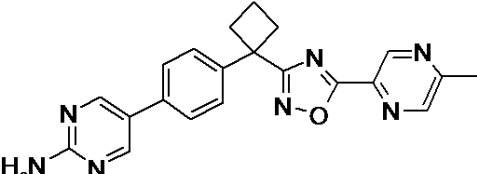
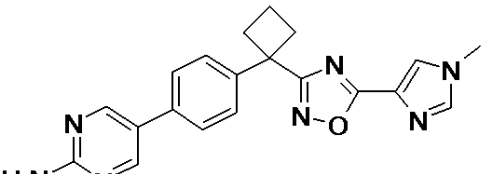
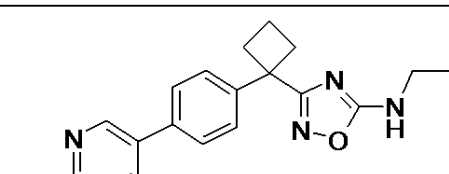
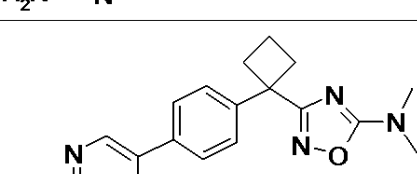
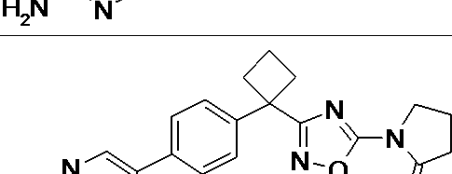
【 0 2 4 0 】

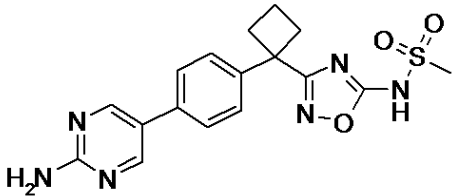
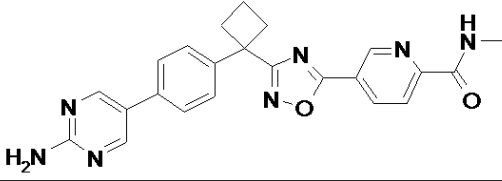
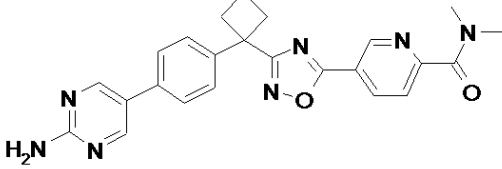
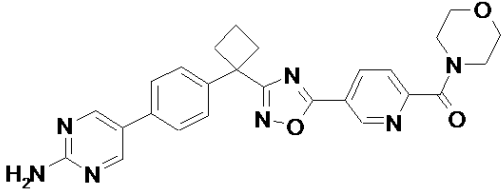
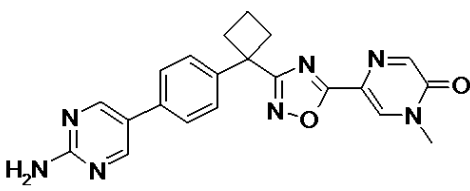
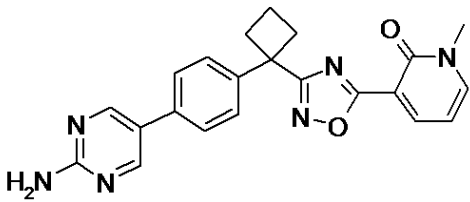
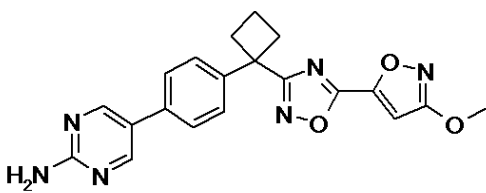
10

20

30

40

20		3	3.39	386.2	B
21		1	3.7	401.2	B
22		1	3.99	386.2	B
23		1	3.46	374.2	B
24		1	3.66	337.2	B
25		1	3.7	337.2	B
26		3	3.67	377.2	B

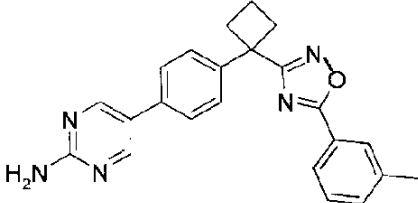
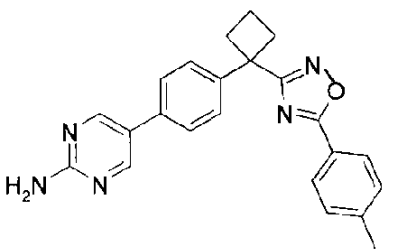
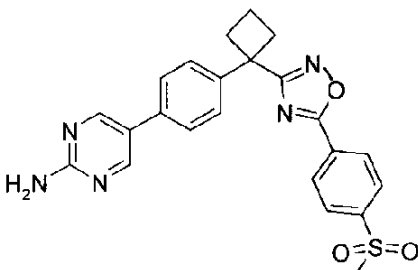
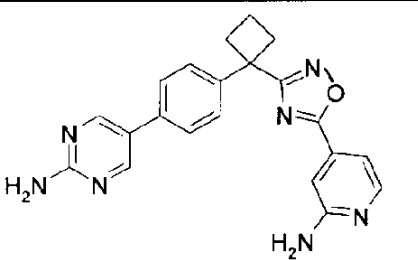
27		3	3.14	387.2	B
28		3	3.97	428.3	B
29		3	3.80	442.3	B
30		3	3.79	484.3	B
31		3	3.54	402.2	B
32		3	3.53	401.4	B
33		2	4.28	391.2	C

10

20

30

【 0 2 4 2 】

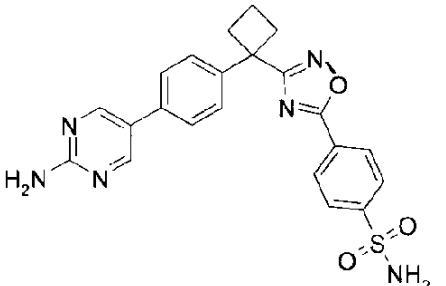
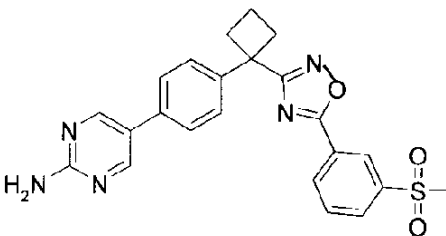
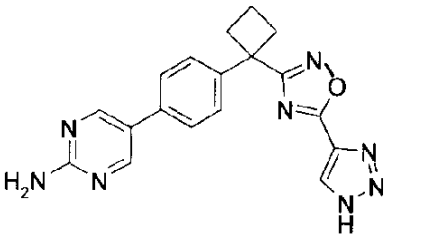
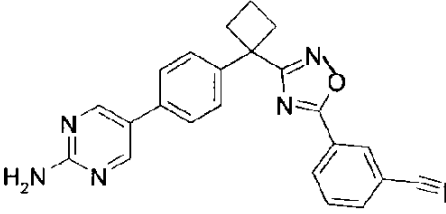
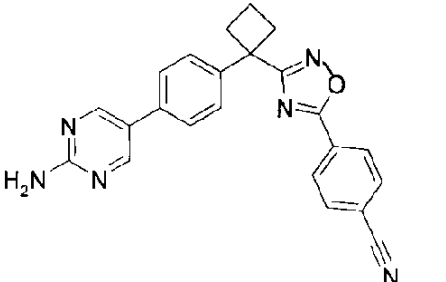
34		1	2.72	384.2	D
35		1	2.67	384.1	D
36		1	1.94	447.9	D
37		1	1.73	386.2	E

【 0 2 4 3 】

10

20

30

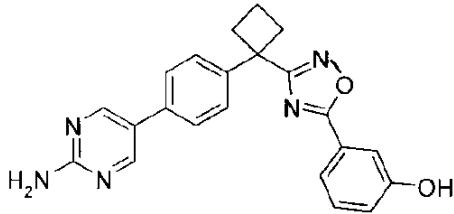
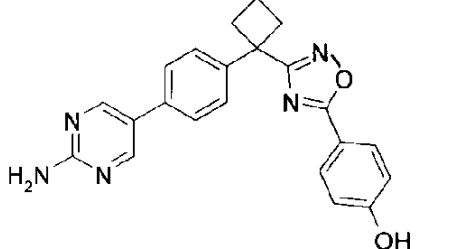
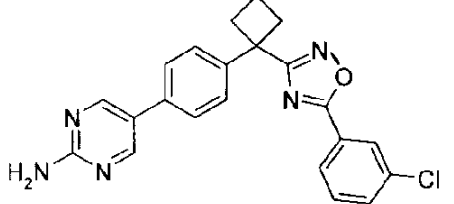
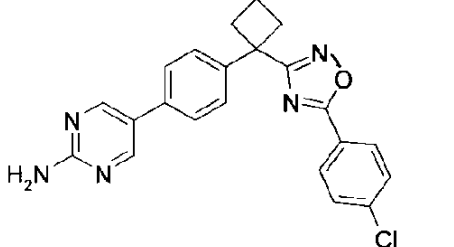
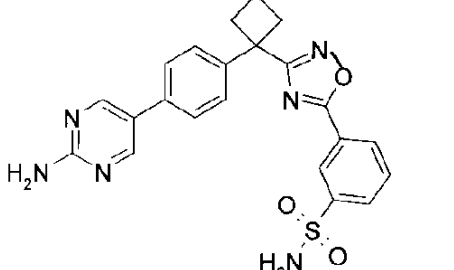
38		1	2.29	449.2	E
39		1	2.48	448.2	E
40		1	4.88	361.6	D
41		1	2.78	395.2	E
42		1	2.26	395.0	E

10

20

30

【 0 2 4 4 】

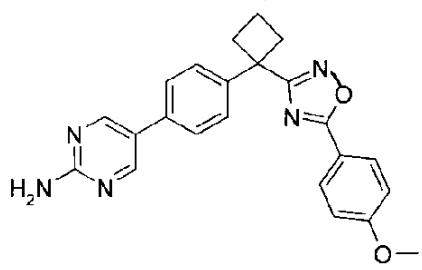
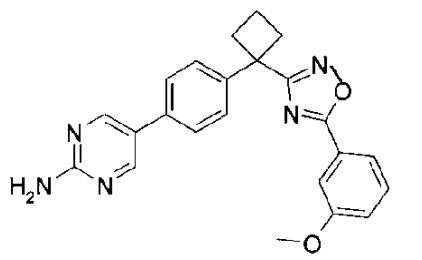
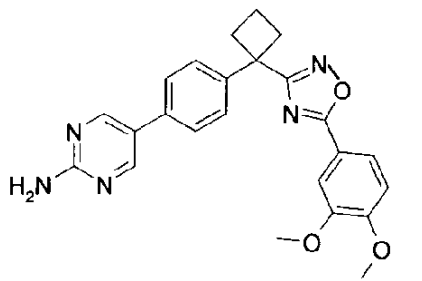
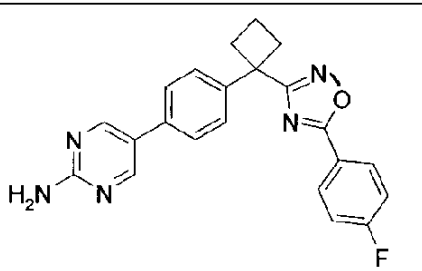
43		1	2.48	386.2	E
44		1	2.44	386.2	E
45		1	3.26	404.2	E
46		1	3.26	404.2	E
47		1	2.29	449.2	E

10

20

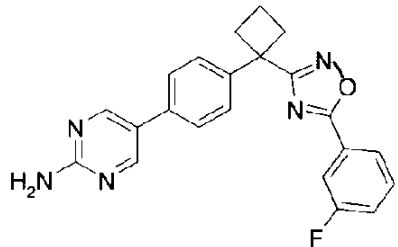
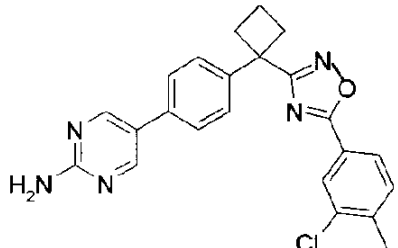
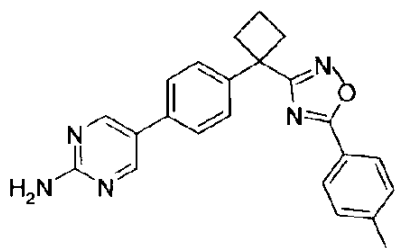
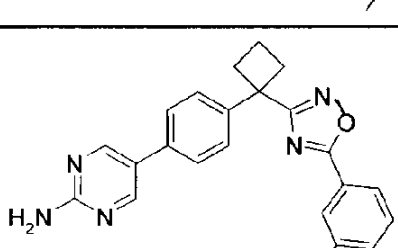
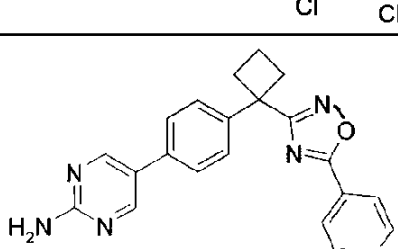
30

【 0 2 4 5 】

48		1	2.87	400.2	E
49		1	2.92	400.2	E
50		1	2.7	430.2	E
51		1	2.91	388.2	D

【 0 2 4 6 】



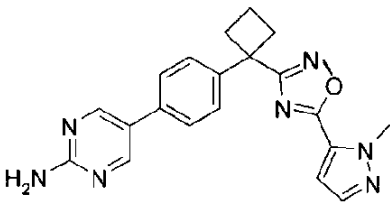
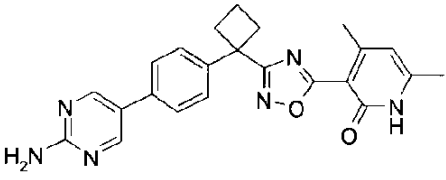
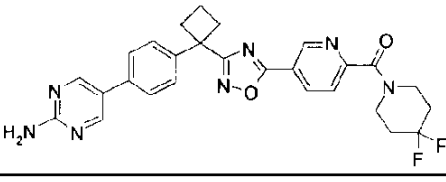
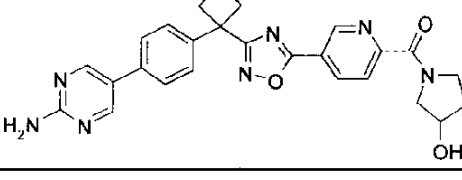
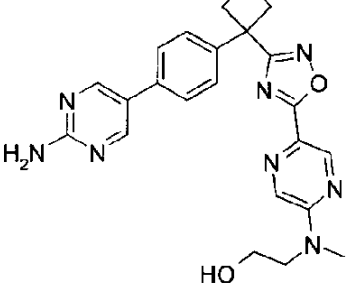
52		1	2.95	388.2	D
53		1	3.39	418.2	D
54		1	3.61	426.2	D
55		1	3.45	438.2	D
56		1	2.76	405.2	D

【 0 2 4 7 】

10

20

30

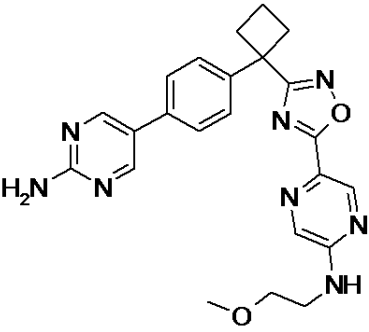
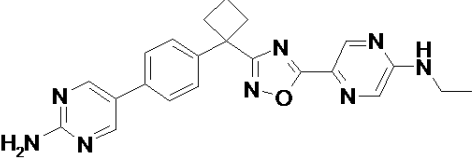
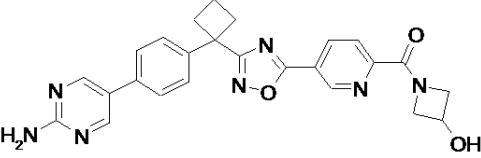
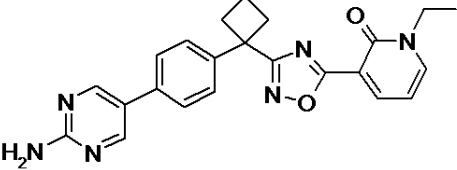
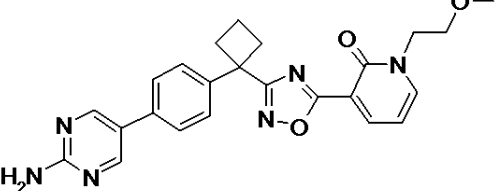
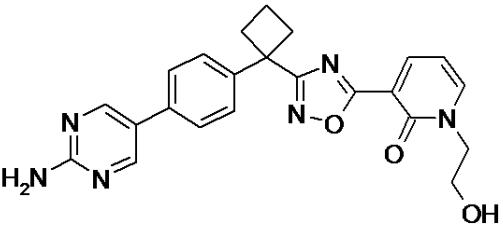
57		2	5.21	374.6	F
58		1	3.48	415.3	B
59		5	4.23	518.3	B
60		5	3.46	484.4	B
61		7	3.57	445.3	B

10

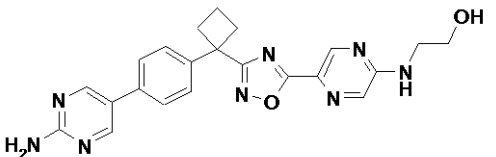
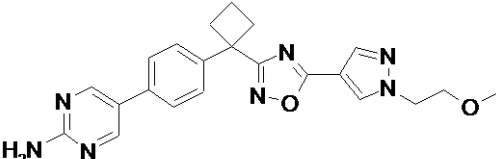
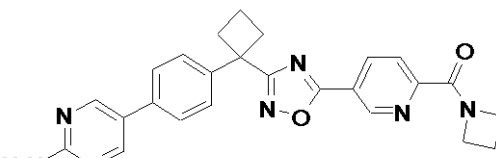
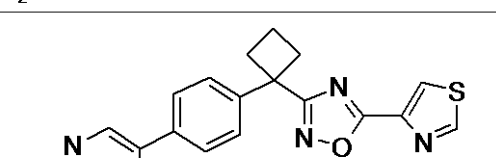
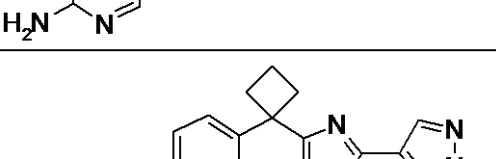
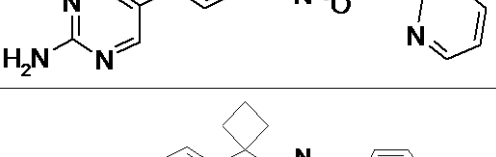
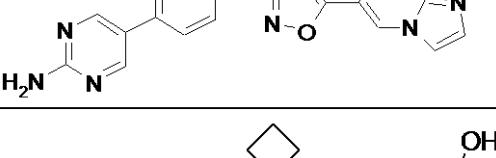
20

30

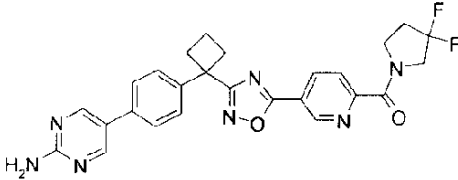
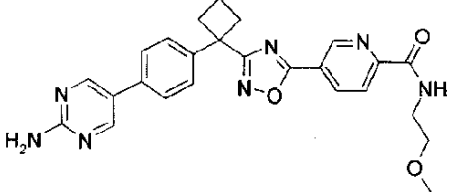
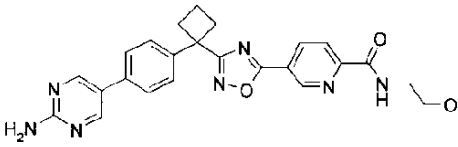
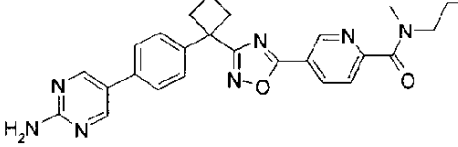
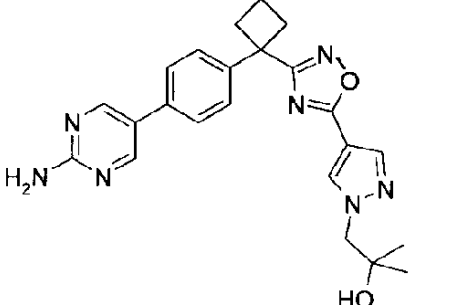
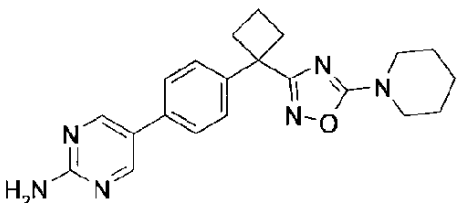
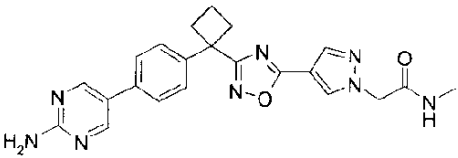
【 0 2 4 8 】

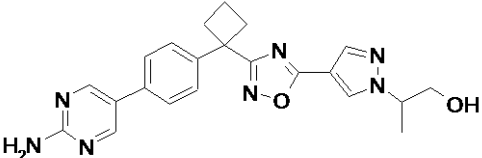
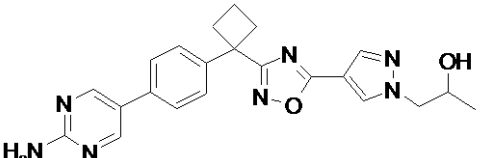
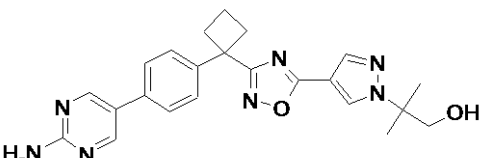
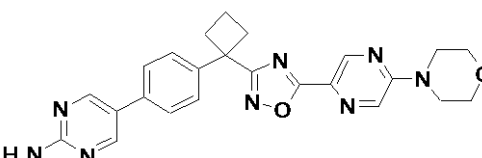
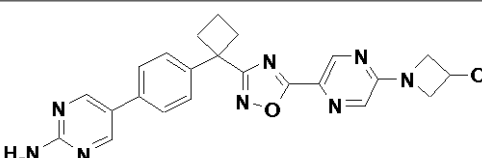
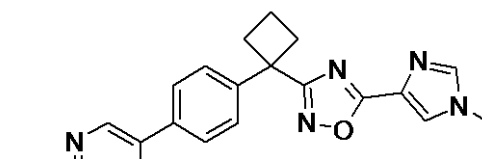
62		7	3.79	445.3	B
63		7	3.92	415.4	B
64		5	3.52	470.4	B
65		3	3.6	415.3	B
66		3	3.6	445.3	B
67		3	3.34	431.4	B

【 0 2 4 9 】

68		7	3.39	431.3	B
69		3	3.78	418.3	B
70		3	4.06	454.3	B
71		1	3.77	377.2	B
72		1	3.63	411.3	B
73		1	3.06	410.3	B
74		8	3.06	353.2	B

【 0 2 5 0 】

75		3	4.47	504.4	B
76		3	4.16	472.4	B
77		3	3.66	458.3	B
78		3	3.52	472.4	B
79		3	3.65	432.4	B
80		8	4.25	377.3	B
81		3	3.36	431.5	B

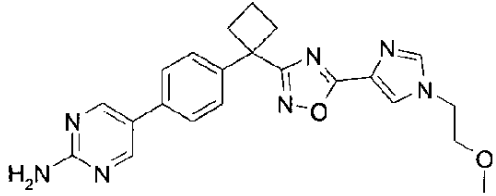
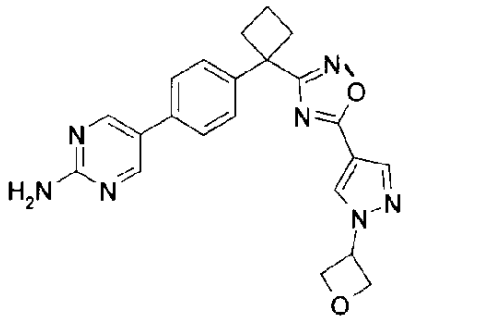
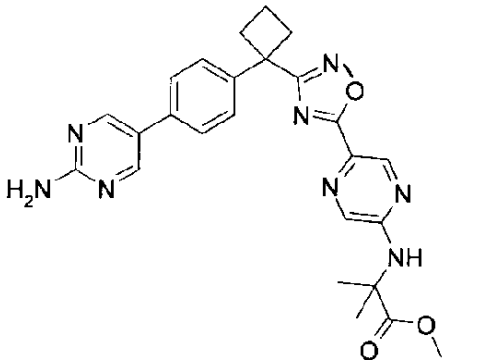
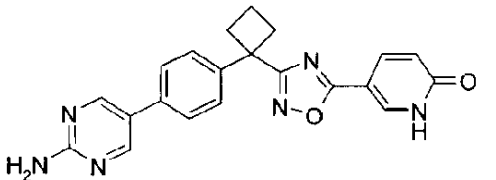
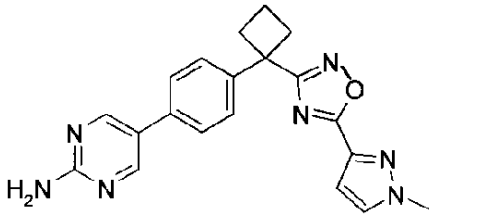
82		3	3.54	418.5	B
83		3	3.51	418.5	B
84		3	3.73	432.5	B
85		7	3.99	457.5	B
86		7	3.47	443.3	B
87		3	3.54	388.3	B

10

20

30

【 0 2 5 2 】

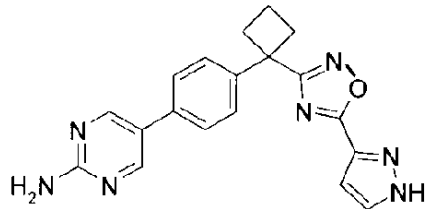
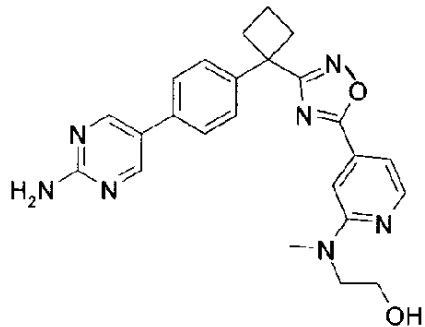
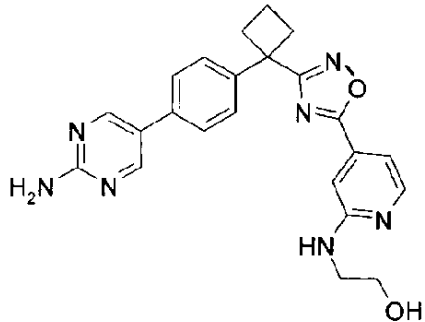
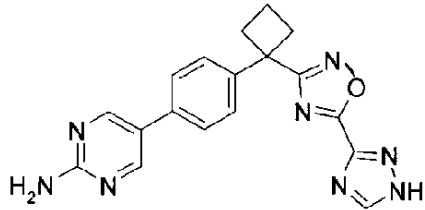
88		3	3.49	418.3	B
89		3	3.66	416.3	B
90		7	4.12	487.3	B
91		3	3.46	387.3	B
92		2	5.36	374.6	F

【 0 2 5 3 】

10

20

30

93		2	5	360.6	F
94		9	1.97	440.2	D
95		9	1.21	430.3	G
96		2	4.6	361.6	F

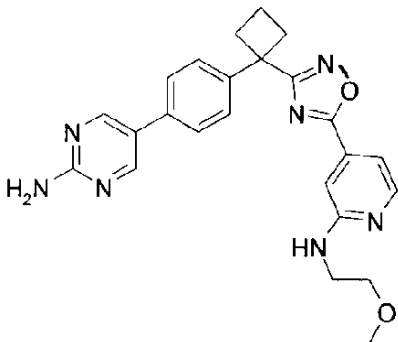
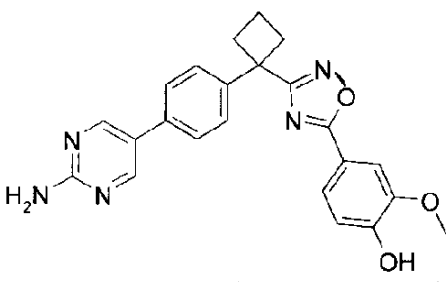
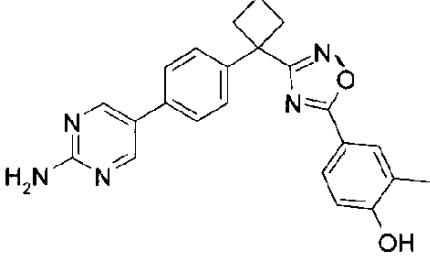
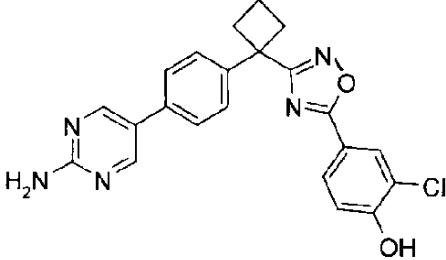
10

20

30

【 0 2 5 4 】



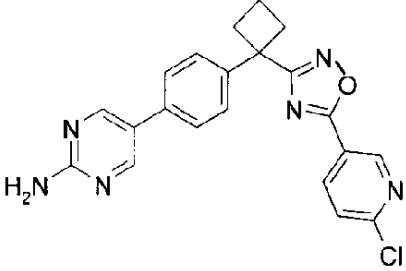
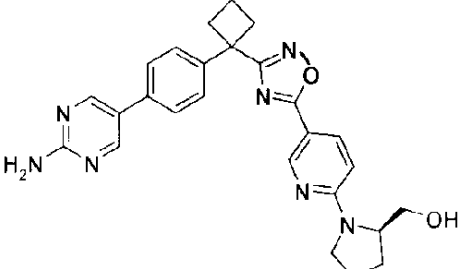
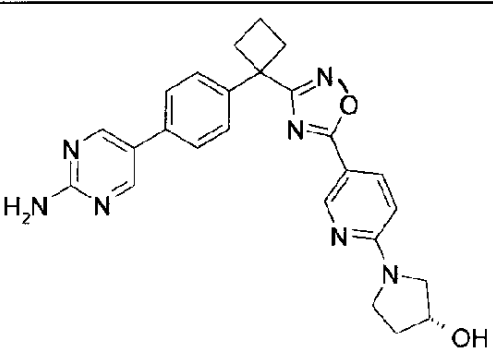
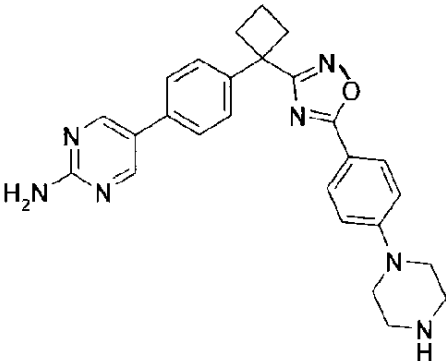
97		9	2.15	444.2	D
98		2	2.49	416.2	D
99		2	2.63	400.2	D
100		2	2.7	420.2	D

【 0 2 5 5 】

10

20

30

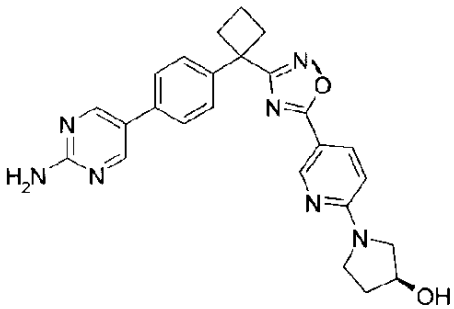
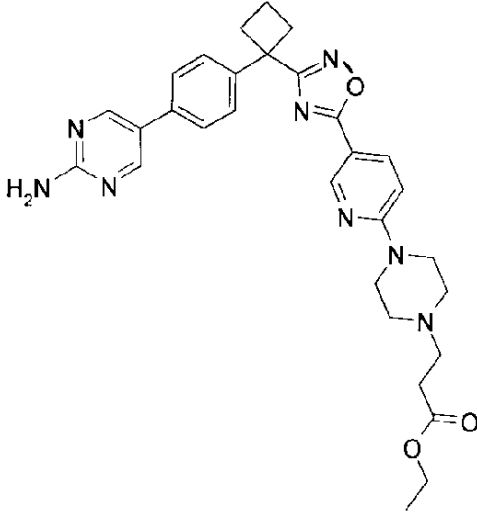
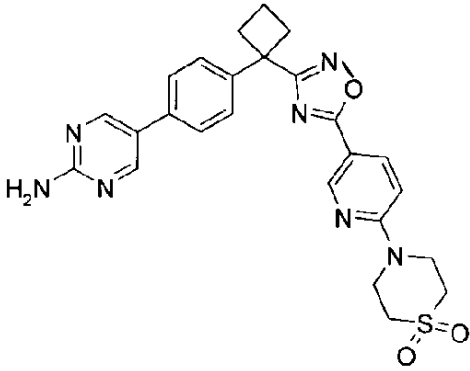
101		2	1.53	405.2	H
102		9	2.35	470.2	D
103		9	2.07	456.2	D
104		10	1.67	454.2	D

10

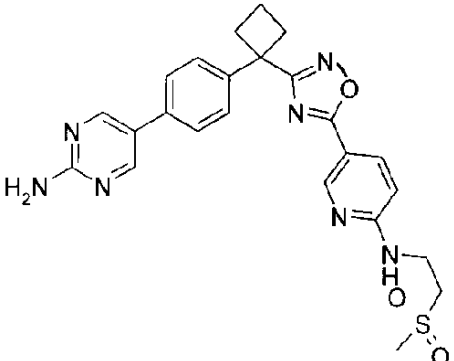
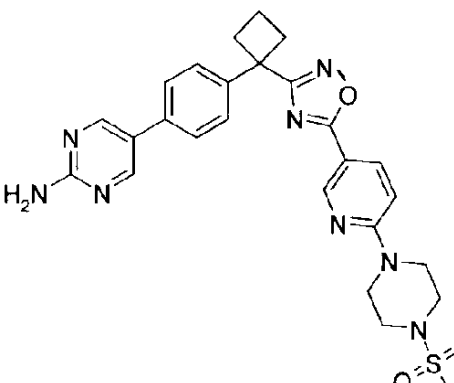
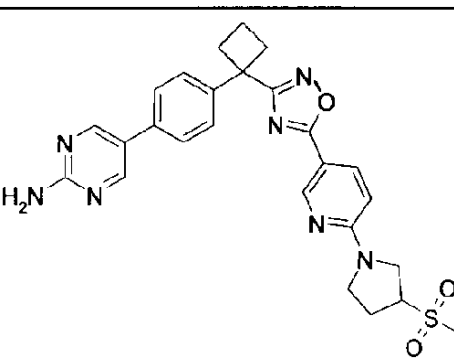
20

30

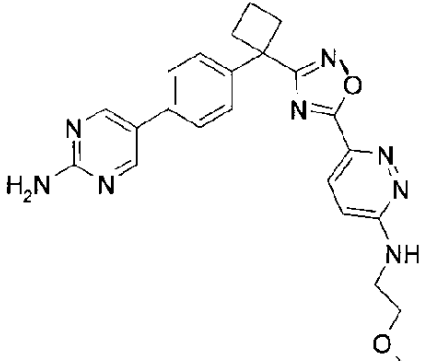
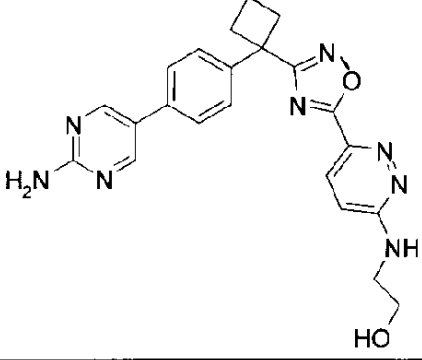
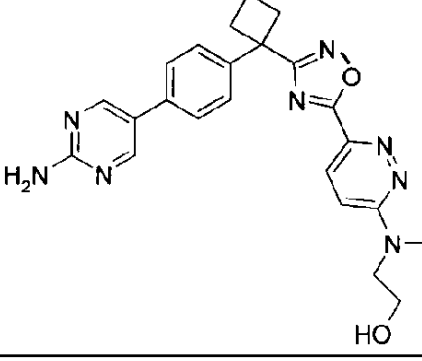
【 0 2 5 6 】

105		9	2.08	456.2	D
106		9	1.91	555.2	D
107		9	2.34	504.2	D

【 0 2 5 7 】

108		9	2.14	492.2	D
109		9	2.55	533.2	D
110		9	2.26	518.2	D

【 0 2 5 8 】

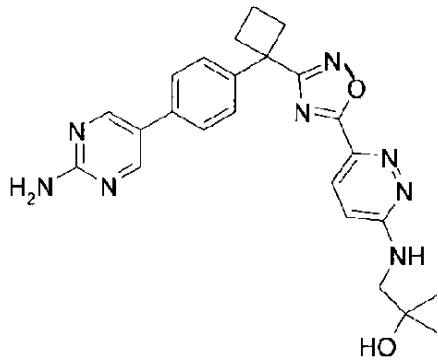
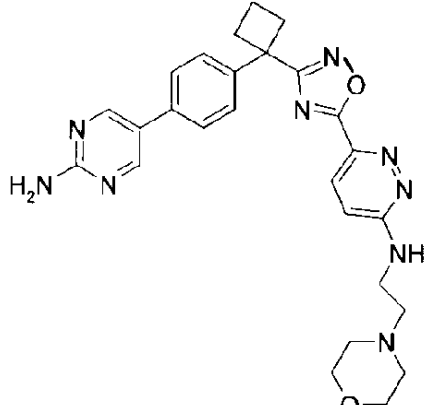
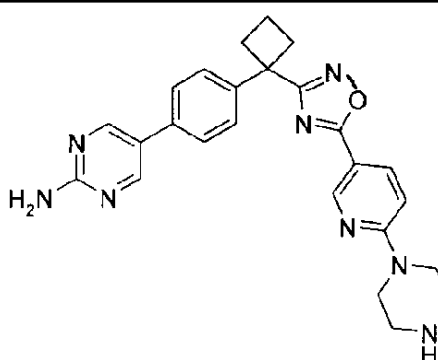
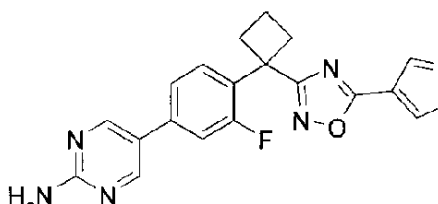
111		11	5.04	445.6	D
112		11	4.54	431.6	D
113		11	4.78	445.6	D

10

20

30

【 0 2 5 9 】

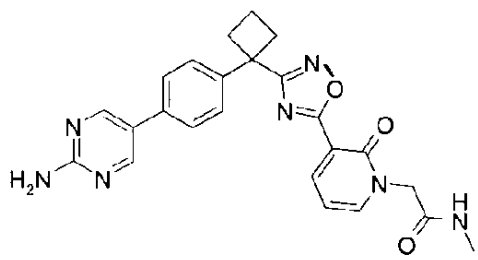
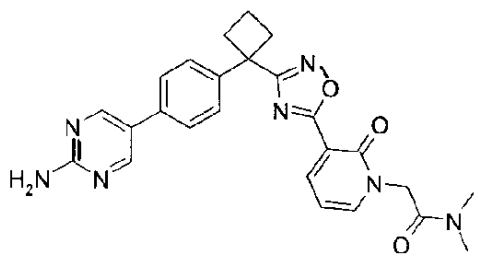
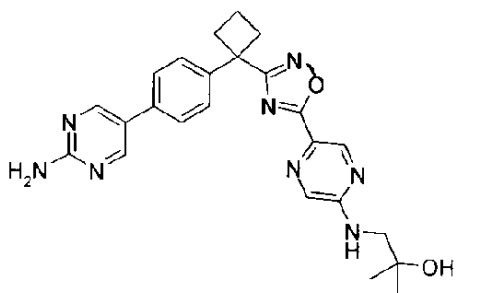
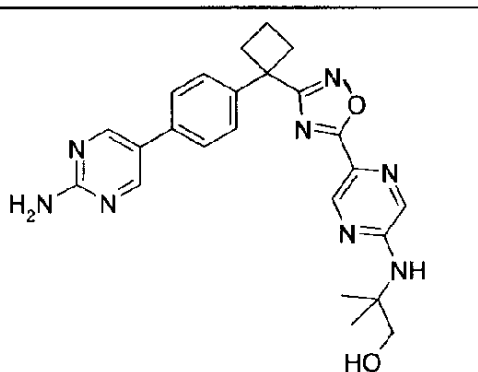
114		11	4.87	459.6	D
115		11	4.03	500.6	D
116		12	1.91	455.4	D
117		3	3.9	392.3	D

10

20

30

【 0 2 6 0 】

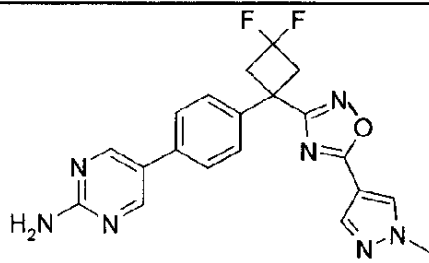
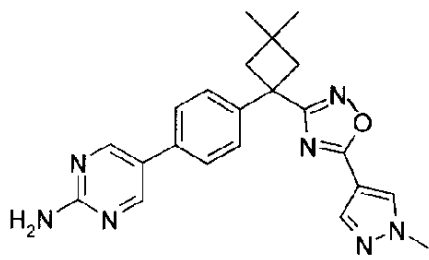
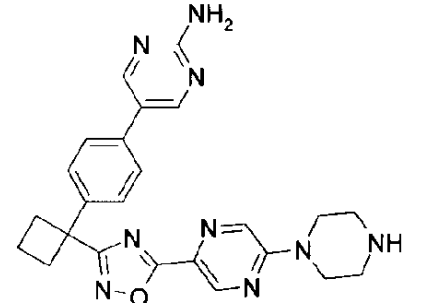
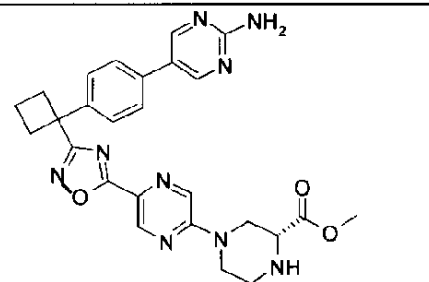
118		13	3.32	458.4	D
119		13	3.44	472.4	D
120		7	3.76	459.4	D
121		9	1.24	459	E

【 0 2 6 1 】

10

20

30

122		2	1.41	410.4	I
123		2	1.57	402.4	I
124		7	0.64	456.2	J
125		7	0.71	514.1	J

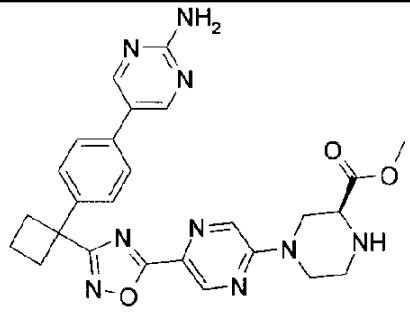
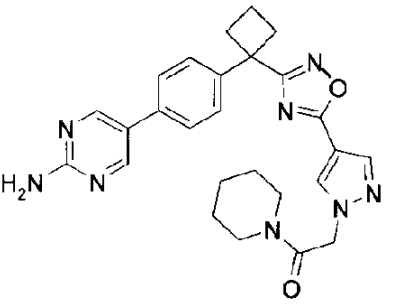
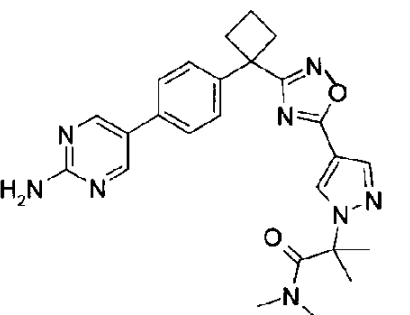
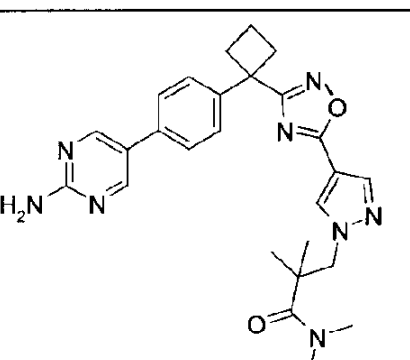
【 0 2 6 2 】

10

20

30



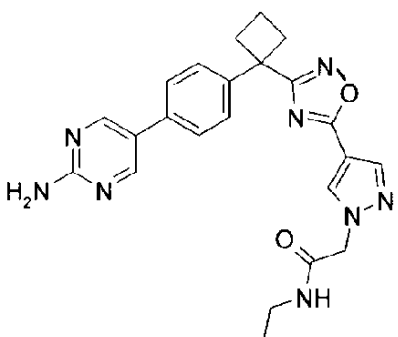
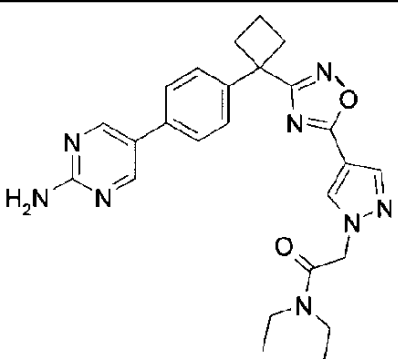
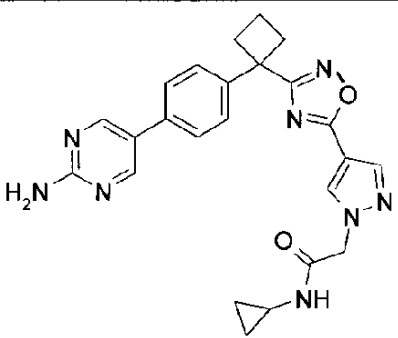
126		7	0.71	514.1	J
127		14	0.84	485.3	J
128		15	0.85	473.3	J
129		15	0.87	487.3	J

10

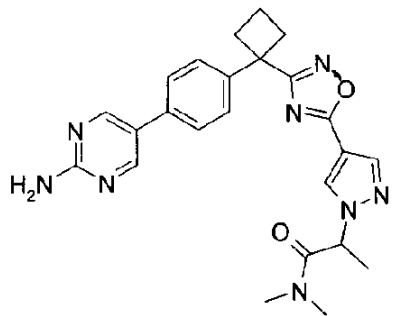
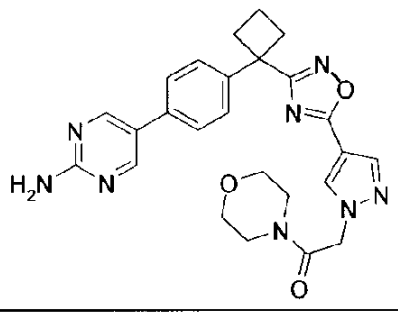
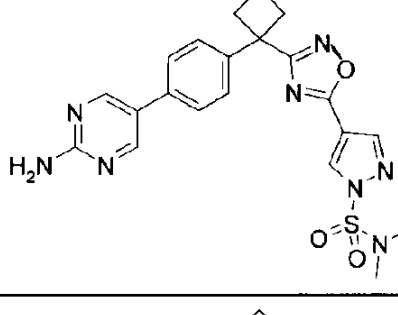
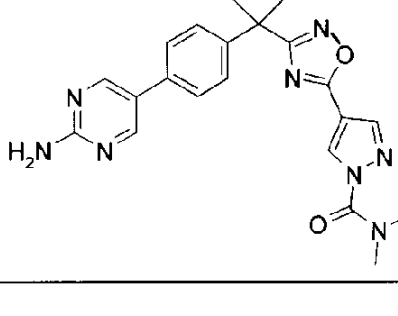
20

30

【 0 2 6 3 】

130		15	0.73	445.2	J
131		15	0.83	473.3	J
132		15	0.73	457.2	J

【 0 2 6 4 】

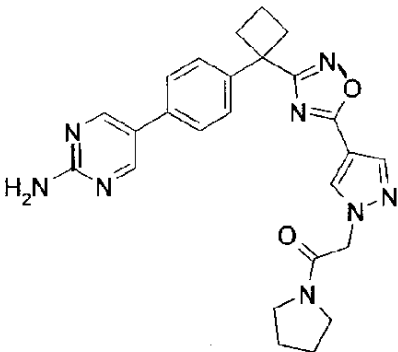
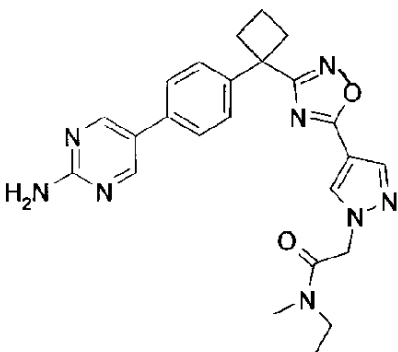
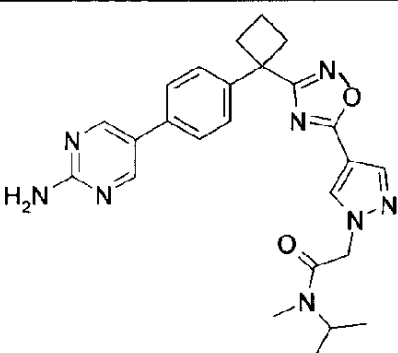
133		15	0.78	460.3	J
134		14	0.73	487.3	J
135		16	6.21	467.3	F
136		16	5.59	431.3	F

10

20

30

【 0 2 6 5 】

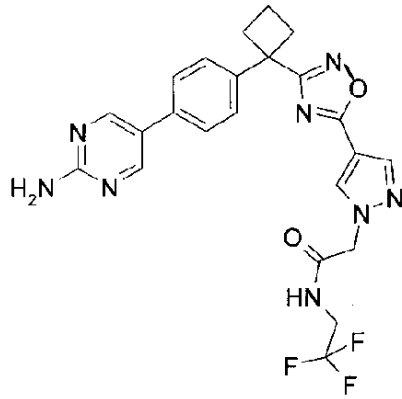
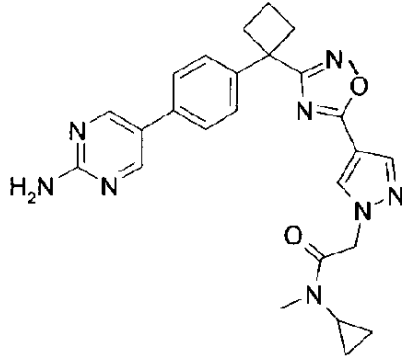
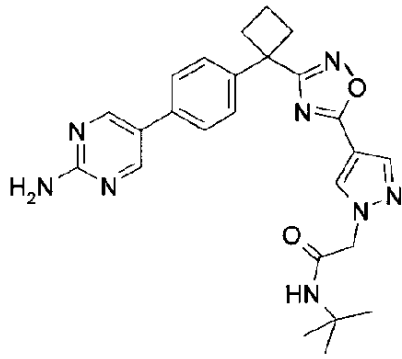
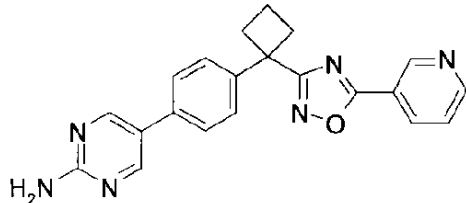
137		15	1.35	471.4	H
138		15	1.35	459.4	H
139		15	1.39	473.4	H

10

20

30

【 0 2 6 6 】

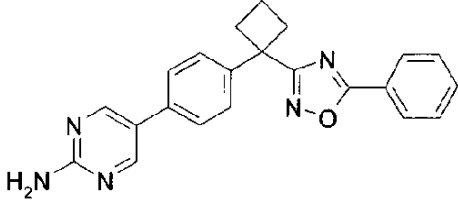
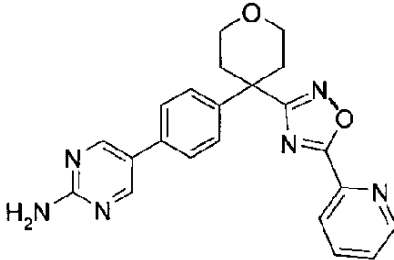
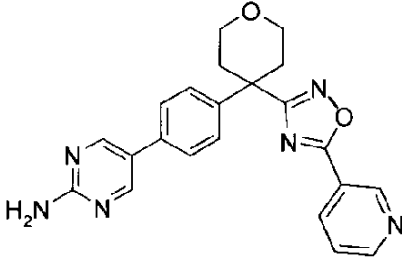
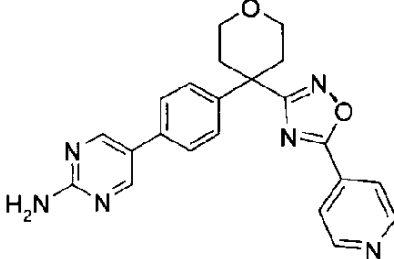
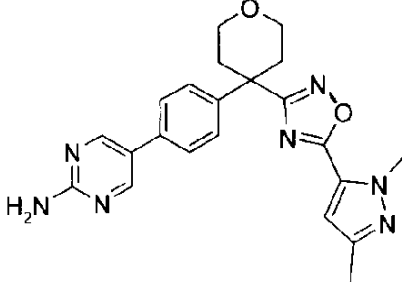
140		15	1.38	499.2	H
141		15	1.38	471.6	H
142		15	1.42	473.4	H
143		4	3.92	371.1	B

【 0 2 6 7 】

10

20

30

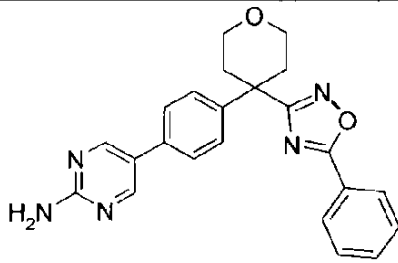
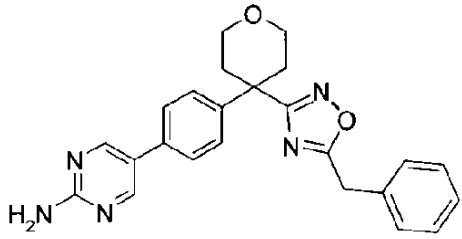
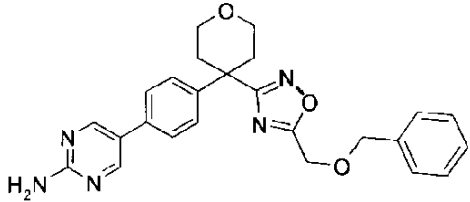
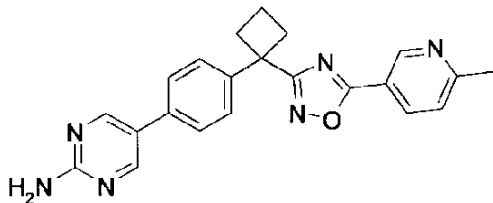
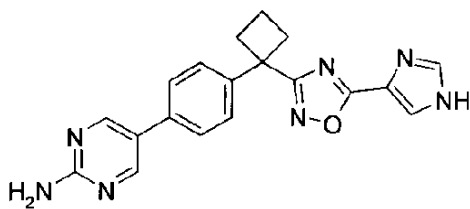
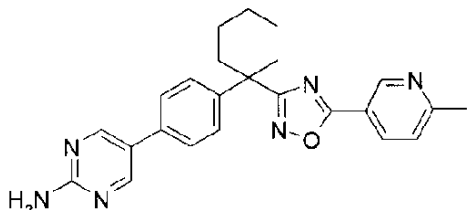
144		4	4.36	370.1	B
145		17	6.23	401.6	A
146		17	6.25	401.6	A
147		17	6.27	401.6	A
148		17	6.67	418.6	A

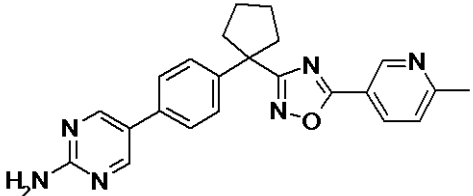
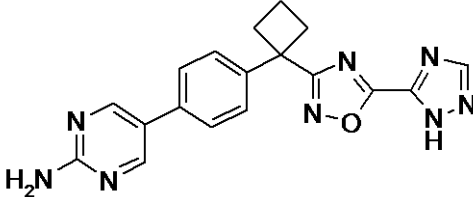
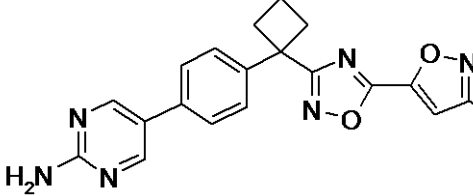
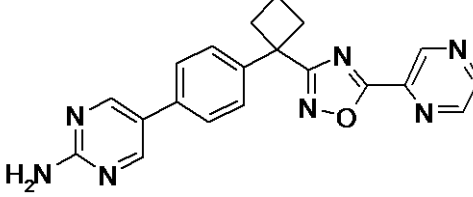
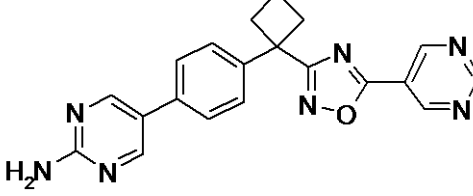
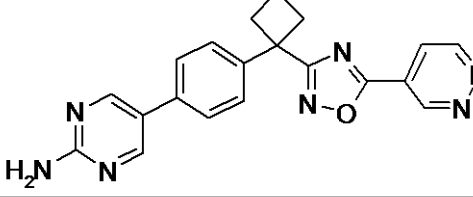
10

20

30

【 0 2 6 8 】

149		17	7.17	400.6	A
150		17	7.88	532.5	A
151		17	8.23	444.5	A
152		3	4.08	385.1	A
153		3	3.26	360.1	A
154		3	4.55	413.1	A

155		3	4.29	399.1	A
156		1	3.28	361.2	A
157		2	4.12	375.1	A
158		3	3.73	372.1	A
159		3	3.71	372.1	A
160		3	3.58	372.1	A

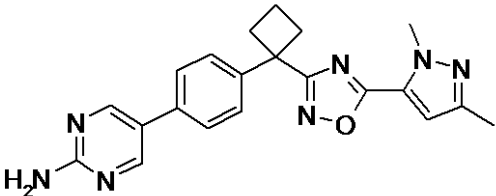
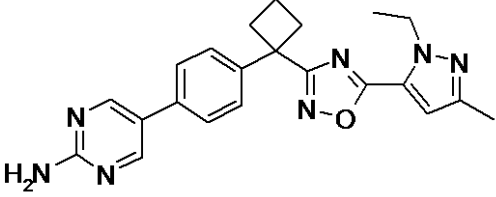
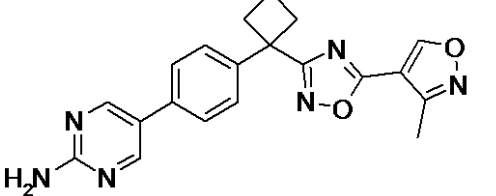
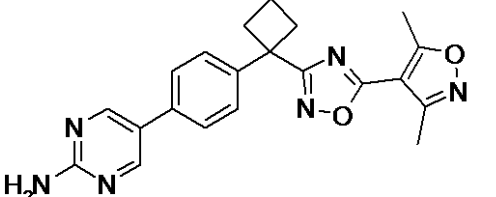
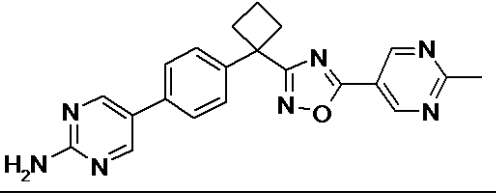
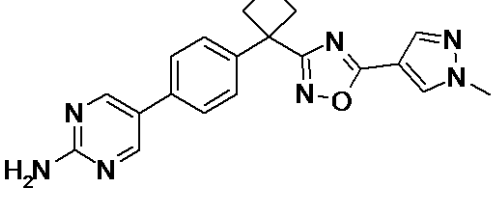
10

20

30

【 0 2 7 0 】



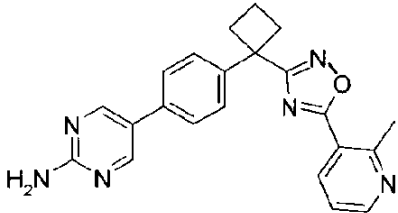
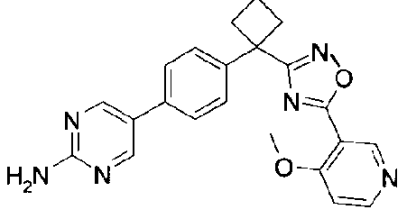
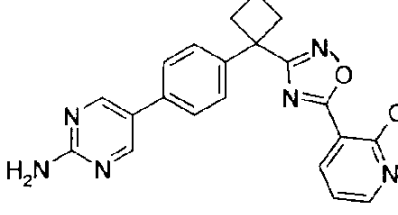
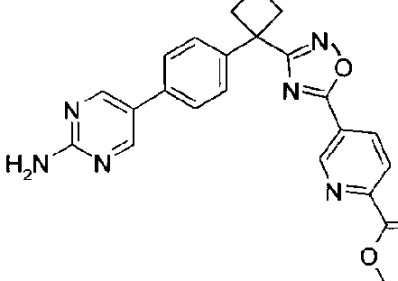
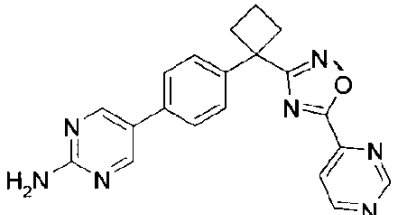
161		3	4.26	388.2	A
162		3	4.53	402.2	A
163		2	4.13	375.3	A
164		2	4.41	389.3	A
165		3	3.81	386.4	A
166		3	3.9	374.4	A

10

20

30

【 0 2 7 1 】

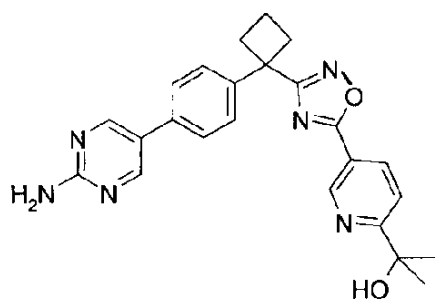
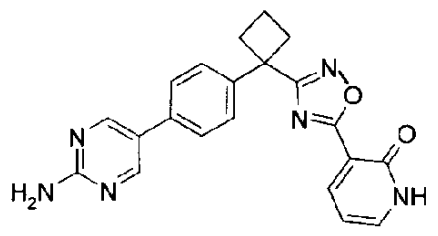
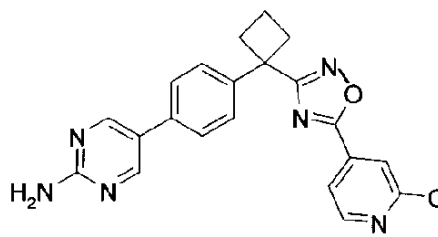
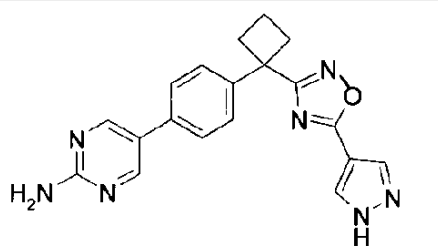
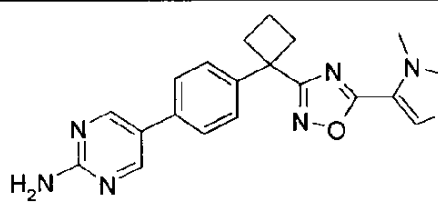
167		17	2.66	385.2	D
168		1	2.12	401.2	D
169		17	2.65	405.2	D
170		1	2.57	429.2	D
171		1	3.66	372.2	B

【 0 2 7 2 】

10

20

30

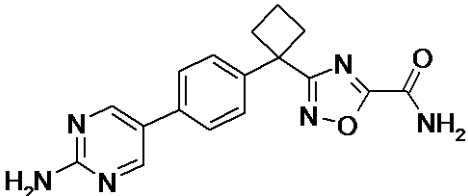
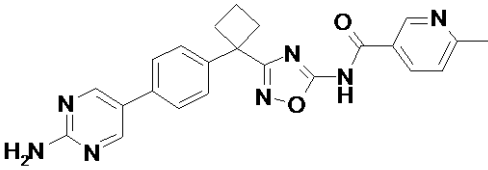
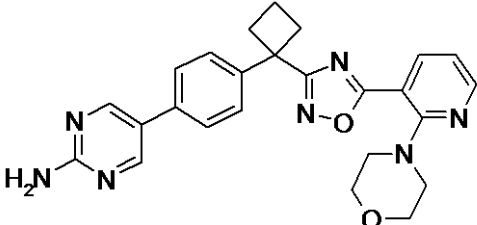
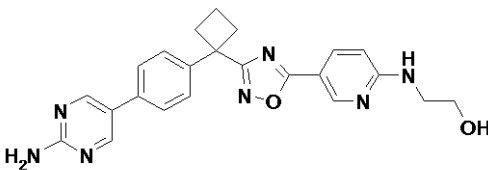
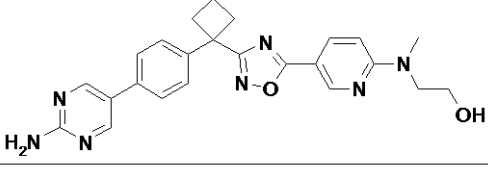
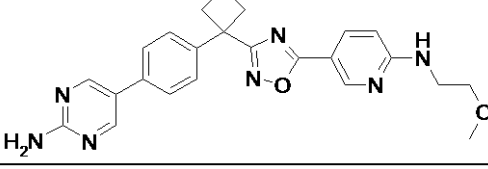
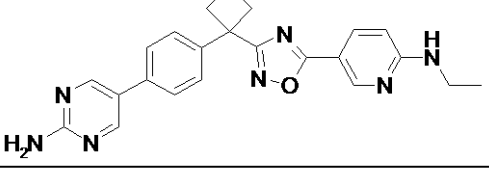
172		18	2.53	429.2	D
173		19	1.91	387.2	D
174		1	2.86	401.2	D
175		1	1.32	360.5	I
176		1	3.46	374.3	B

10

20

30

【 0 2 7 3 】

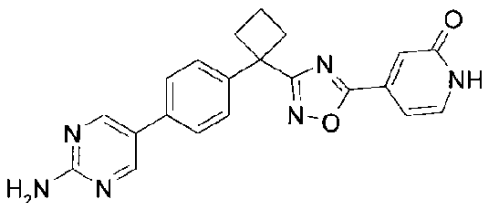
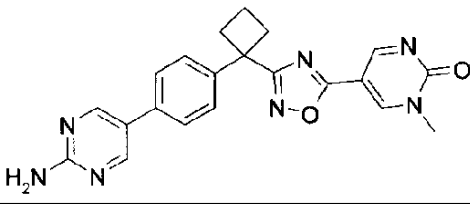
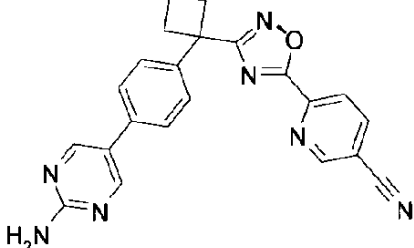
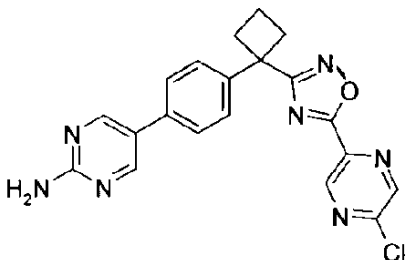
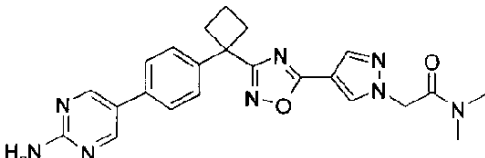
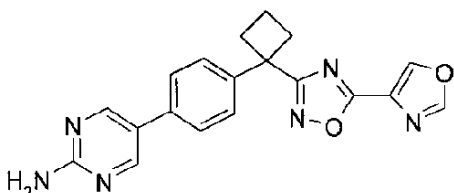
177		1	3.7	337.2	B
178		3	3.33	428.2	B
179		1	2.08	456	C
180		7	3.38	430.3	B
181		7	3.73	444.3	B
182		7	3.82	444.3	B
183		7	3.78	414.3	B

10

20

30

【 0 2 7 4 】

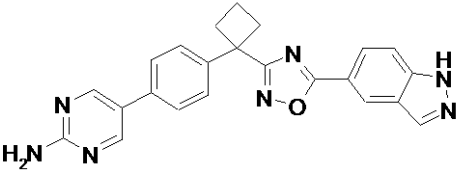
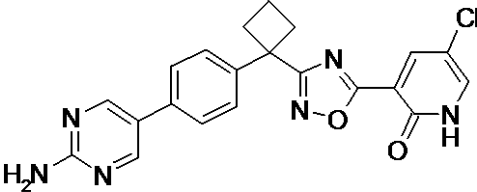
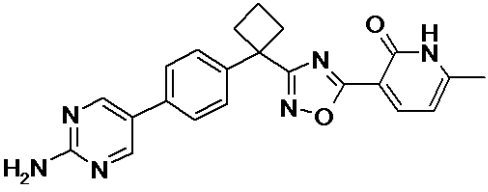
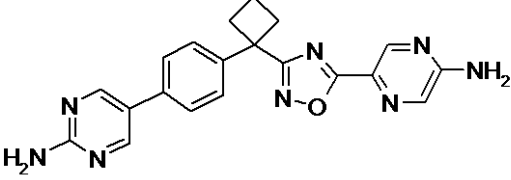
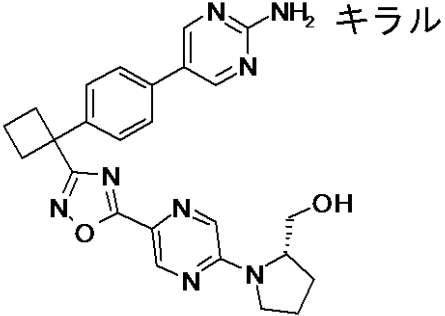
184		1	3.42	387.3	B
185		3	3.29	402.2	B
186		1	3.9	396.1	B
187		6	4.24	406.2	B
188		14	1.13	445.4	E
189		1	3.65	361.2	B

10

20

30

【 0 2 7 5 】

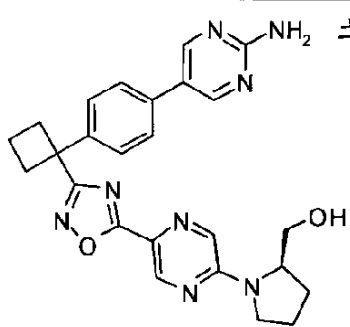
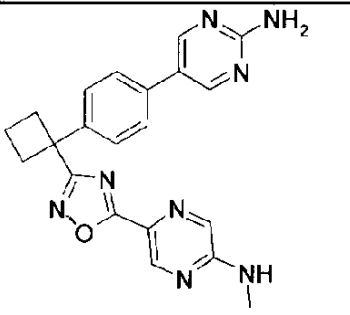
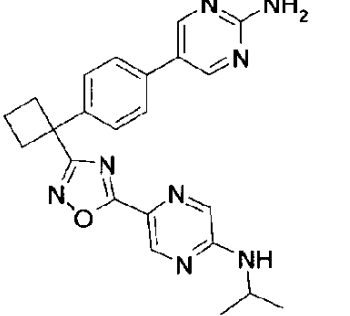
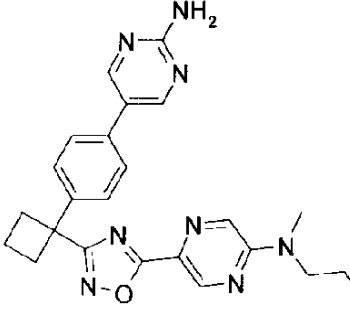
190		1	4.09	410.2	B
191		1	3.61	421.2	B
192		1	3.33	401.4	B
193		3	3.45	387.3	B
194	 キラル	7	0.89	471.2	J

10

20

30

【 0 2 7 6 】

195	 キラル	7	0.89	471.2	J
196		7	0.86	401.2	J
197		7	1.01	429.2	J
198		7	0.99	459.2	J

10

20

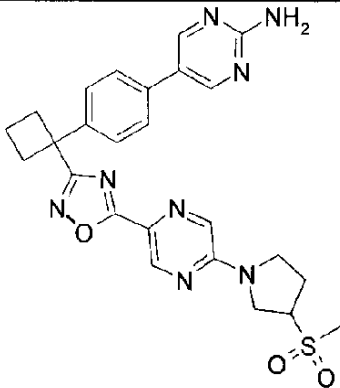
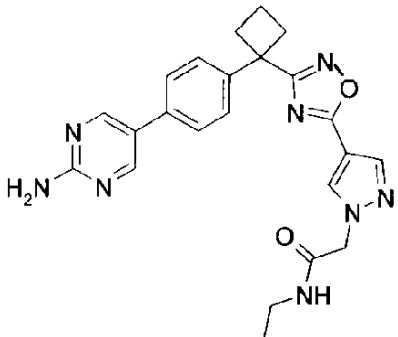
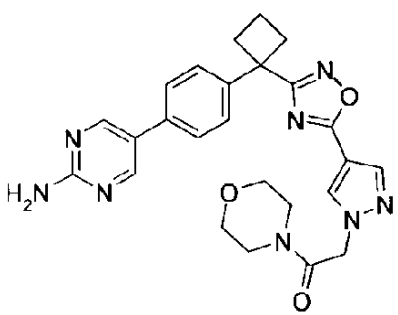
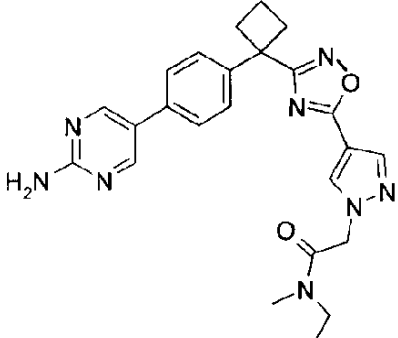
30

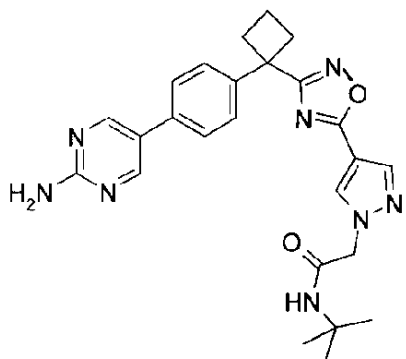
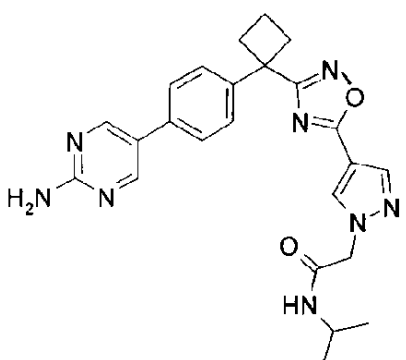
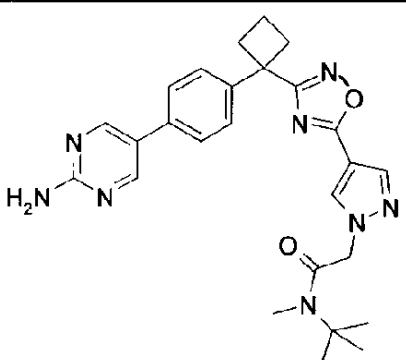
【 0 2 7 7 】

30

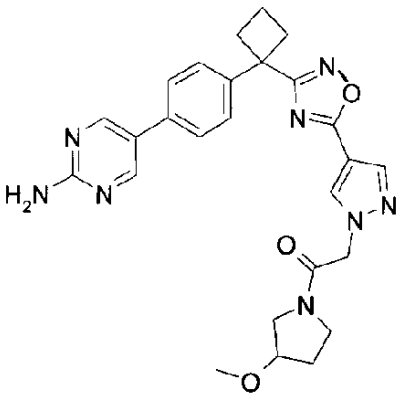
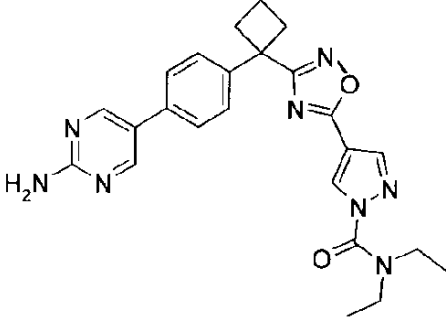
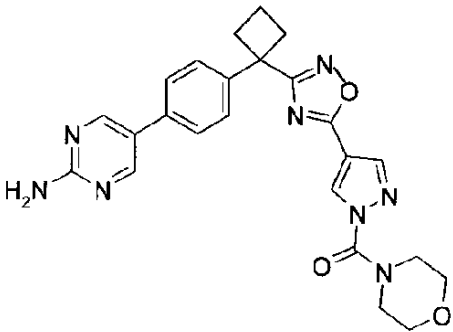
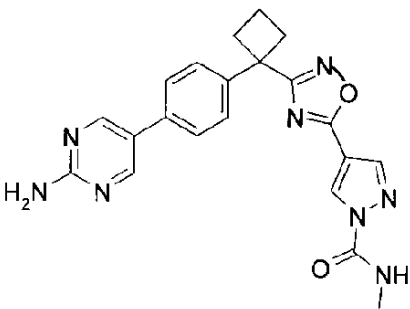
【 0 2 7 8 】

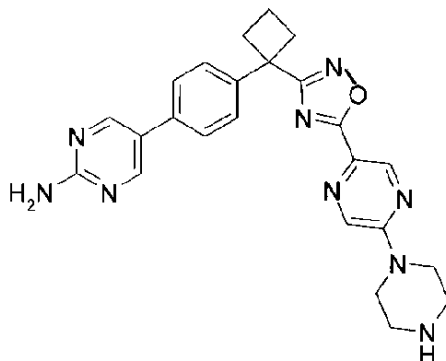
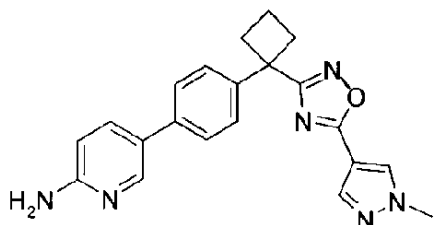
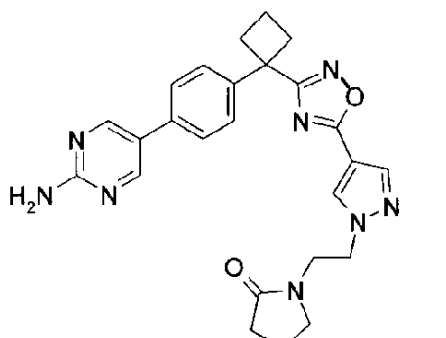
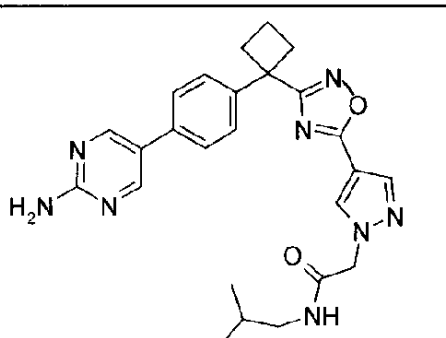


203		7	0.84	519.2	J
204		15	1.33	445.4	I
205		33	1.13	487.4	K
206		15	1.16	459.4	K

207		15	1.25	473.4	K
208		15	1.35	459.4	K
209		15	1.46	487.4	K

【 0 2 8 0 】

210		15	1.33	501.4	K
211		16	1.42	459.4	K
212		16	1.26	473.4	K
213		16	1.23	417.4	K

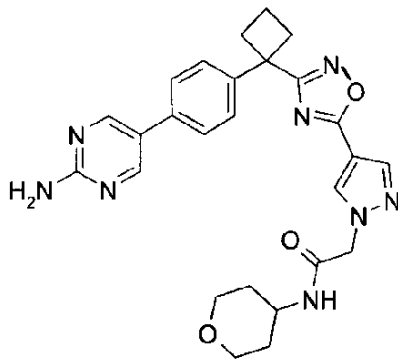
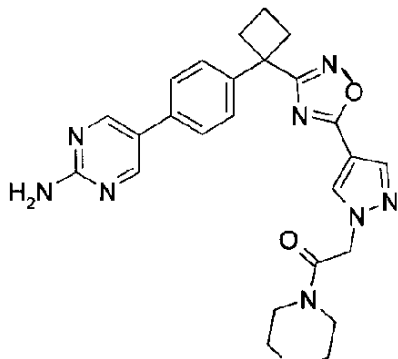
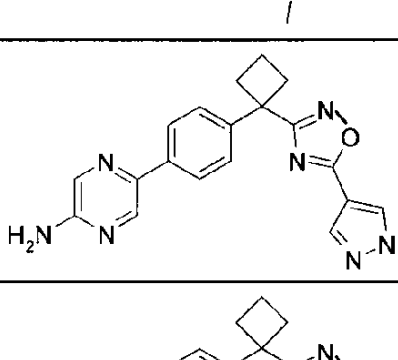
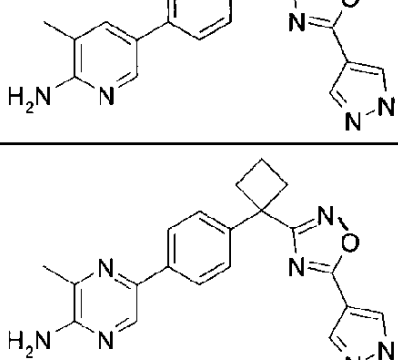
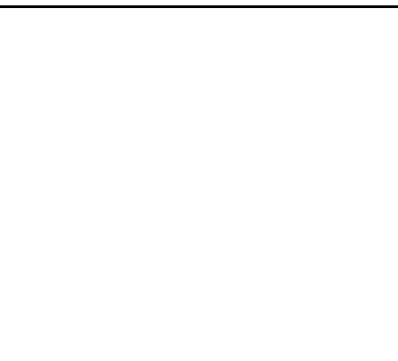
214		22	0.55	456.3	J
215		31	4.24	373.3	F
216		33	1.33	471.5	I
217		15	1.24	473.4	K

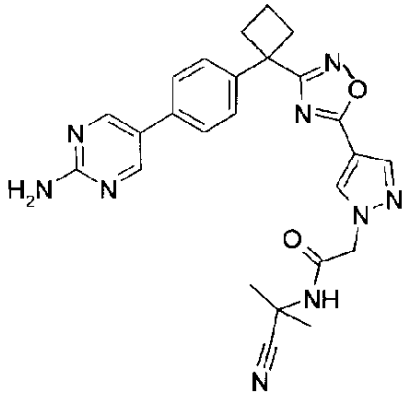
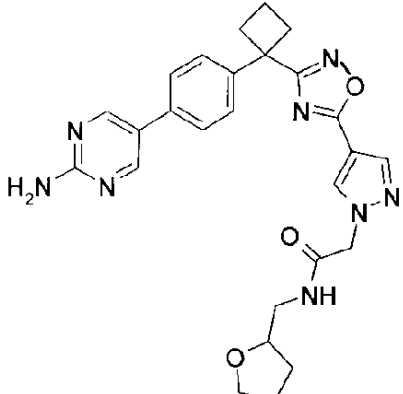
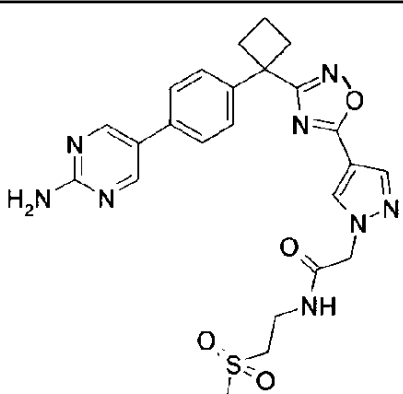
10

20

30

【 0 2 8 2 】

218		15	1.13	499.2	K
219		15	0.97	500.4	K
220		32	5.41	374.4	F
221		32	4.44	387.4	F
222		32	1.48	388.4	J

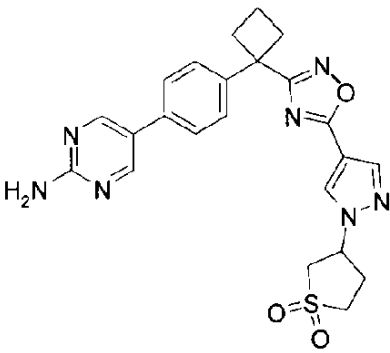
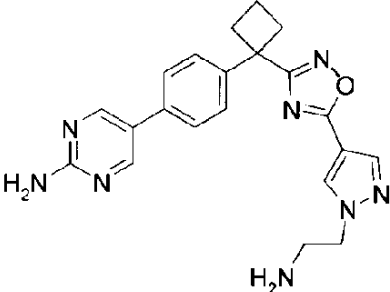
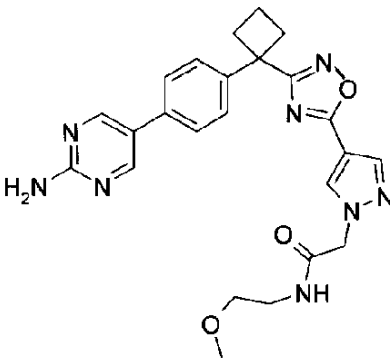
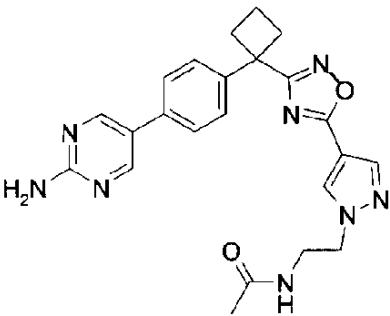
223		15	0.83	482.5	I
224		15	0.81	501.35	I
225		15	0.73	523.3	I

10

20

30

【 0 2 8 4 】

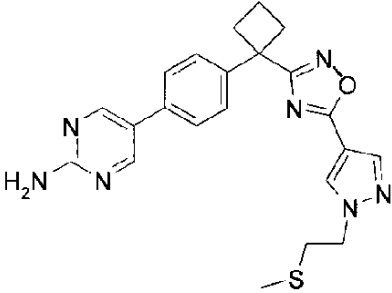
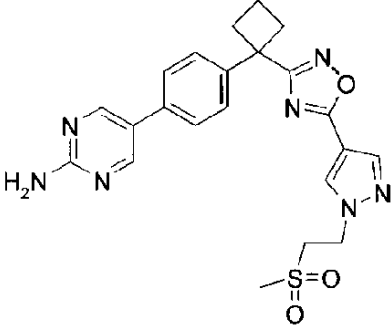
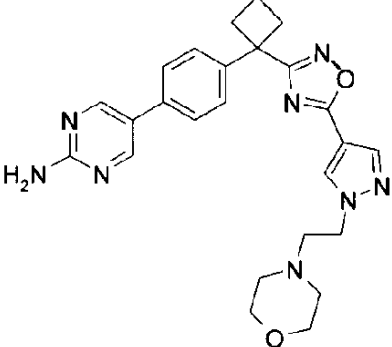
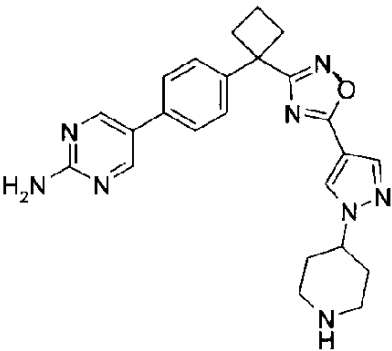
226		33	0.83	478.3	I
227		34	1.1	403.3	I
228		15	0.74	475.3	J
229		35	1.1	445.4	K

10

20

30

【 0 2 8 5 】

230		33	1.3	434.4	K
231		36	1.36	466.4	I
232		33	1.17	473.5	I
233		10	0.99	443.4	K

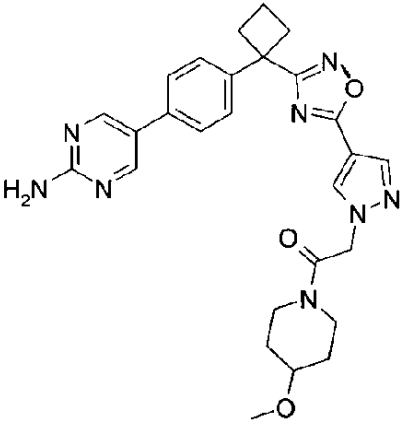
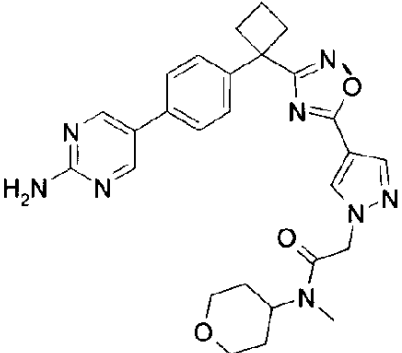
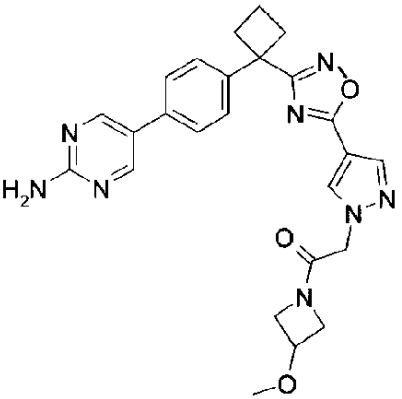
10

20

30

【 0 2 8 6 】



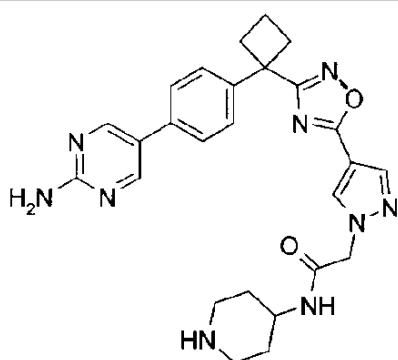
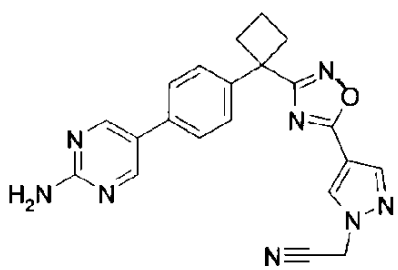
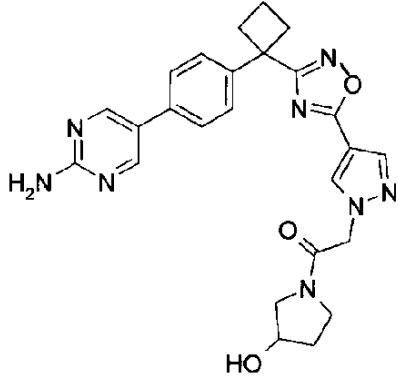
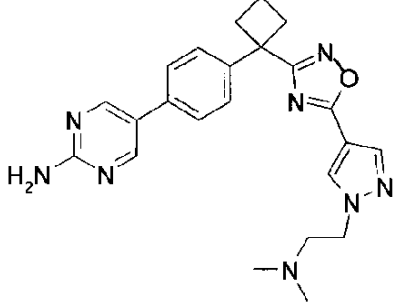
234		15	1.18	515.4	K
235		15	1.18	515.4	K
236		15	1.12	487.4	K

【 0 2 8 7 】

10

20

30

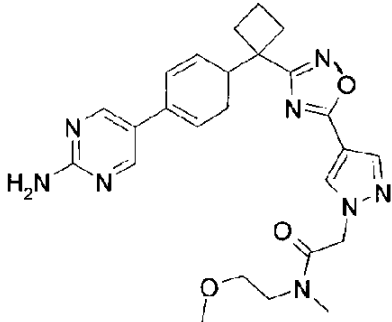
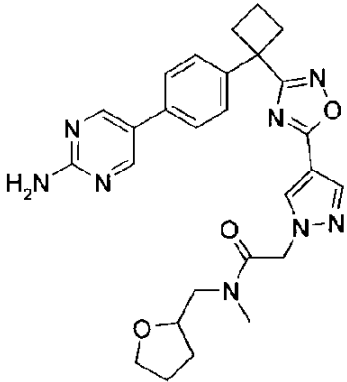
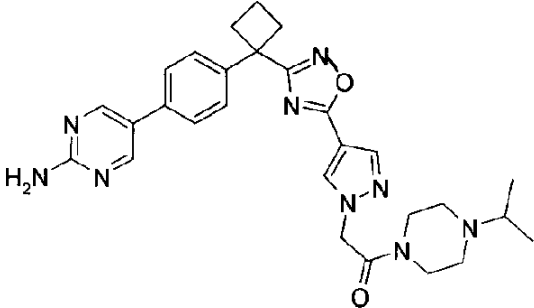
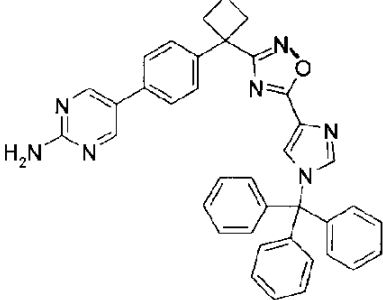
237		10	0.97	500.4	K
238		33	1.18	399.4	K
239		37	1.05	487.4	K
240		33	0.95	431.4	K

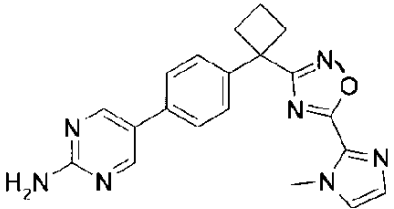
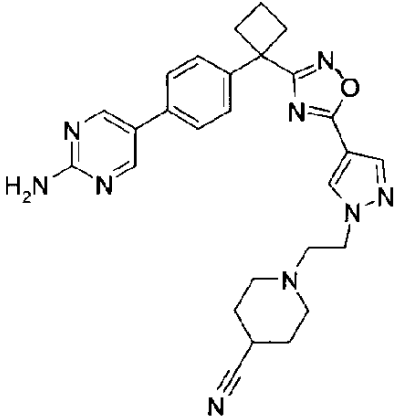
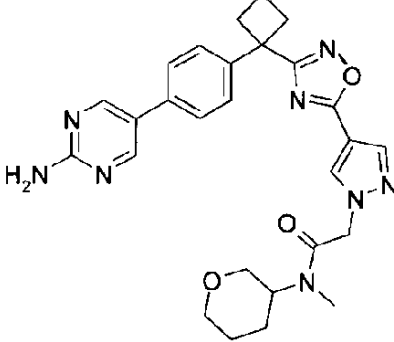
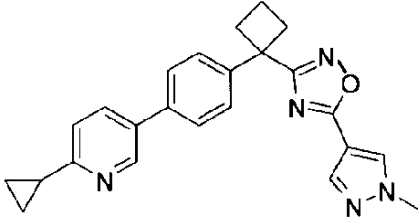
10

20

30

【 0 2 8 8 】

241		15	1.16	489.4	K
242		15	1.21	515.4	K
243		15	1.02	528.4	K
244		2	1.71	360.4	I

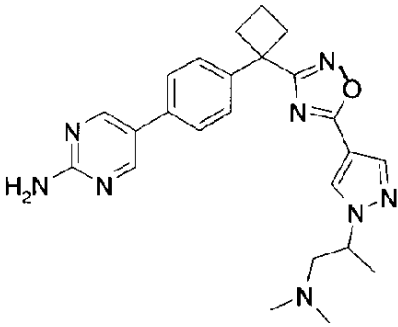
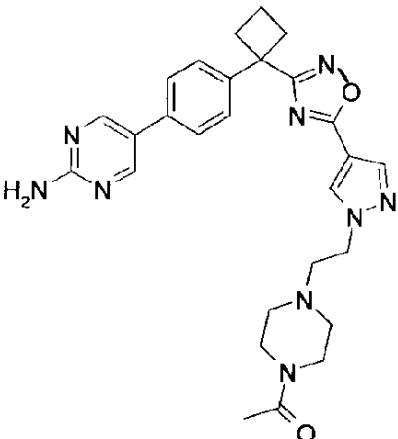
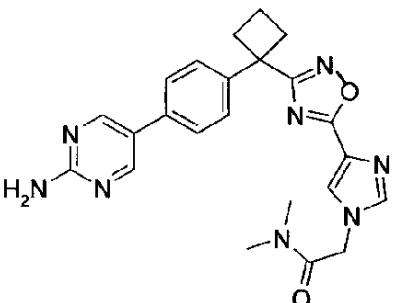
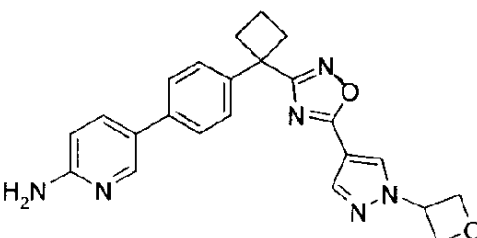
245		2	1.36	374.4	I
246		33	1.04	496.4	K
247		15	1.18	515.4	K
248		40	1.32	398.4	E

10

20

30

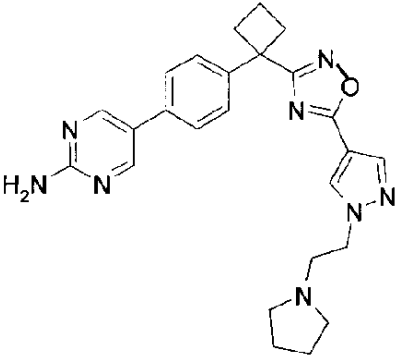
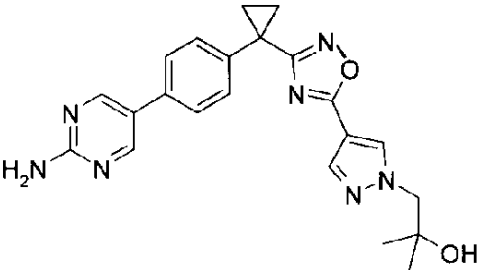
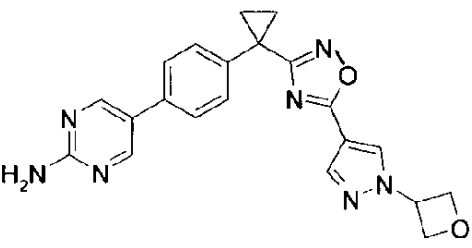
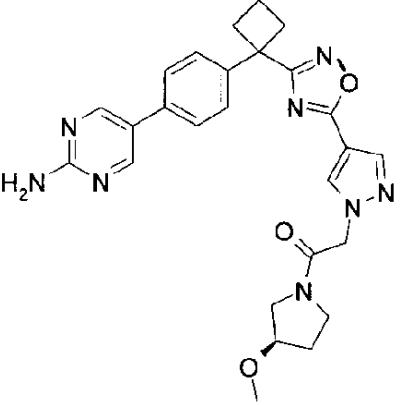
【 0 2 9 0 】

249		33	1.02	445.4	K
250		33	1.01	514.4	K
251		21	1.24	445.4	I
252		29	0.61	416.4	J

10

20

30

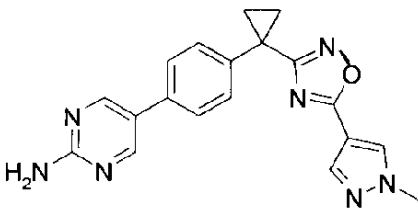
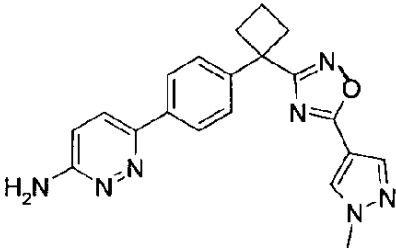
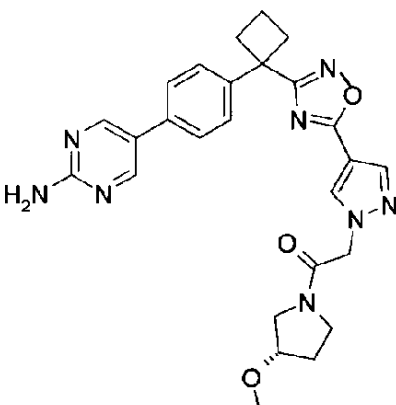
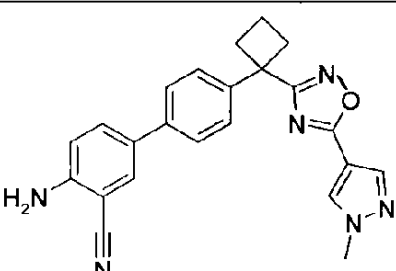
253		33	1.01	457.4	K
254		38	1.32	418.4	K
255		38	1.32	402.4	K
256		15	1.17	501.4	K

10

20

30

【 0 2 9 2 】

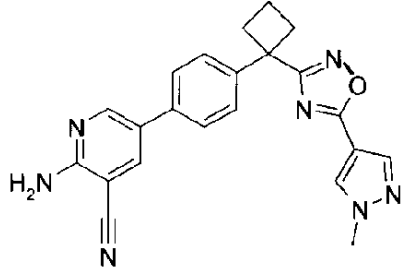
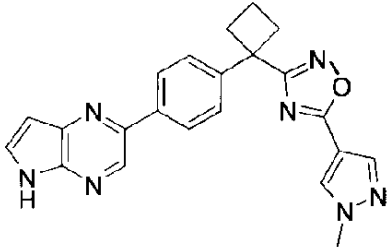
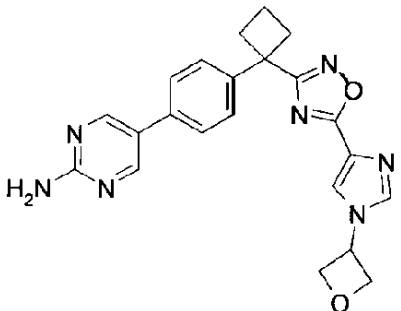
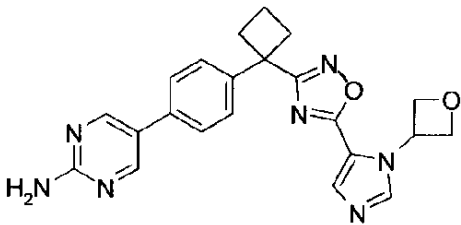
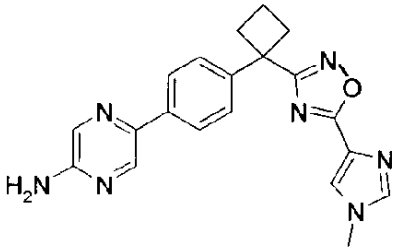
257		38	1.33	360.4	K
258		41	0.98	374.4	E
259		15	1.15	501.4	K
260		4	1.39	397.4	K

10

20

30

【 0 2 9 3 】

261		4	1.32	398.4	K
262		41	1.29	398.4	E
263		21	0.67	416.31	J
264		21	0.72	416.29	J
265		32	0.71	374.2	J

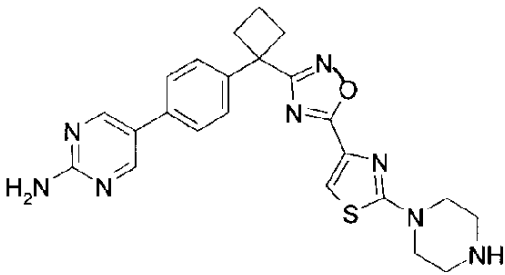
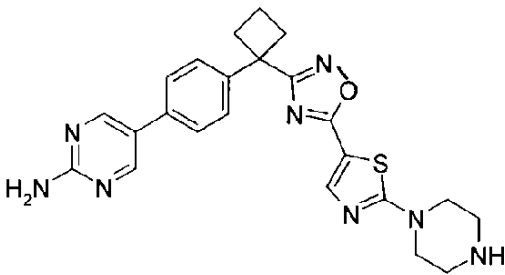
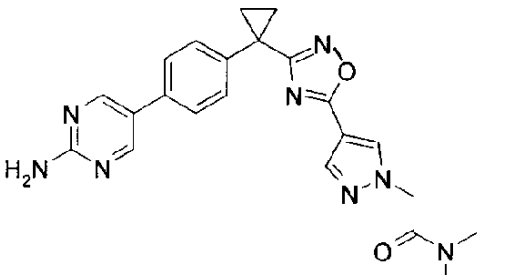
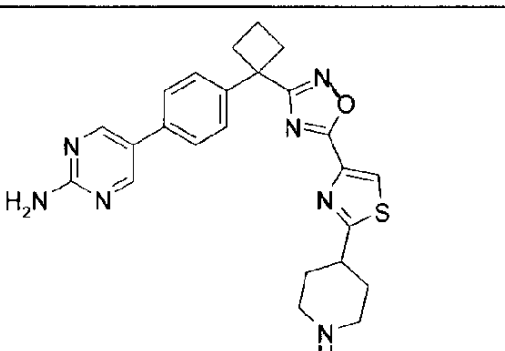
10

20

30

【 0 2 9 4 】



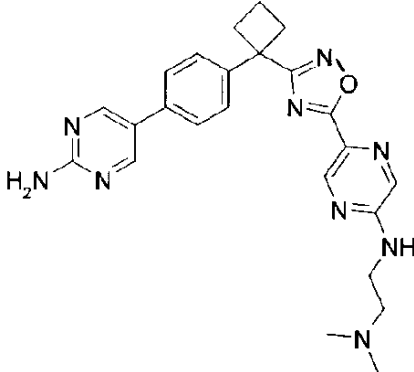
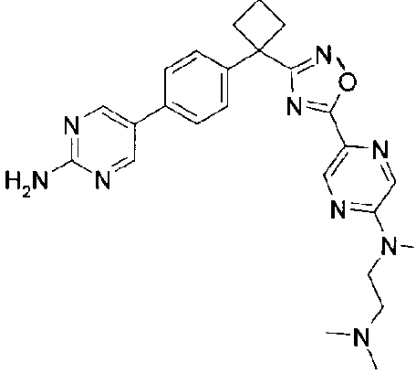
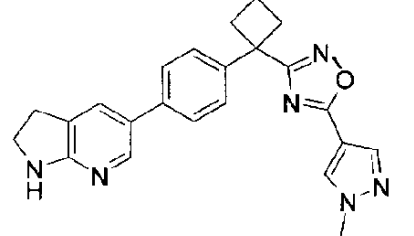
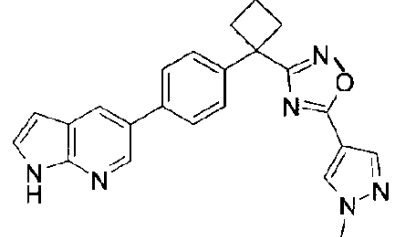
266		23	1	461.4	E
267		23	0.99	461.4	E
268		38	1.26	431.4	K
269		24	1.04	460.4	E

10

20

30

【 0 2 9 5 】

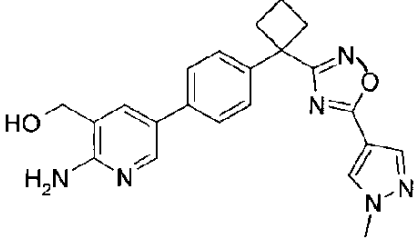
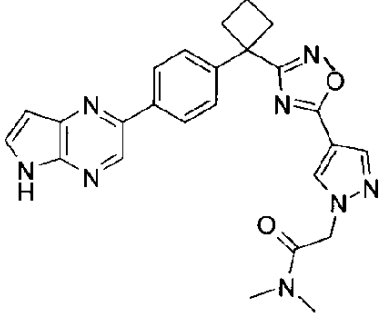
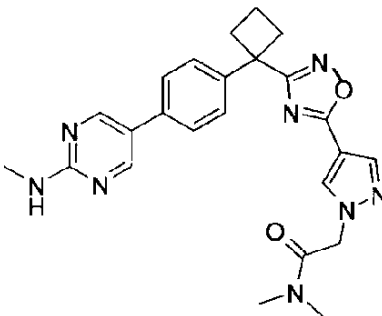
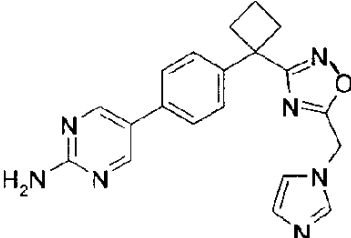
270		11 DMSO/ 115	1.03	458.4	E
271		11 DMSO/ 115	0.99	472.4	E
272		41	1.07	399.4	E
273		41	1.34	397.4	E

10

20

30

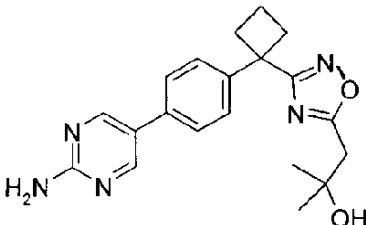
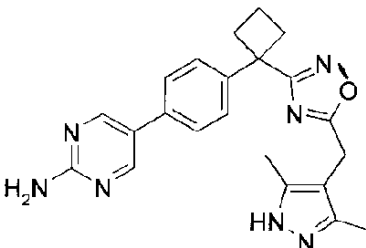
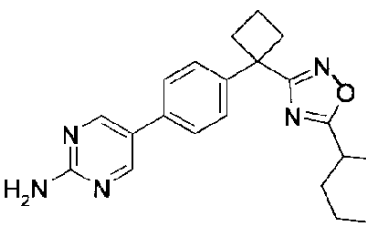
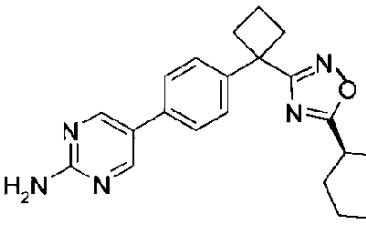
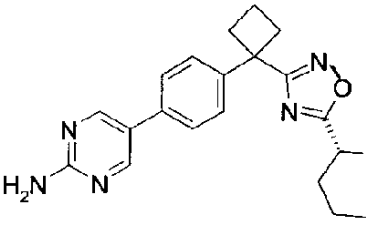
【 0 2 9 6 】

274		41	1.01	403.4	E
275		41	1.21	469.4	E
276		41	1.21	459.4	E
277		2	0.51	374.18	J

10

20

30

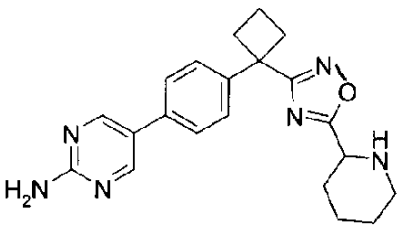
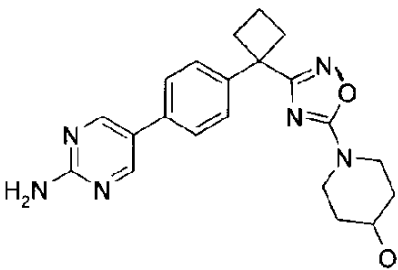
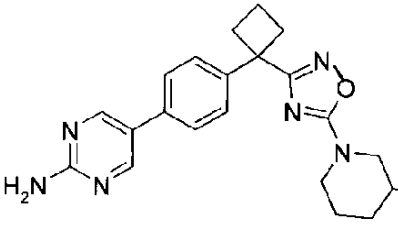
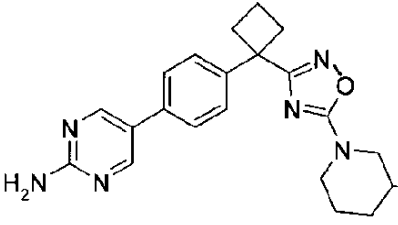
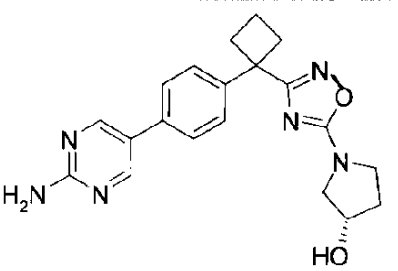
278		25	0.73	366.4	J
279		2	1.32	402.4	I
280		26	0.96	391.4	E
281		22	0.88	377.4	E
282		22	0.89	377.4	E

10

20

30

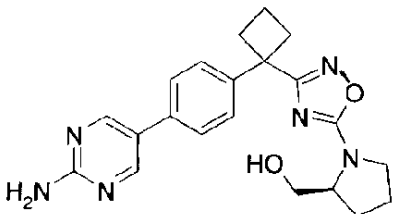
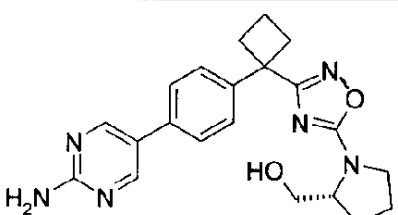
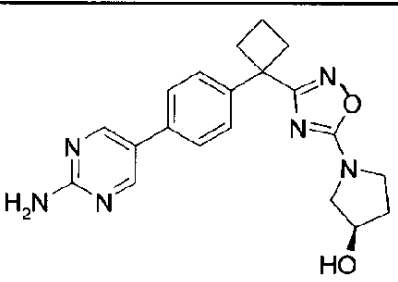
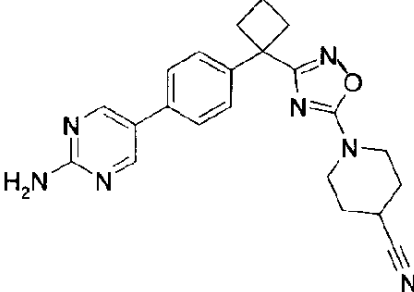
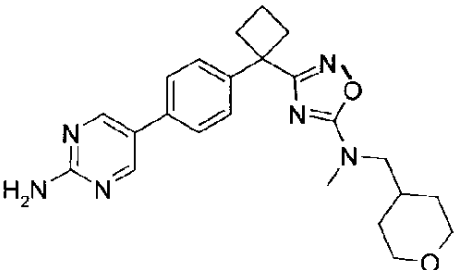
【 0 2 9 8 】

283		22	0.89	377.4	E
284		39	0.66	393.3	J
285		39	0.68	393.2	J
286		39	0.73	407.3	J
287		39	1.22	379.4	K

10

20

30

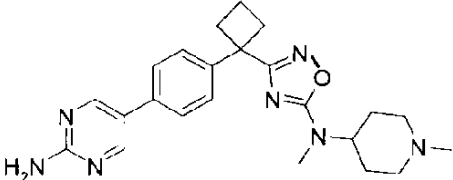
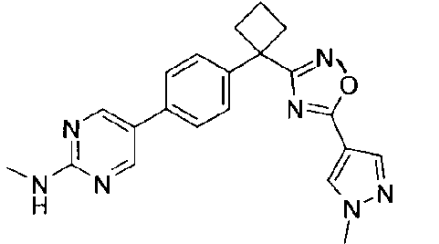
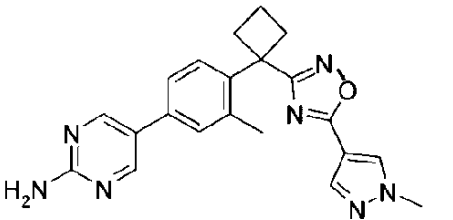
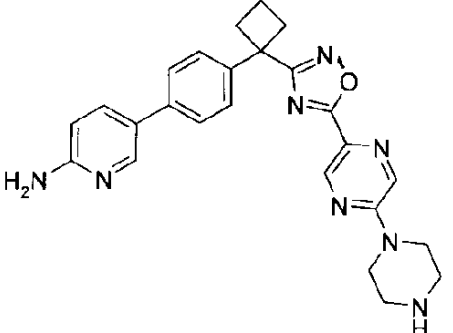
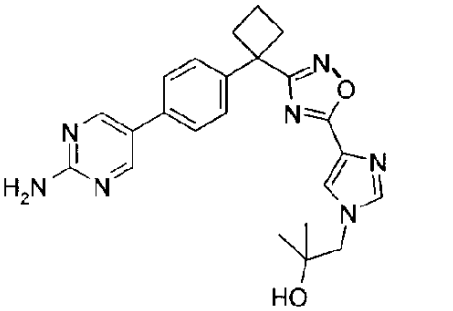
288		39	1.3	393.4	K
289		39	0.75	393.2	J
290		39	0.66	379.2	J
291		39	0.83	402.2	J
292		39	0.87	421.3	J

【 0 3 0 0 】

10

20

30

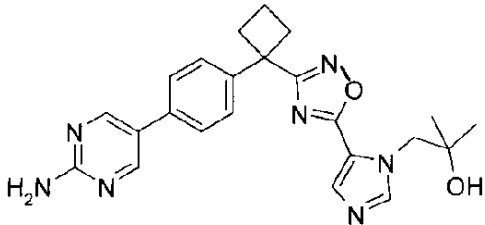
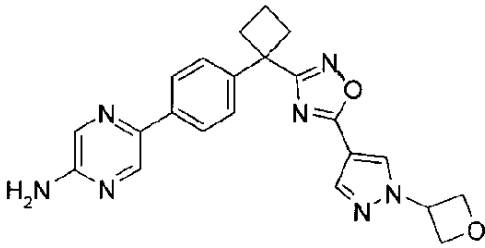
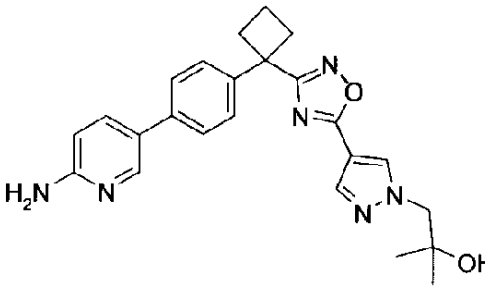
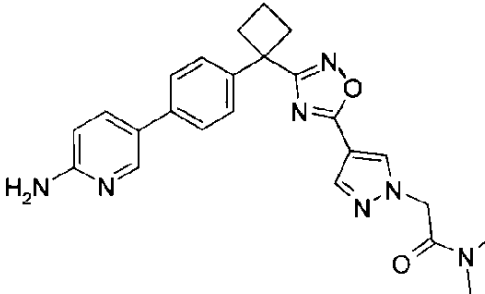
293		39	1.09	420.4	K
294		42	1.29	388.4	E
295		2	1.25	388.4	E
296		27	0.94	455.4	E
297		21	0.65	432.31	J

10

20

30

【 0 3 0 1 】

298		21	0.67	432.29	J
299		30	0.78	416.3	J
300		31	0.69	431.3	J
301		31	0.63	444.3	J

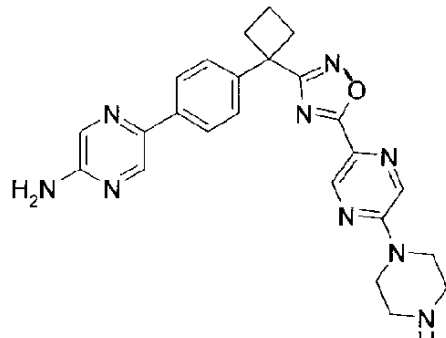
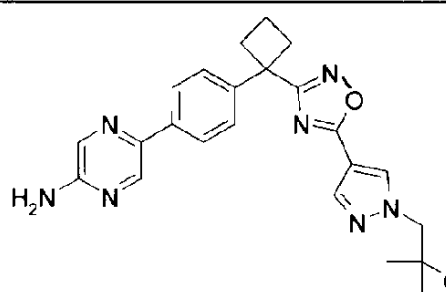
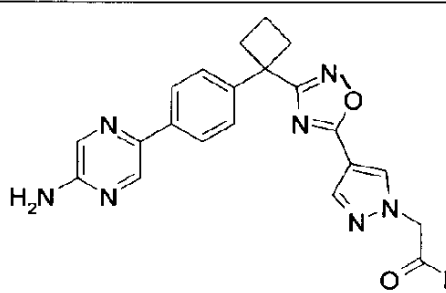
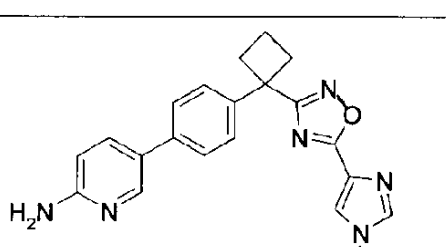
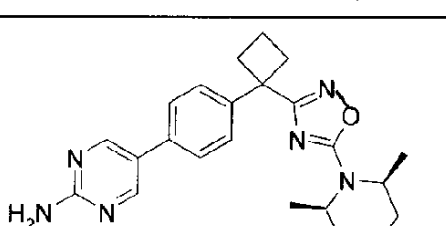
10

20

30

【 0 3 0 2 】



302		28	1.79	456.3	G
303		32	0.81	432.3	J
304		32	0.74	445.3	J
305		31	0.59	373.2	J
306		39	1.08	405.3	J

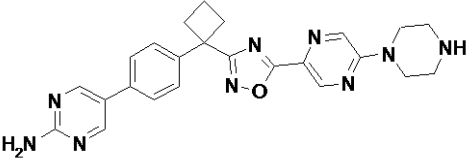
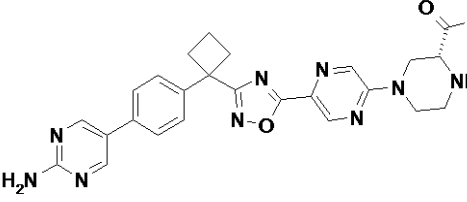
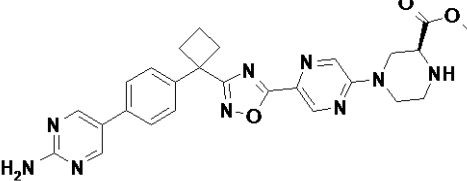
10

20

30

40

【 0 3 0 3 】

307		7	0.64	456.2	J
308		7	0.71	514.1	J
309		7	0.71	514.1	J

10

## 【 0 3 0 4 】

分析方法

## 【 表 1 1 】

LC-MS法A

20

カラム	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 $\mu$ m、4.6×150mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	7 $\mu$ l	
検出器	200～600 nm (公称)	
勾配	時間(分)	% B
	0	1
	2	20
	7	95
	9	95
	9.3	1
	10	1

30

## 【 0 3 0 5 】

40

【表 1 2】  
LC-MS法B

カラム	Waters Atlantis dC18 100×2.1mm、 3 $\mu$ m カラム 40℃	
移動相	A - 0.1% ギ酸(水) B - 0.1% ギ酸(アセトニトリル)	
流量	0.6 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ l	
検出器	215nm (公称)	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	5	100
	5.4	100
	5.42	5

10

【 0 3 0 6 】

20

【表 1 3】  
LC-MS法C

カラム	Atlantis dC18 2.1×50mm、3 $\mu$ m	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ l	
検出器	215nm (公称)	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	2.5	100
	2.7	100
	2.71	5
	3	5

30

【 0 3 0 7 】

【表 1 4】  
LC-MS法D

カラム	Agilent SB-C18 1.8 $\mu$ m、3×50mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ L	
検出器	220および254 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	3.8	90
	4.5	100

10

【 0 3 0 8 】

【表 1 5】  
LC-MS法E

カラム	Agilent SB-C18 1.8 $\mu$ m、3×50mm カラム 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ L	
検出器	220および254 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	12
	0.25	30
	0.3	40
	1.19	95
	1.75	100

20

30

【 0 3 0 9 】

【表 1 6】

## LC-MS法F

カラム	Agilent Zorbax Eclipse XDB-C8 5 $\mu$ m, 4.6×150mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	7 $\mu$ L	
検出器	200～600 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	7	95
	9	95
	9.3	5
	10	5

10

【 0 3 1 0 】

20

【表 1 7】

## LC-MS法G

カラム	Waters BEH C18 1.7 $\mu$ m、2.1×50mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	0.8 ml/分	
注入容積	1 $\mu$ L	
検出器	210～400 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	10
	4.5	95
	4.58	95

30

【 0 3 1 1 】

【表 18】  
LC-MS法H

カラム	Agilent SB-C18 1.8 $\mu$ m, 3×50mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ L	
検出器	220および254 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	0.25	50
	0.3	70
	1.3	90
	1.7	100

10

【0312】

20

【表 19】

LC-MS法I

カラム	Agilent Zorbax XDB-C8 5 $\mu$ m, 4.6×150mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	7 $\mu$ L	
検出器	200～600 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	1.7	95
	2	95
	2.1	5
	2.3	5

30

【0313】

【表 2 0】

LC-MS法J

カラム	Waters BEH C18 1.7 $\mu$ m、2.1×50mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	0.8 ml/分	
注入容積	1 $\mu$ L	
検出器	210～400 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	10
	1.19	95
	1.7	95

10

【 0 3 1 4】

【表 2 1】

LC-MS法K

カラム	Agilent SB-AQ 1.8 $\mu$ m、3×50mm 周囲温度	
移動相	A = ギ酸(水溶液)0.1% B = ギ酸(アセトニトリル)0.1%	
流量	1.5 ml/分	
注入容積	3 $\mu$ L	
検出器	220および254 nm	
勾配	時間(分)	% B
	0	5
	0.25	50
	0.3	70
	1.3	90
	1.7	100

20

30

【 0 3 1 5】

生物学的特性の評価

40

## 1. 結合アッセイ

化合物は、シンチレーション近接アッセイ (Scintillation Proximity Assay) 方式 (S. Charleson et al., Mol. Pharmacol., 1992, 41, 873-879を適用) により、ヨウ化 ( $^{125}$ I) FLAP阻害剤の化合物特異的置換を測定する結合アッセイにおいて、FLAPへの結合能力について評価される。

組換え体ヒトFLAPタンパク質を発現するsf9昆虫細胞から製造される細胞ペレットを、緩衝液A [15 mM Tris-HCl (pH 7.5)、2 mM  $MgCl_2$ 、0.3 mM EDTA、1 mM PMSF] に再懸濁させる。細胞を、ダウンス型ホモジナイザーで溶解し、その材料を10,000×gで10分間遠心する。次いで、上澄みを回収し、100,000×gで60分間遠心する。アッセイのための膜タンパク質を調製す

50

るために、100,000×gペレットのアリコート、1mlの緩衝液Aに再懸濁し、ダウンス型ホモジナイザーで処理し、最後に、ポリトロンによる混合を行う(30秒)。膜タンパク質(25μl、5μg)を、WGA SPAビーズ(Amersham)と混合し、1時間攪拌する。アッセイプレート(Perkin Elmer FlexiPlate)に、結合緩衝液[100mM Tris(pH7.5)、140mM NaCl、5% グリセロール、2mM EDTA、0.5mM TCEP、0.05% Tween20]に調製した25μlの試験化合物、25μlの[<sup>125</sup>I]L-691,831(MK-591のヨウ化類似体、Charleson et al. Mol. Pharmacol., 41, 873-879, 1992)、および最後に、50μlのビーズ/タンパク質混合体を加える(最終濃度:ビーズ、200μg/ウェル;タンパク質、5μg/ウェル;[<sup>125</sup>I]プローブ、0.08nM/ウェル(17nCi/ウェル)。プレートを2時間振盪し、その後、Microbetaプレートリーダーで読み取る。非特異的結合は、10μMの冷L-691,831化合物の添加によって求める。

10

一般に、上のアッセイにおける化合物の好ましい効力範囲(IC<sub>50</sub>)は、0.1nM~10μMであり、より好ましい効力範囲は、0.1nM~1μMであり、最も好ましい効力範囲は、0.1nM~100nMである。

#### 【0316】

##### 2. 全血アッセイ

化合物は、細胞系におけるLTB<sub>4</sub>の合成を阻害するそれらの能力を求めるために、さらに、ヒト全血アッセイで試験される。化合物を、ヘパリン添加ヒト全血と合わせ、37で15分間インキュベートする。次いで、カルシマイシン(最終20μM、リン酸緩衝生理食塩水に調製、pH7.4)を加え、混合物を、37でさらに30分間インキュベートする。試料を低速(1500g)で5分間遠心し、プラズマ層を取り出す。次に、プラズマLTB<sub>4</sub>濃度を、抗体に基づくホモジニアス時間分解蛍光法(CisBio、Bedford、マサチューセッツ州)を用い測定する。

20

一般に、上のアッセイにおける化合物の好ましい効力範囲(IC<sub>50</sub>)は、10nM~10μMであり、より好ましい効力範囲は、10nM~1μMであり、最も好ましい効力範囲は、10nM~100nMである。

#### 【0317】

##### 使用方法

30

本発明の化合物は、5-リボキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)の効果的な阻害剤であり、このために、ロイコトリエン産生を阻害する。したがって、本発明の一実施形態において、本発明の化合物を用いる、ロイコトリエン媒介障害の治療方法が提供される。別の実施形態において、本発明の化合物を用いる、心臓血管、炎症性、アレルギー性、肺、および線維性疾患、腎臓疾患ならびに癌の治療方法が提供される。

#### 【0318】

理論によって拘束されようとは思わないが、FLAPの活性を阻害することによって、本発明の化合物は、5-LOによるアラキドン酸の酸化、およびそれに続く代謝により生じるLTの産生を阻む。こうして、FLAPの活性の阻害は、LTによって媒介される様々な疾患を予防および治療するための魅力的な手段である。これらには、

40

アテローム性動脈硬化症、心筋梗塞、脳卒中、大動脈瘤、鎌状赤血球クリーゼ、虚血再灌流障害、肺動脈性肺高血圧症、および敗血症を包含する、心臓血管障害;

喘息、アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎、アトピー性皮膚炎、およびじんましんを包含する、アレルギー性疾患;

喘息における気道リモデリング、特発性肺線維症、強皮症、石綿肺を包含する、線維疾患;

成人呼吸窮迫症候群、ウイルス性細気管支炎、閉塞性睡眠時無呼吸、慢性閉塞性肺疾患、腭嚢胞線維症、および気管支肺異形成症を包含する、肺症候群;

関節リウマチ、変形性関節症、痛風、糸球体腎炎、間質性膀胱炎、乾癬、多発性硬化症、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、移植拒絶、炎症性およびアレルギー性眼疾患

50



を包含する、炎症性疾患；

固形腫瘍、白血病、およびリンパ腫を包含する、癌；ならびに

糸球体腎炎などの、腎疾患

が包含される。

上述の疾患および状態の治療にとって、治療に有効な用量は、本発明の化合物の投薬当たり、通常、約 0.01 mg ~ 約 100 mg / (1 kg の体重)、好ましくは、投薬当たり、約 0.1 mg ~ 20 mg / (1 kg の体重) の範囲にあり得る。例えば、70 kg の人への投与では、投薬量範囲は、本発明の化合物の投薬当たり約 0.7 mg ~ 約 7000 mg、好ましくは、投薬当たり約 7.0 mg ~ 約 1400 mg であり得る。ある程度の通例の用量最適化が、最適な用量レベルおよびパターンを決めるために必要とされ得る。活性成分は、1 日当たり 1 ~ 6 回投与され得る。

10

#### 【0319】

全身投与および医薬組成物

医薬品として用いられる場合、本発明の化合物は、通常、医薬組成物の形で投与される。このような組成物は、医薬技術においてよく知られた手順を用いて調製でき、少なくとも 1 種の本発明の化合物を含む。本発明の化合物は、また、単独で、または、本発明の化合物の安定性を向上させ、特定の実施形態においてそれらを含有する医薬組成物の投与を容易にし、溶解もしくは分散を向上させ、アンタゴニスト活性を増大させ、補助療法を提供する、などのアジュバントと組み合わせで投与され得る。本発明による化合物は、それら自体で、または、本発明による他の活性物質と併せて用いられても、あるいはまた、他の薬理活性物質と併せて用いられてもよい。一般に、本発明の化合物は、治療にもしくは薬学的に有効な量で投与されるが、診断または他の目的で、より少量で投与されることもある。

20

#### 【0320】

純粋な状態での、または適当な医薬組成物としての本発明の化合物の投与は、医薬組成物の投与の、一般に認められている方式のいずれかを用いて実施できる。したがって、投与は、例えば、経口、口内（例えば、舌下）、経鼻、非経口、局所、経皮、経腔、または直腸経路で、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形の状態で、例えば、錠剤、座薬、丸剤、ソフトで弾性のあるゼラチンおよびハードゼラチンのカプセル、粉末、溶液、懸濁液、またはエアロゾルなどとして、好ましくは、正確な投薬量の簡単な投与に適する単位剤形としてであり得る。医薬組成物は、通常、従来の医薬担体または賦形剤と、活性剤としての本発明の化合物とを包含し、さらに、他の薬効作用剤、医薬作用剤、担体、アジュバント、希釈剤、ビヒクル、もしくはこれらの組合せを包含し得る。このような薬学的に許容される賦形剤、担体、または添加剤、さらには様々な方式もしくは投与のための医薬組成物の製造方法は、当業者によく知られている。技術の現状は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990 に

30

40

#### 【0321】

当業者が予想し得るように、特定の医薬製剤に用いられ、その製剤が効果的であるために必要とされる適切な物理的特徴（例えば、水への溶解性）を有する、本発明の化合物の形態（例えば、塩）が、選択され得る。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 0
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/541
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 P 37/08 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
	A 6 1 P 9/10 1 0 1
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 バルトロツィ アレッサンドラ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ボサナック トッド

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 チェン ジードン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ドゥ ロンペール ステファーン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 4 0 5 ブランフォード プロスペクト ヒル ロード  
2 2

(72)発明者 ダイNZ ジョナソン アラン

イギリス オーエックス14 4 エスエイ オックスフォードシャー アービンソン ミルトン  
パーク 1 1 4

(72)発明者 フーバー ジョン ディー

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 リウ ウエイミン

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロ  
ード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ  
カルズ インコーポレイテッド内

- (72)発明者 ロー ホー イン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ローク ブイ レン  
イギリス オーエックス14 4 エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトンパーク 1 1 4
- (72)発明者 モーウィック ティナ マリー  
アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 0 3 3 カーメル リップリングブルック ウェイ 5 3 1 7
- (72)発明者 ネモト ピーター アレン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 オラグ アラン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 リーター ドリス  
ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲルハイム アム ライン ビンガー シュトラーセ 1 7 3 ベーリンガー インゲルハイム ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング コーポレイト パテンツ内
- (72)発明者 タイ ヘザー  
イギリス オーエックス14 4 エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトンパーク 1 1 4
- (72)発明者 ウー リーフエン  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジンデル レニー エム  
アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

審査官 高橋 直子

- (56)参考文献 特表2009-533435(JP,A)  
特表2009-528975(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 0  
A 6 1 K 3 1 / 4 3 7  
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8 5  
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1  
A 6 1 P 9 / 0 0  
A 6 1 P 9 / 1 0  
A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 8

C 0 7 D 4 1 3 / 1 4

C 0 7 D 4 1 7 / 1 4

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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