

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5099005号
(P5099005)

(45) 発行日 平成24年12月12日 (2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年10月5日 (2012.10.5)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 1

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 7 Z

請求項の数 11 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-509839 (P2008-509839)
 (86) (22) 出願日 平成19年4月2日 (2007.4.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/057414
 (87) 国際公開番号 W02007/116866
 (87) 国際公開日 平成19年10月18日 (2007.10.18)
 審査請求日 平成22年3月24日 (2010.3.24)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-102544 (P2006-102544)
 (32) 優先日 平成18年4月3日 (2006.4.3)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-276693 (P2006-276693)
 (32) 優先日 平成18年10月10日 (2006.10.10)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-279227 (P2006-279227)
 (32) 優先日 平成18年10月12日 (2006.10.12)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000006677
 アステラス製薬株式会社
 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
 (74) 代理人 100098501
 弁理士 森田 拓
 (74) 代理人 100109357
 弁理士 矢野 恵美子
 (74) 代理人 100117846
 弁理士 鈴木 ▲頼▼子
 (74) 代理人 100137464
 弁理士 濱井 康丞
 (72) 発明者 原田 博規
 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号
 アステラス製薬株式会社内

最終頁に続く

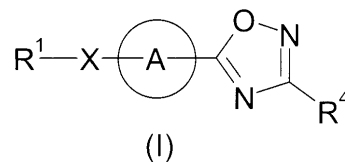
(54) 【発明の名称】 ヘテロ化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

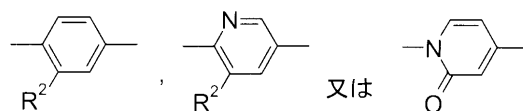
【化 1 6】



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A環は、

【化 1 7】

Xは、単結合、-CH₂-、-NR³-、-O-、-S-、-S(=O)-、又は-S(=O)₂-、R¹は、-H；ハロゲン；アリール；ヘテロアリール；(C₃-C₈)シクロアルキル；(C₃-C₈)シ

クロアルケニル；(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキル；又は置換基としてハロゲン、-CONH₂、アリール又は(C₃-C₈)シクロアルキルを有していてもよい(C₁-C₆)アルキルもしくは(C₂-C₆)アルケニル、

R²は、-CN、-O-(C₁-C₆)アルキル、-C(=O)H、ハロゲン；又は、ハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキル、

R³は、-H；なお、R³はR¹および窒素原子と一体となってモルホリノ、1-ピロリジニル又は3,4-デヒドロピペリジン-1-イルを形成してもよい、

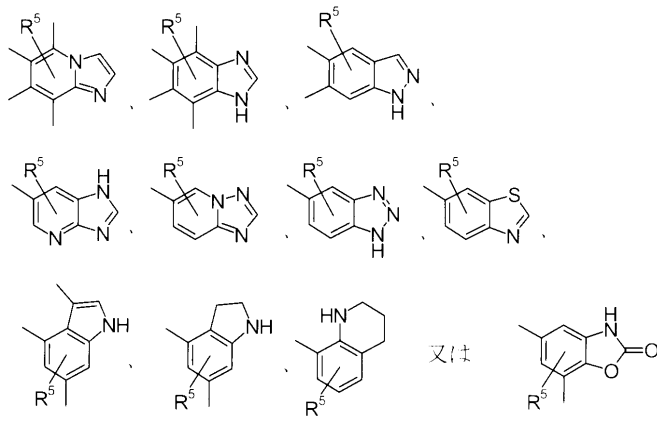
但し、-X-が単結合の場合、R¹とR²が一体となって5員環となってもよく、さらに、置換基として(C₁-C₆)アルキルを有していてもよい、

R⁴は下記の環、

10

但し、環からの結合手はそのいずれか一つがオキサジアゾール環と結合する、

【化18】



20

R⁵は、-H；-CN、-C(=O)NR^XR^Y、-NHR^X、-SR^X、-S(=O)₂R^X、及び-OR^Xからなる群より選択される1つ以上の基（これをR⁰と定義する）で置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキル（これをR⁰-(C₁-C₆)アルキルと定義する）；R⁰-(C₁-C₆)アルキル-O-；R⁰-(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-；R⁰-(C₁-C₆)アルキル-S(=O)₂-；R⁰-O-(C₁-C₆)アルキル-；R⁰-C(=O)-(C₁-C₆)アルキル-；R⁰-S(=O)₂-(C₁-C₆)アルキル-；(C₂-C₆)アルケニル-；-C(=O)H；-OR^X；-S(=O)₂R^X；ハロゲン；=O；-NR^XR^Y；又は、-C(=O)NR^XR^Y；

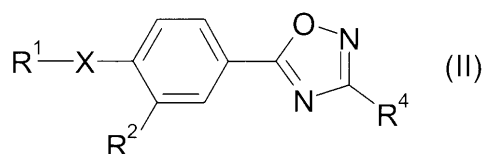
30

R^X及びR^Yは、同一又は異なってもよく、-H；又は、-OH、保護基で保護されていてもよい-NH₂もしくはヘテロアリールで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルを意味する。また、R^XはR^Yおよび結合する窒素原子と一緒に(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。]

【請求項2】

式(II)で示される請求項1記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【化19】



40

【請求項3】

R¹が、置換基としてハロゲンを有していてもよい(C₁-C₆)アルキルである請求項2記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R²が、-CN、ハロゲン；又は、ハロゲン若しくは-OHで置換されていてもよい(C₁-C₆)アル

50

キルである請求項 2 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R⁵が、-H；又は、一つ以上の-C(=O)NR^XR^Yで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルである請求項 2 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

Xが、単結合、-CH₂-、又は-O-である請求項 2 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

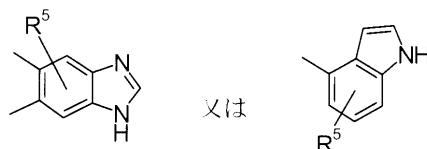
【請求項 7】

R⁴が下記の環である請求項 2 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

但し、R⁴の環からの結合手はそのいずれか一つがオキサジアゾール環と結合する。

10

【化 20】



【請求項 8】

下記から選択される請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

20

- 5-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩；
 5-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩；
 6-{5-[3-ブromo-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩；
 5-{5-[4-フェノキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩；
 2-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 6-{5-[3-(ジフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩；
 2-(4-{5-[3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 2-(4-{5-[4-シクロペンチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 2-[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-[4-(5-{4-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]-3-(トリフルオロメチル)フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-(4-{5-[3-シアノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-[4-(5-{5-クロロ-6-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]ピリジン-3-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-[4-(5-{5-クロロ-6-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]ピリジン-3-イル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-[4-(5-{3-クロロ-4-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]フェニル}-1,2,4-オキ

30

40

50

サジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-[4-(5-{3-メチル-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 2-(4-{5-[4-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 2-[4-[5-(3-クロロ-4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 N-(2-ヒドロキシエチル)-2-[4-(5-{3-メチル-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド；
 N-(2-ヒドロキシエチル)-2-(4-{5-[4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド；
 2-[4-(5-{3-クロロ-4-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 10】

S1P₁ アゴニストである請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

ヒト又は動物における臓器/骨髄/組織の移植時の拒絶または移植片対宿主病、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性テリテマトーデス、ネフローゼ症候群、脳髄膜炎、重症筋無力症、膵炎、肝炎、腎炎、糖尿病、喘息、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流障害、癌、又は白血病の治療剤及び/又は予防剤である請求項 9 又は 10 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なヘテロ化合物及びそれを有効成分とする医薬特に免疫性疾患治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン1-リン酸は活性化した血小板から分泌される生理活性物質であるスフィンゴ脂質の代謝物である(非特許文献1)。スフィンゴシン1-リン酸の受容体はG蛋白結合型であり、内皮分化遺伝子であるEdgファミリーに属し、今までにS1P₁(Edg1)、S1P₂(Edg5)、S1P₃(Edg3)、S1P₄(Edg6)、S1P₅(Edg8)の5つの受容体が発見されている。いずれの受容体も全身の細胞および組織に広範囲にわたり分布しているが、S1P₁、S1P₃およびS1P₄はリンパ球および血管内皮細胞に、S1P₂は血管平滑筋細胞に、S1P₅は脳および脾臓に多く発現し、ヒトとげっ歯類ではそれらのアミノ酸配列が良く保存されている(非特許文献1)。スフィンゴシン1-リン酸の刺激により各種受容体はG蛋白へ結合する。S1P₁はG_{i/o}へ、S1P₂およびS1P₃は、G_{i/o}、G_q、G_{12/13}、G_sへ、S1P₄はG_{i/o}、G_{12/13}、G_sへ、S1P₅はG_{i/o}、G_{12/13}へ結合し、MAPKの活性化による細胞増殖、Rac(および/またはRho)の活性化による細胞骨格系の変化と細胞浸潤、さらにはPLCの活性化と細胞内へのカルシウム流入によるサイトカインおよびメディエーター産生等が誘導される(非特許文献1)。スフィンゴシン1-リン酸のS1P₁からの刺激作用により、リンパ球の遊走、アポトーシスの抑制、サイトカイン産生、胸腺およびその他の2次リンパ組織へのリンパ球の隔離を誘導し、血管内皮細胞においては血管形成を促進することが知られている(非特許文献2)。一方、S1P₃は心筋細胞上にも発現が見られ、スフィンゴシン1-リン酸の刺激により一過性の心拍数の低下(徐脈)および血圧の低下が観察され(非特許文献3)、S1P₃を遺伝的に欠損させたノックアウトマウスではスフィンゴシン1-リン酸刺激による徐脈は観察されない(非特許文献4)。現在臨床試験中のFTY720の活性本体であるFTY720リン酸エステルはS1P₁、S1P₃、S1P₄およびS1P₅

10

20

30

40

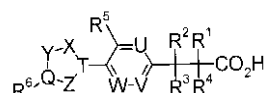
50

への非選択的なアゴニスト作用を有し(非特許文献5)、中でも、S1P₃を介する刺激作用によって誘導される徐脈は好ましくない副作用として高い頻度で発現することが臨床試験でも報告されている(非特許文献6)。よってスフィンゴシン1-リン酸受容体を介するリンパ球の隔離にはS1P₁からの刺激は必須であるが(非特許文献7)、S1P₃からの刺激は必ずしも必要なく、むしろ好ましくない副作用の誘発に関連すると考えられる。すなわち、副作用の少ない免疫抑制剤の開発にはS1P₃への作用が弱く、S1P₁へ選択的に作用するアゴニストの開発が望まれる。

【 0 0 0 3 】

例えば、S1P₁アゴニスト作用を有する化合物として、下記式で示されるカルボン酸誘導体が知られている(特許文献1)。

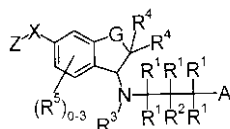
【化1】



[式中の記号は、当該公報を参照のこと。]

また、S1P₁アゴニスト作用を有する化合物として、下記式で示されるインダン誘導体が知られている(特許文献2)。

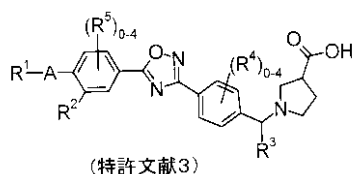
【化2】



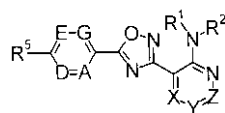
[式中の記号は、当該公報を参照のこと。]

また、S1P₁アゴニスト作用を有する化合物として、下記に示されるオキサジアゾール誘導体が知られている(下図、特許文献3、4、5、6)。

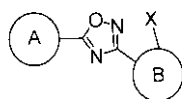
【化3】



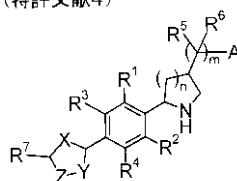
(特許文献3)



(特許文献4)



(特許文献5)



(特許文献6)

[式中の記号は、当該公報を参照のこと。]

また、S1P₁アゴニスト作用を有する化合物として、下記に示される誘導体が知られている(下図、特許文献7)。

【 0 0 0 4 】

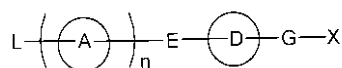
10

20

30

40

【化 4】



[式中の記号は、当該公報を参照のこと。]

【 0 0 0 5 】

しかし、本発明化合物についてはいずれの文献においても開示されていない。

【 0 0 0 6 】

10

【非特許文献 1】Annual Review Biochemistry, 2004, 73, 321-354

【非特許文献 2】Nature Review Immunology, 2005, 5, 560-570

【非特許文献 3】Japanese Journal of Pharmacology, 2000, 82, 338-342

【非特許文献 4】Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, 309, 758-768

【非特許文献 5】Science, 2002, 296, 346-349

【非特許文献 6】Journal of American Society of Nephrology, 2002, 13, 1073-1083

【非特許文献 7】Nature, 2004, 427, 355-360

【特許文献 1】国際公開第WO 2005/058848号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第WO 2004/058149号パンフレット

20

【特許文献 3】国際公開第WO 2003/105771号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第WO 2004/103279号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第WO 2005/032465号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第WO 2006/047195号パンフレット

【特許文献 7】国際公開第WO 2006/001463号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 7 】

本発明者らは、S1P₁ アゴニスト作用に基づく、臓器、骨髄、又は組織の移植時の拒絶反応もしくは自己免疫疾患等の予防及び / 又は治療に有用な化合物を提供すること、さらには、これらを含む医薬を提供することを目的として研究を行った。

30

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 8 】

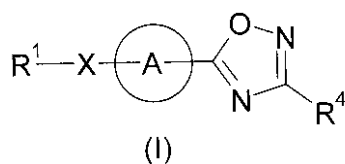
本発明者らは、S1P₁ アゴニスト作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、新規なヘテロ化合物が、S1P₁ アゴニストとして有用であることを見出し、本発明を完成させた。即ち、本発明によれば、下記式 (I) で示される新規なヘテロ化合物又はその製薬的に許容される塩が提供できる。

【 0 0 0 9 】

式 (I) で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【化 5】

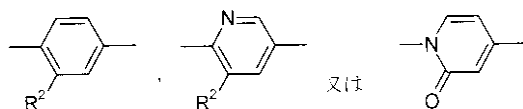
40



[式中の記号は、以下の意味を示す。]

A環は、

【化 6】



Xは、単結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、又は $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 。

R^1 は、 $-\text{H}$ ；ハロゲン；アリール；ヘテロアリール； (C_3-C_8) シクロアルキル； (C_3-C_8) シクロアルケニル； (C_3-C_8) ヘテロシクロアルキル；又は置換基としてハロゲン、 $-\text{CONH}_2$ 、

10

アリール又は (C_3-C_8) シクロアルキルを有していてもよい (C_1-C_6) アルキルもしくは (C_2-C_6) アルケニル。

R^2 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}-$ (C_1-C_6) アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、ハロゲン；又はハロゲン若しくは $-\text{OH}$ で置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル。

R^3 は、 $-\text{H}$ ；なお、 R^3 は R^1 および窒素原子と一体となってモルホリノ、1-ピロリジニル又は3,4-デヒドロピペリジン-1-イルを形成してもよい。

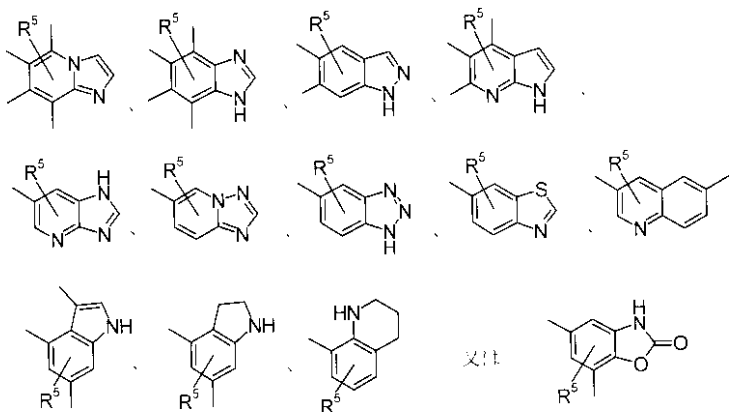
但し、 $-\text{X}-$ が単結合の場合、 R^1 と R^2 が一体となって5員環となってもよく、さらに、置換基として (C_1-C_6) アルキルを有していてもよい。

R^4 は下記の環、

但し、環からの結合手はそのいずれか一つがオキサジアゾール環と結合する。

20

【化 7】



30

R^5 は、 $-\text{H}$ ； $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-\text{NHR}^{\text{X}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{X}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ R^{X} 、及び $-\text{OR}^{\text{X}}$ からなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキル(これを $\text{R}^0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキルと定義する)； $\text{R}^0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル- $\text{O}-$ ； $\text{R}^0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル- $\text{C}(=\text{O})-$ ； $\text{R}^0-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ ； $\text{R}^0-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-； $\text{R}^0-\text{C}(=\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-； $\text{R}^0-\text{S}(=\text{O})_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル-； (C_2-C_6) アルケニル-； $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ ； $-\text{OR}^{\text{X}}$ ； $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{X}}$ ；ハロゲン； $=\text{O}$ ； $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ ； $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ ；

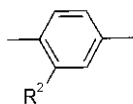
40

R^{X} 及び R^{Y} は、同一又は異なってもよく、 $-\text{H}$ ； $-\text{OH}$ 、保護基で保護されていてもよい $-\text{NH}_2$ もしくはヘテロアリールで置換されていてもよい (C_1-C_6) アルキルを意味する。また、 R^{X} は R^{Y} および窒素原子とで (C_3-C_8) ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。]

【0010】

なお、式(1)における $-\text{X}-$ として好ましくは、単結合、又は $-\text{O}-$ であり、より好ましくは $-\text{O}-$ である。 R^1 として好ましくは、それぞれハロゲン、 (C_3-C_6) シクロアルキルで置換されていてもよい (C_1-C_4) アルキルもしくは (C_2-C_4) アルケニルであり、より好ましくは、Fで置換されていてもよい (C_1-C_4) アルキルである。A環として好ましくは、

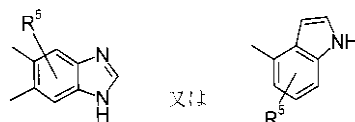
【化 8】



である。R²として好ましくは、ハロゲン、-CN、ハロゲンで置換されていてもよい(C₁-C₄)アルキルであり、より好ましくは-Cl、-CF₃である。R⁴として好ましくは、

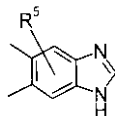
【化 9】

10



であり、より好ましくは、

【化 10】



20

である。R⁵として好ましくは、-H；-C(=O)NR^XR^Yで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルである。R^Xとして好ましくは、-H；-OHで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルである。R^Yとして好ましくは、-H；-OHで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルである。

【0011】

式(I)で示される本発明化合物は、オキサジアゾールの3位に二環式含窒素不飽和ヘテロ環、又は二環式含窒素部分飽和ヘテロ環が結合している点に化学構造上の特徴を有し、S1 P₁アゴニスト作用を有する点に薬理学的特徴を有する。

30

【発明の効果】

【0012】

本発明化合物はS1P₁アゴニスト作用を有することから、望ましくないリンパ球浸潤によって引き起こされる疾患、例えば臓器、骨髓もしくは組織の移植片拒絶または移植片対宿主病、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群、脳髄膜炎、重症筋無力症、膵炎、肝炎、腎炎、糖尿病、肺障害、喘息、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流障害等の自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、さらには細胞の異常増殖または集積によって引き起こされる疾患、例えば癌、白血病等の治療剤もしくは予防剤の有効成分として有用である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」とは直鎖又は分岐状の一価基を意味する。「C₁-C₆アルキル」とは、C₁-C₆の直鎖又は分岐状のアルキルを意味し、具体的には例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-プロピル、n-ヘキシル等が挙げられ、好ましくは、C₁-C₄アルキルであって、特に好ましくは、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピルである。

【0014】

本明細書中、「ハロゲン」とは、F、Cl、Br、及びIを示し、好ましくは、FまたはClが

50

挙げられる。

【0015】

本明細書中、「 C_2-C_6 アルケニル」とは、任意の部位に二重結合を有する C_2-C_6 の直鎖又は分枝状のアルケニルを意味し、具体的には例えば、エテニル(ビニル)、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチルエテン-1-イル、1-ブテン-1-イル、2-ブテン-1-イル、3-ブテン-1-イル、1-メチル-1-プロペン-1-イル、2-メチル-1-プロペン-1-イル、1-メチル-2-プロペン-1-イル、2-メチル-2-プロペン-1-イル等が挙げられ、好ましくは、1-メチル-2-プロペン-1-イルまたは1-ペンテニルが挙げられる。

【0016】

本明細書中、「 C_3-C_8 シクロアルキル」とは、環員数3乃至8の非芳香族炭素環の1価基を意味し、これらは部分的に不飽和結合を有していてもよい。従って、具体的には例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等があげられる。

【0017】

本明細書中、「 C_3-C_8 ヘテロシクロアルキル」とは、窒素、酸素、及び酸化されていてもよい硫黄からなる群より選択される同一又は異なる1つ以上のヘテロ原子を含む環員数4乃至9の非芳香環の1価基を意味し、これらは部分的に不飽和を有していてもよい。具体的には例えば、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、モルホリル、チオモルホリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル等を挙げることができる。

【0018】

本明細書中、「アリール」とは芳香族炭化水素基を意味するが、炭素数6乃至14個のアリール基が好ましい。具体的には例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が挙げられ、より好ましくはフェニルである。

【0019】

本明細書中、「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素、及び硫黄からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1個以上有する5乃至6員環芳香族ヘテロ環を意味する。具体的には例えば、ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チエニル、フリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル等を挙げることができる。好ましくは6員環のヘテロアリールであり、特に好ましくはピリジルが挙げられる。

【0020】

本発明化合物は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合がある。また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合がある。本発明には、これら異性体の分離したもの、あるいはそれらの混合物が包含される。また、ラベル体、即ち、本発明化合物の1つ以上の原子を放射性同位元素もしくは非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

さらに、本発明には、本発明化合物の薬理学的に許容されるいわゆるプロドラッグも包含される。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により、もしくは生理学的条件下で、本発明化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換しうる基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻、分子設計163-198ページに記載の基を挙げることができる。

【0021】

式(I)で示される化合物は、酸又は塩基との付加塩を形成する場合がある。かかる塩は、製薬学的に許容される塩であればよく、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウ

10

20

30

40

50

ム塩等を挙げることができる。

さらに、本発明は、式(I)で示される化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0022】

本明細書中、以下の略号を用いた。

Pr：製造法、AcOH：酢酸、n-BuLi：ノルマルブチルリチウム、t-BuOH：ターシャリーブタノール、n-BuOH：ノルマルブタノール、BrCN：シアノゲンブロミド、CDI：1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール、DBU：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、DMAP：4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、DIC：N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、DMF：N,N'-ジメチルホルムアミド、DCC：ジシクロヘキシルカルボジイミド、DMA：N,N-ジメチルアセトアミド、DMSO：ジメチルスルホキシド、DPPA：ジフェニルホスホリルアジド、Et：エチル、EDCI・HCl：N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N'-エチルカルボキサミド塩酸塩、EtOH：エタノール、Et₃N：トリエチルアミン、EtOAc：酢酸エチル、HOBT：1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール、HPLC：High performance liquid chromatography、IPE：ジイソプロピルエーテル、i-PrOH：2-プロパノール、K₂CO₃：炭酸カリウム、KCN：シアニ化カリウム、KHCO₃：炭酸水素カリウム、KO^tBu：カリウムターシャリーブトキシド、LC-MS：liquid chromatography-Mass spectroscopy、LiH：水素化リチウム、MeOH：メタノール、NaH：水素化ナトリウム、NaOH：水酸化ナトリウム、NaBH₄：水素化ホウ素ナトリウム、NaCN：シアニ化ナトリウム、NaHCO₃：炭酸水素ナトリウム、Na₂CO₃：炭酸ナトリウム、NaOMe：ナトリウムメトキシド、NaOEt：ナトリウムエトキシド、NCS：N-クロロスクシイミド、NH₄Cl：塩化アンモニウム、NMP：N-メチルピロリドン、POCl₃：オキシ塩化リン、P₂O₅：五酸化リン、THF：テトラヒドロフラン、TLC：thin layer chromatography、TMEDA：N,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン、Zn(CN)₂：シアニ化亜鉛

【0023】

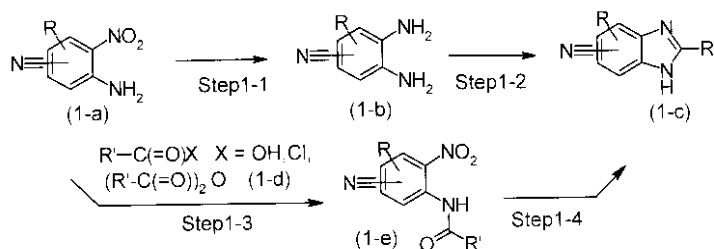
(製造法)

本発明化合物(I)及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては、例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えばグリーン(T.W.Greene)及びウッツ(P.G.M.Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis(第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法によれば、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、本発明化合物(I)のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた本発明化合物(I)を用い反応を行うことで製造できる。反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

<第一中間体製法>

【化11】



10

20

30

40

50

【 0 0 2 4 】

[式中RまたはR' は、-CN、-C(=O)OH、-C(=O)OR^X、-C(=O)NR^XR^Y、-C(=O)NHSO₂R^X、-C(=O)-(C₁-C₈ヘテロシクロアルキル)、-NHR^X、-OH、-SR^X、-S(=O)₂R^X、ハロゲン、及び-OR^Xからなる群より選択される1つ以上の基で置換されていてもよい低級アルキル(これをR^Z-低級アルキルと定義する)；R^O-(C₁-C₆)アルキル-O-；R^O-(C₁-C₆)アルキル-C(=O)-；R^O-(C₁-C₆)アルキル-S(=O)₂-；R^O-O-(C₁-C₆)アルキル-；R^O-C(=O)-(C₁-C₆)アルキル-；R^O-S(=O)₂-(C₁-C₆)アルキル-；(C₂-C₆)アルケニル-；-C(=O)H；-OR^X；-S(=O)₂R^X；ハロゲン；=O；-NR^XR^Y；-C(=O)NR^XR^Y；R^X及びR^Yは、同一又は異なってもよく、-H；-OHもしくはピリジルで置換されていてもよい(C₁-C₆)アルキルを意味する。また、R^XはR^Yおよび窒素原子とで(C₃-C₈)ヘテロシクロアルキルを形成してもよい。]

10

【 0 0 2 5 】

本製法は、式(1-a)で示される化合物を還元して得られる、式(1-b)で示される1,2-ジアミノベンゼン化合物に対し、アルデヒド化合物を作用させ、式(1-c)で示されるベンズイミダゾール化合物を製造する方法である。

【 0 0 2 6 】

Step 1-1で示される工程は、式(1-a)で示される化合物のニトロ基をアミノ基に還元する反応であり、常圧または加圧下、反応に不活性な溶媒中で行うことができる。

R' がHである場合のStep 1-2で示される工程では、例えば式(1-b)で示される化合物に、オルトギ酸エチル等のオルトギ酸エステルを酸触媒下に作用させることにより、イミダゾール環を構築することができる。

20

また、R' がHでない場合のStep 1-2で示される工程では、例えば、あらかじめ、式(1-a)で示される化合物のアミノ基をカルボン酸、酸クロリド、もしくはカルボン酸無水物などを用いてアシル化して、加熱下または酸存在下環化させる方法、オルトギ酸エステルに代えてテトラアルキルオルトカーボナートやCDI、BrCNを用いる方法等を挙げることができる。

また、別法として、式(1-a)で示されるニトロベンゼン化合物に対し、アミン部分をカルバモイル化してアシルアミン化合物(1-e)へと誘導し、ニトロ基を還元した後、熱で環化させる方法もある(Step 1-3、Step 1-4)。

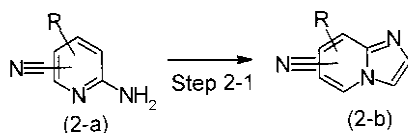
これらの反応はいずれも反応に不活性な溶媒中、もしくは溶媒非存在下、室温乃至加熱下、加熱乃至還流下に行うことができる。

30

【 0 0 2 7 】

< 第二中間体製法 >

【 化 1 2 】



40

[式中Rは前述の意味を示す。]

本製法は、式(2-a)で示される2-アミノピリジン化合物を原料とし、式(2-b)で示されるニトリル基で置換されたイミダゾ[1,2-a]ピリジンを製造する方法である。

Step2-1で示される工程は、式(2-a)で示される化合物に、クロロアセトアルデヒドまたはα-クロロケトンを作用させ、イミダゾ[1,2-a]ピリジン環を構築する反応である。塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、Na₂CO₃、K₂CO₃等の炭酸アルカリ；NaHCO₃、KHCO₃等の炭酸水素アルカリ；NaOMe、NaOEt、KO^tBu等のアルコキシド；Et₃N、DIPEA等の3級アミン；DBU、ピリジン、ルチジン等の有機塩基等を挙げることができる。

これらの反応はいずれも反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱下、もしくは加熱還流下

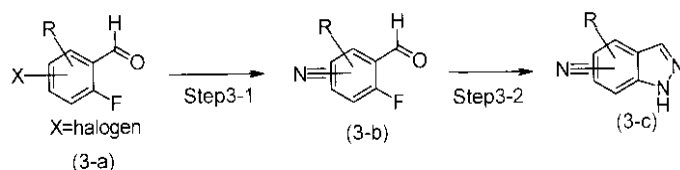
50

で行うことができる。

【 0 0 2 8 】

< 第三中間体製法 >

【 化 1 3 】



10

[式中Rは前述の意味を示す。]

本製法は、式(3-a)で示される化合物のハロゲン基をニトリル基に置換した、式(3-b)で示されるシアノベンゼン化合物に対し、ヒドラジン水和物を作用させ、式(3-c)で示されるインダゾール化合物を製造する方法である。

Step 3-1で示される工程は、芳香環に結合したハロゲンをニトリル基に置換する反応である。テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)の存在下、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ を反応させる方法、DMA中、 Na_2CO_3 の存在下、TMEDA、Pd触媒を作用させる方法、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ の代わりにKCN、NaCN等を作用させる方法が存在する。通常、式(3-a)で示される化合物と、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンと $\text{Zn}(\text{CN})_2$ を反応させることにより、式(3-b)で示される化合物を得ることができる。

20

ここで脱離基としては、Br、Cl、などのハロゲン；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ；等を挙げることができる。

【 0 0 2 9 】

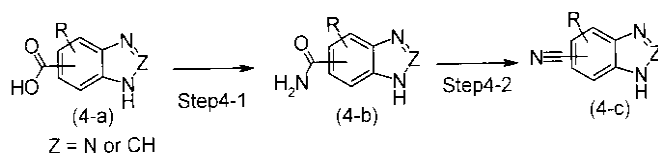
Step 3-2で示される工程は、式(3-b)で示されるシアノベンズアルデヒド化合物からインダゾール環を構築する反応である。通常、本反応は、ヒドラジン水和物を用い、無溶媒、MeOH、又は、トルエンなど反応に不活性な溶媒中、室温乃至加熱下、もしくは加熱還流下で行うことができる。他に、シアン化銅を用いる方法もあり、また、ピリジン等の塩基を加えてもよい。また、本反応は、窒素雰囲気下で行うことが望ましい。

30

【 0 0 3 0 】

< 第四中間体製法 >

【 化 1 4 】



40

[式中Rは前述の意味を示す。Zは-CH=または-N=を表す。]

本製法は、式(4-a)で示されるカルボン酸化合物を出発原料として得られる、式(4-b)で示される酸アミド化合物を脱水させ、式(4-c)で示されるベンズトリアゾールまたはベンズイミダゾール化合物を製造する方法である。

Step 4-1で示される工程は、式(4-a)で示されるカルボン酸化合物にアンモニアを縮合させ、式(4-b)で示される酸アミド基を構築する反応である。式(4-a)で示される化合物は、遊離酸として反応に用いることができるが、その反応性誘導体を反応に用いることもできる。式(4-b)で示される化合物に導く、反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；メチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル等の通常のエステル；酸アジド；HOBt、p-ニトロフェノール、N-ヒドロキシスクシンイミド等との活性

50

エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライド等のハロカルボン酸アルキルエステル、ピバロイルハライド、p-トルエンスルホン酸クロリド等との混合酸無水物；塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるようなリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物；等を挙げることができる。

式(4-a)で示される化合物を遊離酸で反応させる場合、あるいは活性エステルを単離せずに反応させる場合等は、DCC、CDI、DPPA、ジエチルホスホリルシアニド、EDCI・HCl等の縮合剤を使用するのが好適である。

使用する反応性誘導体や縮合剤等によっても異なるが、反応溶媒はハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、EtOAc等のエステル類、アセトニトリル、DMFやDMSO等の反応に不活性な有機溶媒、または、それらの混合溶媒が用いられる。また、反応は冷却下、冷却乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

10

なお、反応に際してアンモニアを過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、Et₃N、DIPEA、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、DMAP、ピコリン、ルチジン等の塩基の存在下に反応させたりするのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒と兼ねることもできる。

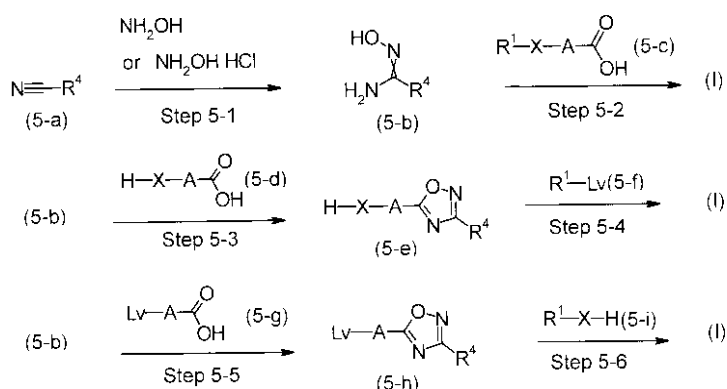
Step 4-2で示される工程は、脱水であり、塩基の存在または非存在下、トリフルオロ酢酸無水物、POCl₃、P₂O₅等の脱水剤を用いることができる。

なお、上述の中間体製造法に記載した以外の中間体へテロ縮合環を合成する場合には、本明細書の参考例、もしくは実施例に記載の方法、又はそれに準じた方法を採用することもでき、さらに、公知の方法、当業者にとって自明である方法により製造することができる。

20

< 第一製法 >

【化 1 5】



30

[式中、A、X、R¹及びR⁴は、前記のとおりである。Lvは脱離基を示す。式(5-c)、(5-d)及び(5-g)で示されるカルボン酸は、市販品として入手でき、又は市販品から調製できる。]

本製法は式(5-a)で示される芳香族ニトリル化合物に対し、ヒドロキシルアミンを作用させることにより得られた式(5-b)で示されるヒドロキシアミジンに、式(5-c)で示されたカルボン酸を反応させ、式(I)で示された本発明化合物を製造する方法である。

40

Step 5-1で示される工程において、遊離のヒドロキシルアミン、またはヒドロキシルアミン塩酸塩を塩基の存在下作用させることによって、式(5-b)で示されるヒドロキシアミジンを製造することができる。

本反応は、反応に不活性な溶媒中で行うことができる。溶媒の具体例としては、MeOH、EtOH、i-PrOH等のアルコール類；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エーテル、THF、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル；DMF、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；水；あるいはこれら

50

の混合溶媒が挙げられる。通常、アルコール類が反応に用いられる。上述のように、本反応において、ヒドロキシルアミン塩酸塩を用いる場合には、塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等の炭酸アルカリ； NaHCO_3 、 KHCO_3 等の炭酸水素アルカリ； NaOMe 、 NaOEt 、 KO^tBu 等のアルコキシド； Et_3N 、 DIPEA 等の3級アミン； DBU 、 ピリジン 、 ルチジン 等の有機塩基等を挙げることができる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常室温から溶媒の還流温度程度で行うことができる。通常は、 Na_2CO_3 等の塩基の存在下、 MeOH 等の反応に不活性な有機溶媒中、室温乃至加熱下に行うことができる。

Step 5-2で示される工程は、ヒドロキシアミジン体のアシル化それに続く環化反応の2段階で構成される。アシル化工程は以下のように実施できる。式(5-c)で示される化合物は、遊離酸として反応に用いることができるが、その反応性誘導体を反応に用いることもできる。反応性誘導体としては、酸クロリド、酸ブロミド等の酸ハライド；メチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル等の通常のエステル；酸アジド； HOBt 、 p -ニトロフェノール、 N -ヒドロキシスクシンイミド等との活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライド等のハロカルボン酸アルキルエステル、 ピバロイルハライド 、 p -トルエンスルホン酸クロリド等との混合酸無水物；塩化ジフェニルホスホリル、 N -メチルモルホリンとを反応させて得られるようなリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物；等を挙げることができる。

式(5-c)で示される化合物を遊離酸で反応させる場合、あるいは活性エステルを単離せずに反応させる場合等は、 DCC 、 CDI 、 DPPA 、ジエチルホスホリルシアニド、 $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ 等の縮合剤を使用するのが好適である。

反応は、使用する反応性誘導体や縮合剤等によっても異なるが、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類、 EtOAc 等のエステル類、アセトニトリル、 DMF や DMSO 等の反応に不活性な有機溶媒、または、それらの混合溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

反応に際して、 N -メチルモルホリン、トリメチルアミン、 Et_3N 、 DIPEA 、 N,N -ジメチルアニリン、 ピリジン 、 DMAP 、 ピコリン 、 ルチジン 等の塩基の存在下に反応させた場合に、反応が円滑に進行することがある。なお、 ピリジン は溶媒とを兼ねることもできる。中間体であるアシル体を単離精製し、 EtOH 、ジオキサン、トルエン、水等の反応に不活性な有機溶媒中加熱することにより環化反応を行うこともできる。通常アシル化後、そのまま反応混合物を加熱もしくはマイクロウェーブ照射下反応させることによって、この2段階反応は1回の操作で行うこともできる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン、 ピリジン 等の芳香族類；ジエチルエーテル、 THF 、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル； DMF 、 DMA 、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、 NMP 、 DMSO 等の非プロトン性極性溶媒；水；あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、室温乃至加熱下に行うことができる。

【0031】

X が、 $-O-$ 又は $-NH-$ を示す場合、以下の製法でも合成できる。

Step 5-3、Step 5-5で示される工程は、Step 5-2で示される工程と同様にして行うことができる。

Step 5-4、Step 5-6で示される工程は、式(5-f)又は式(5-h)で示される脱離基を有する化合物に対し、式(5-e)又は式(5-i)で示されるフェノール、アニリン、アルコール又はアミンを作用させ、式(1)で示される本発明化合物を製造する方法である。ここで脱離基としては、クロロ、ブロモ等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、 p -ニトロベンゼンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のスルホニルオキシ；等を挙げることができる。

反応は常圧又は加圧下に、溶媒の不存在下若しくは適当な溶媒中で行われる。

溶媒の具体例としては、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；エーテル、THF、ジオキサン、ジエトキシエタン等のエーテル類；MeOH、EtOH、i-PrOH、n-BuOH等のアルコール類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；アセトニトリル；DMF、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、NMP、DMSO等の非プロトン性極性溶媒；水；あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は塩基の存在下に行うのが好ましく、塩基の具体例としては、NaH； Na_2CO_3 、 K_2CO_3 等の炭酸アルカリ； NaHCO_3 、 KHCO_3 等の炭酸水素アルカリ；NaOMe、NaOEt、 KO^tBu 等のアルコキシド； Et_3N 、トリブチルアミン、DIPEA等の3級アミン；DBU、ピリジン、ルチジン等の有機塩基等を挙げることができるが、式(5-e)又は式(5-i)で示されるアミンでの過剰量で兼ねることもできる。反応温度は、原料化合物の種類、反応条件等により異なるが、通常室温から溶媒の還流温度程度で行うことができる。通常、NaH、 Na_2CO_3 等の塩基の存在下、DMF、DMA等の反応に不活性な有機溶媒中、-10乃至加熱下に行うことができる。また、式(5-e)又は式(5-i)で示されるアミンはその塩として反応に供することもできる。また、加熱下に、マイクロ波を照射しても製造できる。

10

【0032】

さらに、式(I)で示されるいくつかの化合物は、以上のように製造された本発明化合物から、公知のアルキル化、アシル化、置換反応、酸化、還元、加水分解、脱保護、ハロゲン化等、当業者が通常採用しうる工程を任意に組み合わせることにより製造することもできる。

20

例えばアルキル化は、当業者が通常用いるアルキル化反応を採用することができ、エーテル類；芳香族炭化水素類；ジクロロエタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；DMF、アセトニトリル；非プロトン性の極性溶媒等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、冷却乃至室温下、もしくは、室温乃至加熱下に、NaH；炭酸アルカリ；炭酸水素アルカリ；アルコキシド；3級アミン；有機塩基などの塩基存在下に行うことができる。

また、例えば、アシル化は当業者が通常用いるアシル化反応を採用することができるが、特に、HOBt存在下、EDCI・HClやCDI、ジフェニルホスホリルシアニド等の縮合剤を反応条件により異なるが、通常、エーテル類；芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類、EtOAc等のエステル類；アセトニトリル；非

30

【0033】

このようにして製造された化合物は、遊離のまま、又は常法により造塩処理を施し、その塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は異性体間の物理化学的性質の差を利用して常法により単離できる。例えばラセミ混合物は、例えば酒石酸等の一般的な光学活性酸とのジアステレオマー塩に導き光学分割する方法等の一般的なラセミ体分割法により光学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオ混合物は、例えば分別結晶化または各種クロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は相当する光学活性な原料を用いることにより製造することもできる。

40

【0034】

本発明化合物の作用は以下の薬理試験により確認した。

【0035】

試験例1：S1P₁アゴニスト作用確認試験

【0036】

1) ヒトS1P₁発現細胞の膜を用いたGTP [γ -³⁵S] 結合アッセイによる受容体アゴニスト作用の評価

本発明化合物のin vitro S1P₁アゴニスト作用は、ヒトS1P₁発現細胞の膜を用い、GTP [

50

γ - ^{35}S] のG蛋白への機能的結合活性の上昇により評価した。ヒトS1P₁をコードするcDNAはヒト大腸cDNAライブラリーよりクローニングし、発現ベクターpcDNA3.1に導入し、S1P₁-pcDNA3.1を作成した。次にリポフェクトアミン2000(GIBCO)により、S1P₁-pcDNA3.1をCHO細胞にトランスフェクションし、10% 牛胎児血清、100 U/mLペニシリン、100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン、1 mg/mL G418二硫酸塩含有Ham's F-12培地にて培養し、G418に耐性な安定株を得た。培養したヒトS1P₁発現細胞は1 mM EDTA・2Na含有PBSにて剥離し、0.1 mM EDTAおよびプロテインインヒビター含有1 mM Tris HCl(pH7.4)緩衝液中で、ガラス製のホモジナイザーにて氷冷しながら破壊した。1,400 $\times$ gで10分間遠心分離し、更に上清を4、60分間、100,000 $\times$ gで遠心分離し、1 mM EDTA含有 10 mM Tris HCl(pH7.4)緩衝液に懸濁し膜を精製した。得られた膜(0.13 mg/mL)および50 pM GTP [γ - ^{35}S] (NEN; 非活性1250Ci/mmol)を本発明化合物(10^{-12} ~ 10^{-5} M)と共に100 mM NaCl、10 mM MgCl₂、0.1% 脂肪酸非含有BSA、5 μM GDPを含む20 mM HEPES(pH7.0)緩衝液中(全量150 μL)で1時間反応させて、セルハーベスター(パッカード、フィルターメート)にてGF-Cフィルタープレート上に膜を回収した。フィルタープレートは50 で60分間乾燥し、マイクロシンチ0(パッカード)を加えてマイクロプレート用液体シンチレーションカウンター(パッカード、TOP count)にて測定した。本発明化合物および対照化合物のヒトS1P₁アゴニスト作用の評価は化合物存在下でのGTP [γ - ^{35}S] の結合の飽和状態となる最大反応を100%、化合物非存在下でのGTP [γ - ^{35}S] の結合反応を0%とした際の100分率を用い、非線形回帰曲線をプロットし、最大反応の50%を作動するアゴニスト作用を誘導する濃度をEC₅₀値(nM)として定義した。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

S1P₁ アゴニスト作用確認試験

Ex	S1P ₁ EC ₅₀	Ex	S1P ₁ EC ₅₀	Ex	S1P ₁ EC ₅₀
2	13	60	2.1	151	11
5	5.5	64	5.7	152	7.6
6	1.2	65	4.0	158	1.8
8	5.4	67	3.7	163	1.9
12	4.7	81	5.9	164	2.8
15	2.1	87	3.7	173	4.3
23	6.8	106	8.7	181	4.7
26	4.7	110	6.2	182	4.2
37	5.4	119	4.3	193	6.8
48	6.5	120	4.6	194	2.0
51	13	121	12	196	5.3
54	2.3	143	5.4	197	3.3
59	3.8	147	3.2		

【 0 0 3 8 】

その結果、本発明化合物がS1P₁アゴニスト作用を有することが確認できた。

【 0 0 3 9 】

2) ラット末梢血リンパ球減少症の評価

ラット末梢血リンパ球減少症は以下のように経口投与24時間後に評価した。6~10週齢の雄性Lewisラット(日本チャールスリバー)を無作為に群分けし(n=3)、本発明化合物は0.5%メチルセルロース含有蒸留水に懸濁し、ゾンデにて経口投与した。投与後、24時間後にエーテル麻酔下で0.2 ml眼底採血した。血液サンプルは直ちに EDTA・4Kおよびヘパリンを加え、凝固を防ぎ、全自動血球計算器(シスメックス; XT-2000i)にて血液中のリンパ球数を測定した。本発明化合物による末梢血のリンパ球数の減少は、同時に行った0.5%メチルセルロース含有蒸留水投与群のリンパ球数を100%とした際の100分率を用い、本発明化合物の投与によって末梢血中のリンパ球数を50%減少する投与量をED₅₀値(mg/kg)として定義した。

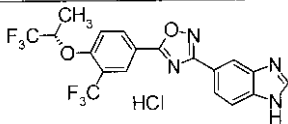
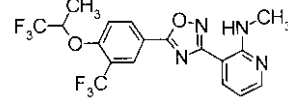
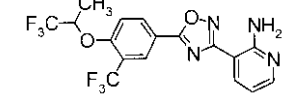
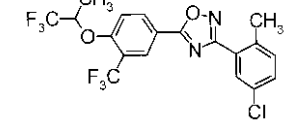
【 0 0 4 0 】

国際公開第W02004/103279号パンフレットに記載の対照化合物1、2、国際公開第WO 2005/032465号パンフレットに記載の対照化合物3と実施例119の化合物について、ラット末梢血リンパ球減少における投与後24時間のED₅₀値を比較した。

【 0 0 4 1 】

【表 2】

薬剤投与 24 時間後のラット末梢血リンパ球を減少させる ED₅₀ 値

Compound	Structure	24 時間後の ED ₅₀ 値
Ex 119		0.071 mg/kg
対照化合物 1		1.4 mg/kg
対照化合物 2		8.8 mg/kg
対照化合物 3		3.7 mg/kg

【 0 0 4 2 】

その結果、実施例119の化合物は、24時間後でも強力なED₅₀値を示し、薬効持続性を有することが判明した。

【 0 0 4 3 】

即ち、本発明化合物は、S1P₁アゴニスト作用を有することから、望ましくないリンパ球浸潤によって引き起こされる疾患、例えば、臓器、骨髄、又は組織の移植片拒絶もしくは移植片対宿主病、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、ネフローゼ症候群、脳髄膜炎、重症筋無力症、膵炎、肝炎、腎炎、糖尿病、肺障害、喘息、アトピー性皮膚炎、炎症性腸疾患、アテローム性動脈硬化症、虚血再灌流障害などの自己免疫疾患もしくは炎症性疾患、さらには細胞の異常増殖または集積によって引き起こされる疾患、例えば癌、白血病等の治療剤もしくは予防剤の有効成分として有用である。

さらに、本発明化合物は、S1P₁に対するアゴニスト活性に基づき、以下の疾病の治療及び/又は予防にも有用である。

乾癬、接触皮膚炎、湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性水腫、脈管炎、紅斑、皮膚の好酸球増多症、紅斑性狼瘡、ニキビ、円形脱毛等の炎症性又は高増殖性皮膚病、もしくは免疫系を介した皮膚病の発現；角結膜炎、春季カタル、アレルギー性結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜炎、角膜の上皮性栄養障害、角膜白斑、眼性天疱瘡、モーレン潰瘍、鞏膜炎、グラーブの眼障害、フォークト-コヤナギ-ハラダ症候群、乾性角結膜炎(ドライアイ)、小水疱、虹彩毛様体炎、類肉腫症、内分泌腺の眼障害等の目の自己免疫疾患/アレルギー疾患；可逆閉塞性気道病(喘息(例えば気管支喘息、アレルギー性喘息、固有の喘息、外部喘息、塵喘息等)、特に慢性又は難治性喘息(例えば遅発型喘息、気道過敏症等)、気管支炎、等)；粘膜又は脈管炎症(例えば胃潰瘍、虚血性又は血栓症の脈管損傷、加齢性黄斑症、糖尿病性黄斑症、虚血性腸炎、腸炎、壊死性全腸炎、熱の火傷を伴う腸管障害、ロイコトリエンB4を伝達物質とした疾患等)；例えば、直腸炎、好酸球性胃腸炎

、肥満細胞症、セリアック病、クローン病、潰瘍性大腸炎等の腸の炎症／アレルギー疾患；例えば、偏頭痛、鼻炎、湿疹等、胃腸管からかけ離れた部位で症状が発現した食物関連のアレルギー性疾患；例えば、原発性粘膜性浮腫、自己免疫性萎縮性胃炎、早発更年期、若年型糖尿病、尋常性天疱瘡、類天疱瘡、交感性眼炎、水晶体原性ブドウ膜炎、突発性白血球減少症、活動性慢性肝炎、突発性肝硬変、円盤状の紅斑性狼瘡、シェーングレン症候群、自己免疫睪丸炎、関節炎(例えば、変形関節炎等)、多発性軟骨炎等の自己免疫疾患および炎症性疾患；例えば、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状系球体硬化症、半月体形成性腎炎、系球体腎炎、IgA腎症、尿細管間質性腎炎、糖尿病性腎症等の腎疾患。また、本発明化合物は、肝疾患(例えば、免疫原性病(例えば、自己免疫肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、その他のような慢性自己免疫肝疾患)、部分的肝臓切除、急性肝壊死(例えば、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、酸素欠乏症、その他に起因する壊死)、B型肝炎、非A・非B型肝炎、肝硬変、肝不全(例えば劇症肝炎、遅発性肝炎、肝不全(急性肝不全又は慢性肝疾患))、等の治療及び／又は予防に有用である。

10

また、本発明化合物は、S1P₁アゴニストとして単剤、又は1つ以上の薬剤と組み合わせ、同一又は異なった用量で、同一又は異なった投与経路で、投与することができる。組み合わせることの出来る薬剤としては、以下に制限されるものではないが、シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エヴェロリムス、マイコフェノレート、アザチオプリン、プレクイナー、レフルノマイド、フィンゴリモド、抗IL-2レセプター抗体(例えばダシリズマブ等)、抗CD3抗体(例えばOKT3等)、抗T細胞免疫グロブリン(例えばAtGam等)、ベラタセプト、アバタセプト、サイクロフォスファミド、β-インターフェロン、アスピリン、アセトアミノフェン、イブプロフェン、ナプロキセン、ピロキシカム、及び抗炎症性ステロイド(例えばプレドニゾロンまたはデキサメタゾン)等を挙げることができる。

20

【0044】

式(I)で示される化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依りて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり0.0001 mg/kg乃至1 mg/kgの範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

30

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性もしくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

40

【0045】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80(局方名)等がある。このよ

50

うな組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、라우ロマクロゴール、セスキオレイン酸ソルビタン等が挙げられる。

【実施例】

【0046】

以下、実施例に基づき本発明を詳細に説明する。本発明は下記実施例に記載の化合物の発明に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。

[下記表において、Prは製造例番号を表し、Structureは構造式を表す。構造式における略号は、Me：メチル基、Et：エチル基を表す。交差二重結合：シスとトランスの混合物、Dataの欄に数字のみ記載している場合、MSデータを示す。MSは、質量分析データを表す。表中、RTと記載しているものは、High performance liquid chromatography (HPLC) におけるretention timeを表し、Mはminuteを示す。HPLCの条件は[カラム：Intertsil ODS-3 4.6 X 150 mm, 溶出液 0.01M KH_2PO_4 aq./MeCN(3:7)、流速：1.0ml/min、検出波長：254nm]を示す。表に ^1H -NMRデータが記載してある場合には、テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載のない場合には、DMSO- d_6 を測定溶媒とする ^1H -NMRにおけるシグナルの δ (ppm) (積分値、分裂パターン)を表す。略号は下記の意味を示す。s：シングレット(singlet)、d：ダブルット(doublet)、t：トリプレット(triplet)、q：カルテット(quartet)、dd：ダブルダブルット(double doublet)、ddd：ダブルダブルダブルット(double double doublet)、dt：ダブルトリプレット(double triplet)、dm：ダブルットマルチプレット(double multiplet)、br：ブロード(broad)、brs：ブロードシングレット(broad singlet)、Hz：ヘルツ(Hertz)、 CDCl_3 ：重クロロホルム、DMSO- d_6 ：ジメチルスルホキシド- d_6 、本明細書中では、NMRは ^1H -NMR：プロトン核磁気共鳴を示す。以下同様。]

【0047】

製造例 1

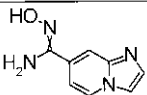
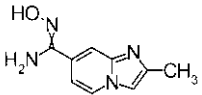
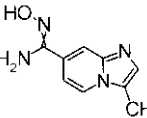
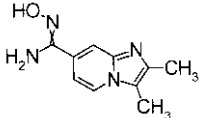
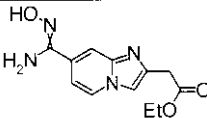
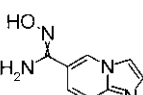
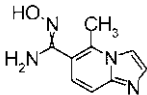
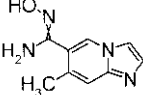
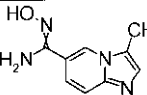
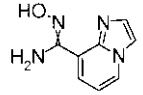
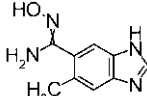
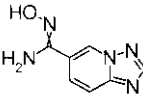
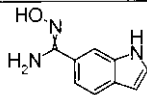
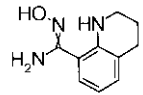
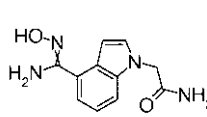
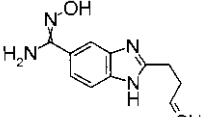
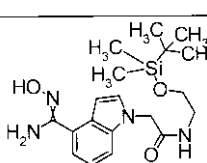
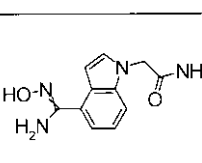
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボニトリル塩酸塩(1.50g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(301mg)と Na_2CO_3 (3.50 g) を CH_3OH (57 ml)中 60 で6時間攪拌した。反応液を冷却し濃縮し、LC-MSで反応の終了を確認した。残渣に水を加え、EtOAcで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮しN'-ヒドロキシイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-カルボキサミド(850 mg)を白色固体として得た。

【0048】

表のPr 1-1からPr 1-17に示す化合物は製造例1と同様の方法で製造した。

【0049】

【表 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	Data
1		177	1-1		191
1-2		191	1-3		205
1-4		263	1-5		177
1-6		191	1-7		RT: 1.79 M
1-8		191	1-9		177
1-10		191	1-11		RT: 1.64 M
1-12		RT: 1.60 M	1-13		192
1-14		233	1-15		231
1-16		391	1-17		

【0050】

製造例2

50 mlの反応容器中、1H-インドール-4-カルボニトリル(5.00 g)のCH₃OH (100 ml)溶液に、ヒドロキシルアミン(50%水溶液)を室温に加え、15時間還流した(TLCで反応の終了を確認した)。反応液を減圧濃縮し、トルエンで3回共沸した。得られた固体をIPEで洗浄した。N'-ヒドロキシ-1H-インドール-4-カルボキシイミダミド(6.12 g)を白色固体として得た。

【0051】

表のPr 2-1からPr 2-26に示す化合物は製造例2と同様の方法で製造した。

【0052】

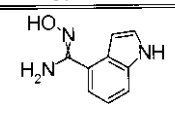
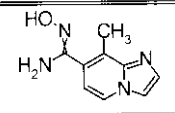
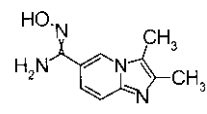
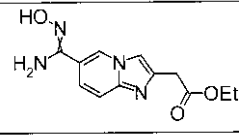
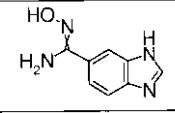
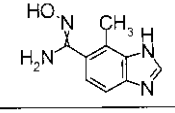
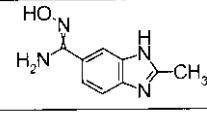
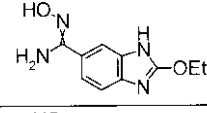
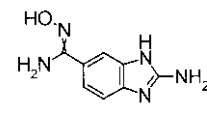
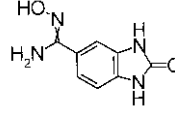
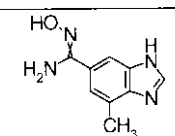
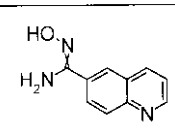
10

20

30

40

【表 4】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
2		176	2-1		191
2-2		205	2-3		263
2-4		177	2-5		191
2-6		191	2-7		221
2-8		192	2-9		193
2-10		191	2-11		188

【 0 0 5 3 】

10

20

【表 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
2-12		202	2-13		
2-14		RT: 1.68 M	2-15		177
2-16		NMR に記	2-17		
2-18		RT: 1.62 M	2-19		200
2-20		RT: 1.69 M	2-21		RT: 1.62 M
2-22		RT: 1.62 M	2-23		177
2-24		225	2-25		177
2-26		177			

【 0 0 5 4 】

【表 6】

Pr	NMR
2-16	5.71(2H,s),6.47(1H,d),7.50(1H,d),7.61(1H,d),7.93(1H,d),9.78(1H,s),11.70(1H,s)

【 0 0 5 5 】

製造例3

N²-ヒドロキシ-1H-インドール-4-カルボキサミド(1.00 g)、4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.19 g)およびEDCI・HCl(1.32 g)のジオキサン(30 ml)懸濁液を室温で1時間攪拌し、さらに、18時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮後、クロロホルムと水を添加し、攪拌した。不溶物をろ取した。母液の有機層は水洗後、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。ろ取した不溶物と濃縮した母液をあわせて、シリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane : EtOAc = 80 : 20)で精製した。目的物にアセトンを加えて加熱溶解させた後、n-Hexaneを添加して、析出した固体をろ取し、4-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール(391 mg)を白色固体として得た。

【 0 0 5 6 】

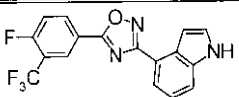
10

20

30

40

【表 7】

Pr	Structure	MS
3		346

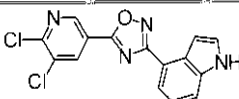
【0057】

製造例4

N²-{[(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)カルボニル]オキシ}-1H-インドール-4-カルボキサミジン(1.91 g)をジオキサン(40 ml)に加え、5時間加熱還流した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EtOAc)で精製した。得られた固体にアセトンを加えて、加熱懸濁した。放冷後、不溶物をろ取し、4-[5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール(1.44 g)を淡黄色粉末として得た。

【0058】

【表 8】

Pr	Structure	MS
4		331, 329

【0059】

製造例5

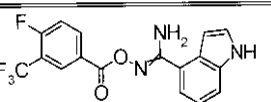
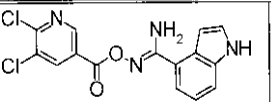
N²-ヒドロキシ-1H-インドール-4-カルボキサミド(3.42 g)と4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(4.07 g)のTHF(70 ml)溶液を-10℃以下に冷却し、DIC(3.7 ml)を添加した。-15℃~-5℃で3時間攪拌後、反応混合物を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに懸濁した後、不溶物をろ取した。得られた粉末をシリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane : EtOAc = 50 : 50)で精製し、N²-{[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]オキシ}-1H-インドール-4-カルボキサミド(8.40 g)を白色固体として得た。

【0060】

表のPr 5-1に示す化合物は製造例5と同様の方法で製造した。

【0061】

【表 9】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
5		388, 366	5-1		-

【0062】

製造例6

6-アミノ-2-メチルニコチノニトリル(960 mg)のエタノール(34 ml)溶液に40% クロロアセトアルデヒド水溶液(2.36 ml)を60℃で加えた。反応混合物は8時間還流した。生じた沈殿をろ取し、5-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボニトリル塩酸塩(580 mg)を白色固体として得た。

【0063】

表のPr 6-1からPr 6-11に示す化合物は製造例6と同様の方法で製造した。

【0064】

10

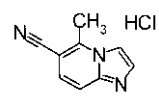
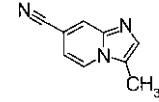
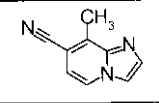
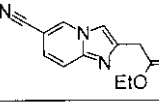
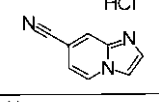
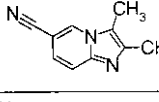
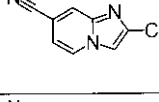
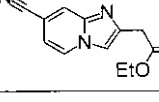
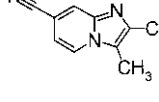
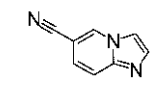
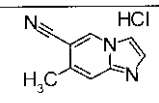
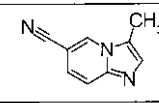
20

30

40

50

【表 10】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
6		158	6-1		158
6-2		158	6-3		252
6-4		144	6-5		172
6-6		NMR 下記	6-7		252
6-8		172	6-9		NMR 下記
6-10		158	6-11		158

【0065】

【表 11】

Pr	NMR
6-6	2.39(3H,s), 7.14(2H,m), 7.92(1H,s), 8.18(1H,s), 8.62(1H,d)
6-9	7.48(1H,dd,J=1.6,9.3Hz), 7.74(1H,d,J=9.3Hz), 7.76(1H,d,J=1.6Hz), 8.06(1H,s), 9.37(1H,s)

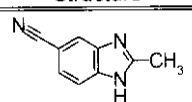
【0066】

製造例7

3,4-ジアミノベンズニトリル(500 mg)のAcOH溶液(10 ml)にAc₂O (372 μl)を室温で加えた。反応混合物を15時間還流(オイルバス150℃)した。室温まで冷却し、AcOHが半量になるまで濃縮した。Na₂CO₃水溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機層は飽和NaHCO₃水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリル(390 mg)を淡赤色として得た。

【0067】

【表 12】

Pr	Structure	MS
7		158

【0068】

製造例8

4,5-ジアミノ-2-メチルベンズニトリル(20 mg)とギ酸(6 ml)の反応混合物を3時間還流した。反応液を冷却し濃縮した。残渣に1M NaOH水溶液を加えて、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、5-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリルを無色粉末として得た。

【0069】

10

20

30

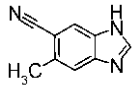
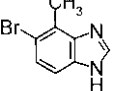
40

50

表のPr 8-1に示す化合物は製造例8と同様の方法で製造した。

【 0 0 7 0 】

【 表 1 3 】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
8		158	8-1		211, 213

【 0 0 7 1 】

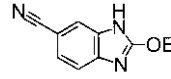
10

製造例9

3,4-ジアミノベンゾニトリル(400 mg)のオルトギ酸エチル溶液(6.48 ml)にAcOH(238 mg)を加え、80 で2時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、EtOAcと1M NaOH水溶液で分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル(164 mg)を無色粉末として得た。

【 0 0 7 2 】

【 表 1 4 】

Pr	Structure	MS
9		210

20

【 0 0 7 3 】

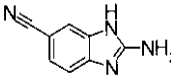
製造例10

3,4-ジアミノベンゾニトリル(400 mg)のCH₃OH (4 ml)懸濁液にBrCN(477 mg)を加えて 20 で14時間撹拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液(0.117 ml)を加えて濃縮した。残渣にクロロホルム: CH₃OH =10:1(10 ml)を加えて生じた不溶物をろ過で除去した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル(311 mg)を淡橙色粉末として得た。

30

【 0 0 7 4 】

【 表 1 5 】

Pr	Structure	MS
10		159

【 0 0 7 5 】

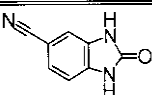
製造例11

3,4-ジアミノベンゾニトリル(350 mg)のトルエン(5.5 ml)溶液にCDI(554 mg)を加え、125 で2時間撹拌した。反応混合物に1M NaOH水溶液(0.117 ml)を加え、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。IPE/IPAで粉末化洗浄し2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリル(423 mg)を無色粉末として得た。

40

【 0 0 7 6 】

【表 16】

Pr	Structure	NMR
11		7.07(1H,d,J=8.2Hz), 7.31(1H,d,J=1.6Hz), 7.39(1H,dd,J=1.6, 8.2Hz),11.12(2H,br)

【0077】

製造例12

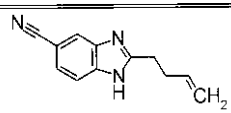
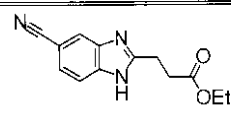
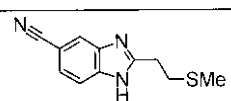
N-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)ペンタ-4-エナミド(1.0 g)のAcOH/エタノール(1:1, 20 ml)混合液に鉄粉末(710 mg)を加えた。反応液を110 で3時間加熱後、濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、飽和NaHCO₃水溶液で中和した。有機層を無水MgSO₄で乾燥した後、ろ過して乾燥剤を除き、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-ブテニル-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボニトリル(405 mg)を無色液体として得た。

【0078】

表のPr 12-1からPr 12-2に示す化合物は製造例12と同様の方法で製造した。

【0079】

【表 17】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
12		220	12-1		266
12-2		218			

【0080】

製造例13

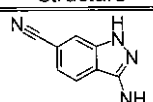
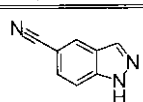
2-フルオロテレフタロニトリル(500 mg)とEt₃N(572 μl)のEtOH(20 ml)溶液にとヒドラジン(1水和物を加え、60 で16時間反応させ、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄し、3-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル(488 mg)を黄色固体として得た。

【0081】

表のPr 13-1に示す化合物は製造例13と同様の方法で製造した。

【0082】

【表 18】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
13		157	13-1		

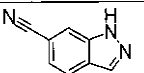
【0083】

製造例14

3-アミノ-1H-インダゾール-6-カルボニトリル(345 mg)のAcOH懸濁液にNaNO₂水溶液(301 mg)を0 でゆっくり加えた。室温で2.5日攪拌し、残渣をろ取り、冷水で洗浄した。残渣に0.1M HClとDMEを加え、80 で2時間攪拌した。反応混合物は飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAcで抽出した。有機層は無水MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc=80:20-50:50)で精製し、1H-インダゾール-6-カルボニトリル(175 mg)を黄色固体として得た。

【0084】

【表 19】

Pr	Structure	MS
14		142

【0085】

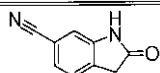
製造例15

(4-シアノ-2-ニトロフェニル)酢酸メチル(128 mg)をAcOH(3.0 ml)に溶解させ、鉄粉末(129 mg)を加え、反応液を100 のオイルパス中で1.5時間撹拌した。濃縮してAcOHを除去し、EtOAcを加えた。褐色固体をろ別し、有機層を1M HCl水と飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:CH₃OH =99:1-95:5)で精製し、2-オキシインドリン-6-カルボニトリル(52.0 mg)を淡黄色固体として得た。

10

【0086】

【表 20】

Pr	Structure	MS
15		157

20

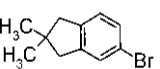
【0087】

製造例16

6-プロモ-2,2-ジメチルインダンジメチルインダン-1-オン(124 mg)のTFA溶液(4.44 g, 3.0 ml)にトリエチルシラン(150 mg, 207 μl)を室温に加えた。室温で2.5日撹拌後、反応液に水を加えて反応を停止し、水と飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その反応混合物は、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane only)で精製し、5-プロモ-2,2-ジメチルインダン(114 mg)を無色オイルとして得た。

【0088】

【表 21】

Rf	Structure	NMR
16		1.09(6H,s), 2.63(2H,s), 2.68(2H,s), 7.13(1H,d), 7.27(1H,dm), 7.36(1H,m)

30

【0089】

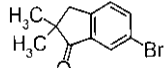
製造例17

THF(30 ml)中、6-プロモ-1-インダノン(300 mg)とヨードメタン(504 mg, 221 μl)の混合物に60% NaH(125 mg)を0 で添加した。室温で3.5時間撹拌し、飽和NH₄Cl水で洗浄した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane:EtOAc=100:0-80:20)で精製し6-プロモ-2,2-ジメチル-1-インダノン(158 mg)を淡黄色オイルとして得た。

40

【0090】

【表 2 2】

Pr	Structure	MS
17		261, 263

【0091】

製造例18

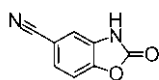
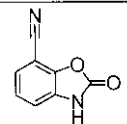
3-アミノ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(730 mg)のDMF(10 ml)溶液にCDI(1.06 g)を0 で加え、室温で3.5 時間攪拌した。反応液を水 (100 ml)で希釈し、EtOAc(200 ml)で抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:CH₃OH=98:2-93:7)で精製し、2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンズオキサゾール-5-カルボニトリル(647 mg)を淡黄色固体として得た。

【0092】

表のPr 18-1に示す化合物は製造例18と同様の方法で製造した。

【0093】

【表 2 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
18		159	18-1		183

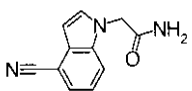
【0094】

製造例19

60% NaH(12.38 g)のDMF溶液(480 ml)に、1H-インドール-4-カルボニトリル(40.0 g)のDMF溶液(80 ml)を0 で滴下した。0 で30 分間攪拌した後、室温で0.5 時間攪拌した。次に再0 で2-ブromoアセトアミド(40.76 g)のDMF溶液(80 ml)を滴下した。0 から室温に昇温し、12 時間攪拌した。反応溶液に水(1200 ml)を加え、析出した白色固体をろ取した。熱水(300 ml)、ジイソプロピルエーテル(200 ml)で洗浄して、2-(4-シアノ-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(52.1 g)を白色固体として得た。

【0095】

【表 2 4】

Pr	Structure	MS
19		222

【0096】

製造例20

3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンゾニトリル(430 mg)のIPA溶液(3 ml)に5M NaOH水溶液(1.37 ml)を加え、80 で24時間攪拌し、さらに、5M NaOH水溶液(1.37 ml)を加えて、95 で24時間攪拌した。反応液が半量になるまで濃縮した。残渣を12M HClを加えて、生じた沈殿をろ取後乾燥し、3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸を黄色固体として得た。

【0097】

表のPr 20-1からPr 20-3に示す化合物は製造例20と同様の方法で製造した。

【0098】

10

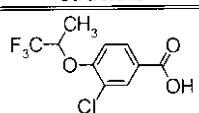
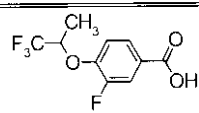
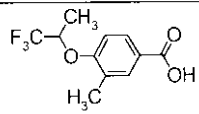
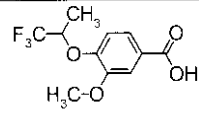
20

30

40

50

【表 2 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
20		267	20-1		251
20-2		247	20-3		263

10

【0099】

製造例21

3-(ジフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンゾニトリル(234 mg)に水(2 ml)と硫酸(2 ml)を加え、24時間還流した。室温に冷却後、反応液を5M NaOH水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテル(30 ml)で抽出した。水層を1M HClで酸性とし、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH =97：3-90：10)で精製し、3-ホルミル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸(151 mg)を白色固体として得た。

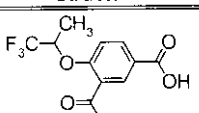
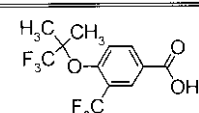
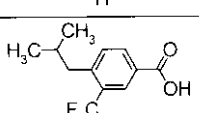
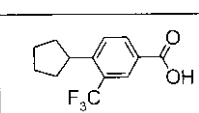
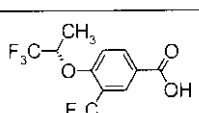
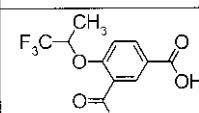
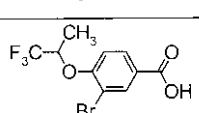
【0100】

20

表のPr 21-1からPr 21-6に示す化合物は製造例21と同様の方法で製造した。

【0101】

【表 2 6】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
21		261	21-1		315
21-2		245	21-3		257
21-4		301	21-5		261
21-6		311, 313			

30

【0102】

製造例22

40

5-プロモ-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンゾニトリルのToluene/THF(4:1)混合溶媒に、-78℃で、n-BuLiのn-Hexane溶液を加えた。CO₂ガスを通気しながら0.5時間撹拌した。反応液に1M NaOH水溶液を加えて停止させ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層に1M HClを加えて酸性にし、EtOAcで抽出し、無水MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH =97:3-90:10)で洗浄し、3-シアノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸を白色固体として得た。

【0103】

表のPr 22-1に示す化合物は製造例22と同様の方法で製造した。

【0104】

【表 2 7】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
22		258	22-1		189

【 0 1 0 5 】

製造例23

メチル 1 - イソブチル - 2 - オキソ - 1,2 - ジヒドロピリジン - 4 - カルボキシレート (430 mg) の CH_3OH -THF (4 ml-3 ml) の混合溶液に、1M NaOH 水溶液 (4.1 ml) を加えた。室温で 10 時間攪拌した後、減圧濃縮し、水 (10 ml) を加え、1M HCl を pH = 3 になるまで加えた。生じた固体を、ろ取後水洗し、減圧乾燥して、1-イソブチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボン酸 (325 mg) を白色粉末として得た。

【 0 1 0 6 】

【表 2 8】

Pr	Structure	MS
23		194

【 0 1 0 7 】

製造例24

1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸 (75.0 g) のジクロロメタン溶液 (750 ml) に、オキサリルクロリド (76.3 g, 52.4 ml) を室温で 1 時間反応させた後、反応液を濃縮した。残渣の THF (750 ml) 溶液に、氷冷下、28% NH_3 水溶液 (5 ml) を加えた。この反応混合物を同温で 30 分攪拌し反応液を濃縮した。紫色の残渣を IPE/IPA で粉末化洗浄後、ろ取り、1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド (129 g) を得た (無機塩含む)。

【 0 1 0 8 】

表の Pr 24-1 に示す化合物は製造例 24 と同様の方法で製造した。

【 0 1 0 9 】

【表 2 9】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
24		162	24-1		184

【 0 1 1 0 】

製造例25

製造例25-1

1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-カルボン酸 (2 g) と EDCI · HCl (2.82 g) と HOBt の DMF 溶液 (70 ml) に NH_3 水溶液 (5.1 ml) を加え、室温で 2 時間反応させた。濃縮し、残渣を飽和 NaHCO_3 水で洗浄し、ろ取、乾燥し、1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-5-カルボキサミド (1.98 g) を黒色固体として得た。

製造例25-3

50 ml の反応容器中で、4-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボン酸メチルエステル (300 mg) のホルムアミド溶液 (2.65 ml) に、 NaOCH_3 (288 mg) を室温で加えた。80℃で 3 時間攪拌した。TLC、LC で反応の終了を確認後、反応液を濃縮し、反応溶液を水を加

10

20

30

40

50

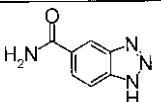
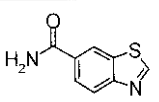
えて反応を停止させた。EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム：CH₃OH = 100：0-90：10で精製し4-クロロ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド(257 mg)を白色固体として得た。

【0111】

表のPr 25-2に示す化合物は製造例25-1と同様の方法で製造した。

【0112】

【表30】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
25-1		185	25-2		201
25-3		232, 234			

10

【0113】

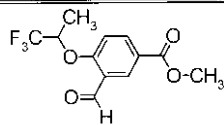
製造例26

3-ホルミル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸(490 mg)とK₂CO₃(387 mg)のアセトン(10 ml)溶液に、ヨードメタン(350 μl)を室温で加え、2時間撹拌した。反応混合物を、水(15 ml)で希釈した後、EtOAc(30 ml)で抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥した後、ろ過して乾燥剤を除き、溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane：EtOAc=95：5-80：20)で精製し、3-ホルミル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸メチル(122 mg)を白色固体として得た。

20

【0114】

【表31】

Pr	Structure	MS
26		275

30

【0115】

製造例27

氷冷下、DMF(30 ml)にPOCl₃(6.68 g, 4.06 ml)をゆっくり滴下し、室温で2時間反応させた後、1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド(2.38 g)のDMF溶液(47.6 ml)を加え、室温で2時間撹拌した。溶液に1M NaOH水溶液(pH 6-7)を加え、室温で0.5時間撹拌した。EtOAcで抽出し、有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、IPEで粉末化洗浄し1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル(0.58 g)を淡赤色結晶として得た。

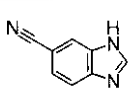
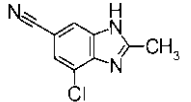
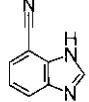
40

【0116】

表のPr 27-1からPr 27-2に示す化合物は製造例27と同様の方法で製造した。

【0117】

【表 3 2】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
27		144	27-1		192
27-2		144			

10

【 0 1 1 8 】

製造例28

1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボキサミド(1.96 g)のPOCl₃(10 ml)溶液を4時間還流した。反応液を濃縮し、0 でゆっくり水を加えた。EtOAcで抽出し、有機層は無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane: EtOAc=80:20-60:40)で精製し、1,3-ベンゾチアゾール-6-カルボニトリルを淡黄色固体として得た。

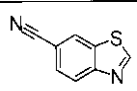
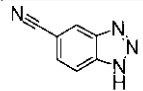
【 0 1 1 9 】

以下のPr 28-1は製造例28と同様の方法で製造した。

【 0 1 2 0 】

20

【表 3 3】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
28		183	28-1		143

【 0 1 2 1 】

製造例29

【 0 1 2 2 】

30

6-ブromo[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン(400 mg)のDMF溶液にトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンとZn(CN)₂を窒素雰囲気下に加え、110 で23時間撹拌した。室温まで冷却し、飽和NH₄Cl(12 ml) 飽和NH₃水(6 ml)とH₂O(12 ml)を加えた。反応混合物をEtOAc で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(0 から 5% CH₃OH /クロロホルム)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-カルボニトリルを濃赤色固体として得た。

【 0 1 2 3 】

製造例30

100 mlの反応容器中で、6-ブromo-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール(500 mg)のDMF溶液に、Zn(CN)₂(834 mg)とPd(PPh)₄(547 mg)を室温に加え、150 で5時間撹拌した。反応溶液を飽和NaHCO₃水とEtOAcの1:1混合溶媒中に注ぎ、1時間撹拌した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム: CH₃OH = 98:2-90:10)で精製し7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル(161.8 mg)を茶色固体として得た。

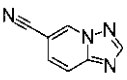
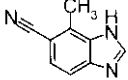
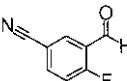
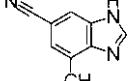
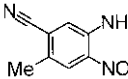
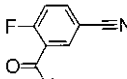
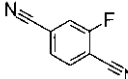
40

【 0 1 2 4 】

以下のPr 30-1からPr 30-7は製造例30と同様の方法で製造した。製造例29の方法でも製造した。

【 0 1 2 5 】

【表 3 4】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
29		NMR: 7.98 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.74 (1H, s), 9.90-9.87 (1H, m)	30		MS: 158
30-1		NMR: 7.67 (1H, dd), 8.25 (1H, ddd), 8.34 (1H, dd), 10.17 (1H, s)	30-2		MS: 158
30-3		MS: 144	30-4		MS: 176
30-5		NMR: 10.17 (1H, s), 8.34 (1H, dd), 8.25 (1H, ddd), 7.67 (1H, dd)	30-6		NMR: 7.95 (1H, dd), 8.19 (1H, dd), 8.23 (1H, dd)
30-7		MS: 157			

【 0 1 2 6 】

製造例31

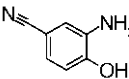
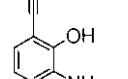
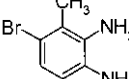
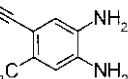
4-ヒドロキシ-3-ニトロベンゾニトリル(1 g)とNH₄Cl (163 mg)のエタノール(20 ml)、THF(10 ml)および水 (10 ml)の混合溶液にセライト(5 g)と還元鉄(1.7 g)を加えて、70℃で30 分間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、EtOAc(200 ml)で希釈し、セライトろ過した。ろ液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した後ろ過し、ろ液を減圧濃縮することにより3-アミノ-4-ヒドロキシベンゾニトリル(740 mg)を淡茶色固体として得た。

【 0 1 2 7 】

以下のPr 31-1からPr 31-3は製造例31と同様の方法で製造した。

【 0 1 2 8 】

【表 3 5】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
31		133	31-1		157
31-2		225, 227	31-3		170

【 0 1 2 9 】

製造例32

4-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル(8 g)のEtOH/THF(40ml/40ml)混合溶液に、Pd-C (50% w/w)(0.8 g)を加え、H₂雰囲気下で12時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮した。残渣をIPEとIPAの混合溶媒で粉末化洗浄し、ろ取りし、3,4-ジアミノベンゾニトリル(6.3 g)を橙色粉末として得た。

【 0 1 3 0 】

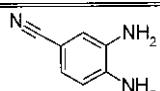
10

20

30

40

【表 3 6】

Pr	Structure	MS
32		156

【0131】

製造例33

2-アミノ-3-ニトロベンゾニトリル(2 g)のTHF(30 ml)溶液に、4-ペンテノイルクロリド(2.90 g)とジイソプロピルエチルアミン(4.27 ml)を加え80℃で12時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH)で精製し、N-(4-シアノ-2-ニトロフェニル)ペント-4-エナミド(174 mg)を無色液体として得た。

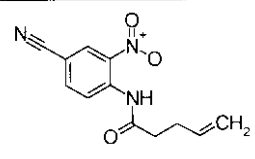
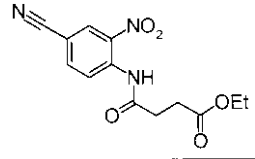
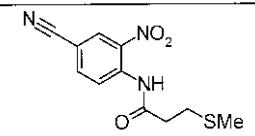
10

【0132】

以下のPr 33-1からPr 33-2は製造例33と同様の方法で製造した。

【0133】

【表 3 7】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
33		244	33-1		290
33-2		264			

20

【0134】

製造例34

3-クロロ-4-フルオロベンゾニトリル(300 mg)と1,1,1-トリフルオロ-2-プロパノール(263 mg)のTHF溶液(15 ml)に5℃で60% NaH(92.5 mg)を加え、室温で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液で反応を停止させ、EtOAcで抽出した。得られた有機層を無水MgSO₄で乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc=97:3-85:15)で精製し3-クロロ-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンゾニトリル(435 mg)を無色油状物質として得た。

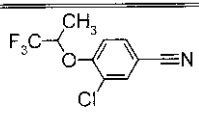
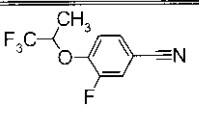
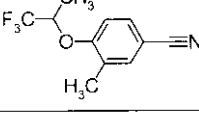
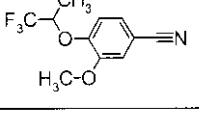
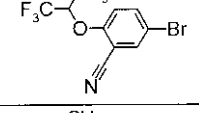
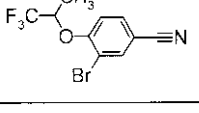
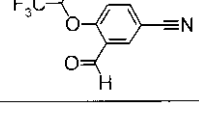
30

【0135】

以下のPr 34-1からPr 34-6は製造例34と同様の方法で製造した。

【0136】

【表 3 8】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
34		NMR 下記	34-1		NMR 下記
34-2		MS: 252	34-3		MS: 268
34-4		NMR 下記	34-5		MS: 316, 318
34-6		MS: 242			

10

【 0 1 3 7 】

【表 3 9】

Pr	NMR
34	1.48(3H,d),5.53(1H,m),7.57(1H,d),7.87(1H,dd),8.09(1H,d)
34-1	1.47(3H,d),5.50(1H,m),7.59(1H,t),7.74(1H,dm),7.95(1H,dd)
34-4	1.47(3H,d),5.48(1H,m),7.46(1H,d),7.90(1H,dd),8.08(1H,d)

20

【 0 1 3 8 】

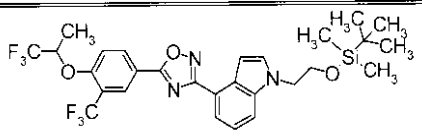
製造例35

50 mlの反応容器中、4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール(100 mg)のDMF(1 ml)溶液に、60% NaH(10.9 mg)を0 で加えた。室温まで昇温し0.5時間攪拌した。再び0 で、ターシャリー-ブチル(2-ヨードエトキシ)ジメチルシランを加えて、室温で15 時間攪拌した。LC-MSで反応の終了を確認した後、反応溶液に水(30 ml)を加えた。EtOAc(20 ml)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後、減圧濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。n-Hexane : EtOAc = 100 : 0-90 : 10)で精製し、1-(2-[[ターシャリー-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ]エチル)-4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール (86.4 mg)を白色固体として得た。

30

【 0 1 3 9 】

【表 4 0】

Pr	Structure	MS
35		622

40

【 0 1 4 0 】

製造例36

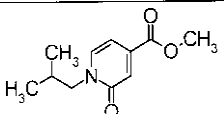
LiH(78 mg)をDMF(5 ml)に懸濁させ、メチル 2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシレート(500 mg)のDMF(5 ml)懸濁溶液を室温で滴下した。そのまま30分攪拌した後、1-ヨード-2-メチルプロパン(506 μl)のDMF(5 ml)溶液を10 分かけて滴下し、50 で15 時間攪拌した。反応液に1M HClを0 で加え、EtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗

50

浄、無水MgSO₄で乾燥させる過し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc= 90:10-50:50)で精製し、メチル 1-イソブチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-カルボキシレート(440 mg)を白色粉末として得た。

【 0 1 4 1 】

【表 4 1】

Pr	Structure	MS
36		210

10

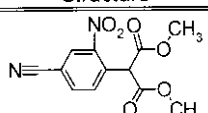
【 0 1 4 2 】

製造例37

4-フルオロ-3-ニトロベンズニトリル(300 mg)とマロン酸ジメチル(286 mg)のDMF溶液に0 で60% NaHを加え、室温で反応させることにより (4-シアノ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル(198 mg)を得た。

【 0 1 4 3 】

【表 4 2】

Pr	Structure	MS
37		301

20

【 0 1 4 4 】

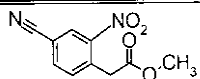
製造例38

(4-シアノ-2-ニトロフェニル)マロン酸ジメチル(198 mg)のDMSO溶液(5 ml)にLiCl(60.3 mg)と H₂O(12 μl)を加え、100 で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、EtOAcと飽和食塩水中に注ぎ分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc=90:10-75:25)で精製し(4-シアノ-2-ニトロフェニル)酢酸メチル(128 mg)を黄色オイルとして得た。

30

【 0 1 4 5 】

【表 4 3】

Pr	Structure	MS
38		219

【 0 1 4 6 】

製造例39

4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(1 g)と鉄(3+)トリス[(2Z)-4-オキソペンチ-2-エン-2-オレート](86 mg)、1-メチルピロリジン-2-オン(2.8 ml)のTHF(30 ml)溶液に2M ブロモ(イソブチル)マグネシウムのジエチルエーテル溶液(2.9 ml)を氷冷下加えた。室温で30分間撹拌した後、ジエチルエーテル(30 ml)で希釈し、1M HClを注意深く加えて、反応を停止させた。反応溶液をEtOAc(100 ml)で抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc=100:0-95:5)で精製し、4-イソブチル-3-(トリフルオロメチル)ベンズニトリル(320 mg)を淡黄色液体として得た。

40

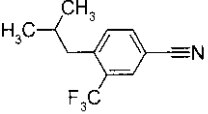
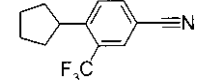
【 0 1 4 7 】

50

以下のPr 39-1は製造例39と同様の方法で製造した。

【 0 1 4 8 】

【 表 4 4 】

Pr	Structure	Data
39		NMR: 0.89(6H,d), 1.91-2.03(1H,m), 2.70(2H,dm), 7.70(1H,d), 8.09(1H,dd), 8.21(1H,d)
39-1		MS: 262

10

【 0 1 4 9 】

製造例40

4-フルオロ-3-ホルミルベンゾニトリル(300 mg)のジクロロメタン(7 ml)溶液に2-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-N-(トリフルオロ- λ^4 -スルファニル)エタンアミン (757 mg)を室温に加え、6時間撹拌した後、飽和NaHCO₃水溶液 (15 ml)を加えた。クロロホルム(30 ml)で抽出し、有機層を無水MgSO₄で乾燥した後、ろ過後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane : EtOAc=95 : 5-80 : 20)で精製し、3-(ジフルオロメチル)-4-フルオロベンゾニトリル(174 mg)を無色液体として得た。

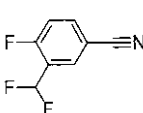
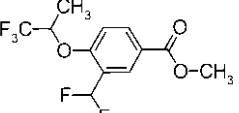
20

【 0 1 5 0 】

以下のPr 40-1は製造例40と同様の方法で製造した。

【 0 1 5 1 】

【 表 4 5 】

Pr	Structure	Data	Pr	Structure	Data
40		NMR: 7.25(1H, t), 7.66(1H, dd), 8.14-8.20(1H, m), 8.22(1H, dm)	40-1		MS: 321

30

【 0 1 5 2 】

製造例41

以下のPr 41-1からPr 41-10は、実施例2と同様の方法で製造した。

【 0 1 5 3 】

【表 4 6】

Pr	Structure	MS	Pr	Structure	MS
41-1		427	41-2		393
41-3		373	41-4		585
41-5		349	41-6		437
41-7		362	41-8		551
41-9		405	41-10		410

10

20

【 0 1 5 4 】

製造例42

以下のPr 42-1からPr 42-3は、実施例5と同様の方法で製造した。

【 0 1 5 5 】

【表 4 7】

Pr	Structure	Data
42-1		NMR: 1.67(6H,s), 7.71(1H,d), 8.12 (1H,dd), 8.26(1H,d)
42-2		MS: 282
42-3		NMR: 1.67(6H,s), 7.71(1H,d), 8.12 (1H,dd), 8.26(1H,d) MS: 288

30

40

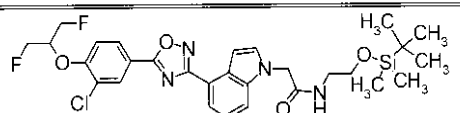
【 0 1 5 6 】

製造例43

以下のPr 43は、実施例6と同様の方法で製造した。

【 0 1 5 7 】

【表 4 8】

Pr	Structure	MS
43		627

【 0 1 5 8 】

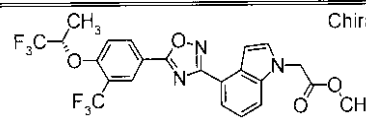
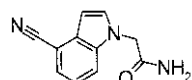
製造例44

以下のPr 44-1とPr 44-2は、実施例12と同様の方法で製造した。

10

【 0 1 5 9 】

【表 4 9】

Pr	Structure	MS
44-1	 Chiral	536
44-2		222

20

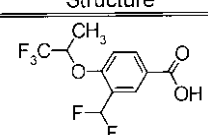
【 0 1 6 0 】

製造例45

以下のPr 45は、製造例47と同様の方法で製造した。

【 0 1 6 1 】

【表 5 0】

Pr	Structure	NMR
45		1.47(3H,d), 5.49-5.60(1H,m), 7.09(1H,t), 7.50(1H,d), 8.07-8.13(2H,m)

30

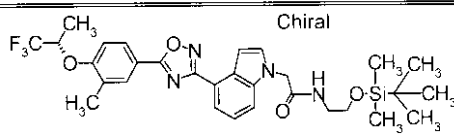
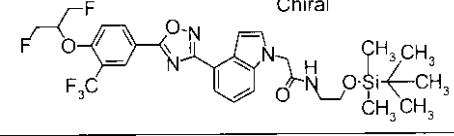
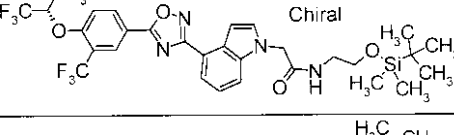
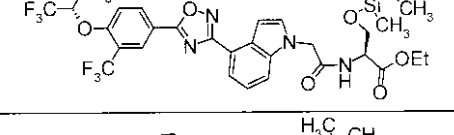
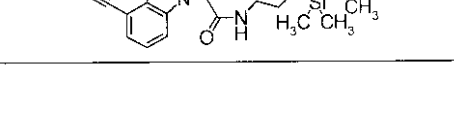
【 0 1 6 2 】

製造例46

以下のPr 46-1からPr 46-5は、実施例19と同様の方法で製造した。

【 0 1 6 3 】

【表 5 1】

Ex	Structure	MS
46-1	 Chiral	625
46-2	 Chiral	661
46-3	 Chiral	657
46-4	 Chiral	751
46-5		380

10

20

【 0 1 6 4 】

製造例47

エチル (7-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセテート(230 mg)のTHF溶液(2.0 ml)に、1M NaOH水溶液 (1.0 ml)を加え、80 で2時間撹拌した。室温まで冷却した後、1M HCl 水溶液 (1.0 ml)を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : CH₃OH =10:1 -5:1)で精製し、無色粉末を得た。この無色粉末のEtOAc溶液に4M HCl/EtOAc溶液を加え、濃縮した。生じた無色粉末はIPEで粉末化、洗浄して、(7-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)酢酸・塩酸塩(180.4 mg)を無色粉末として得た。

30

【 0 1 6 5 】

以下のPr 47-1からPr 47-13は製造例47と同様の方法で製造した。

【 0 1 6 6 】

【表 5 2】

Pr	Structure	Pr	Structure
47		47-1	
47-2		47-3	
47-4		47-5	
47-6		47-7	
47-8		47-9	
47-10		47-11	
47-12		47-13	

【 0 1 6 7 】

【表 5 3】

Pr	MS	Pr	MS	Pr	MS	Pr	MS
47	501	47-1	515	47-2	501	47-3	499
47-4	522	47-5	514	47-6	499	47-7	530
47-8	500	47-9	468	47-10	504	47-11	555
47-12	498	47-13	585				

【 0 1 6 8 】

実施例1

3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸 (810 mg)、EDCI・HCl (616 mg) と N'-ヒドロキシ-7-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-カルボキサミド (510 mg) のジオキサン溶液を 115 で 60 時間撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣を水とクロロホルムで分配した。有機層を無水 MgSO₄ で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₃OH / クロロホルム = 0 から 5%) で精製し、EtOH で再結晶することにより 7-メチル-6-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピ

10

20

30

40

50

リジン(60 mg)を白色固体として得た。

【0169】

実施例2

3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸(349 mg)のジクロロメタン(6 ml)溶液に、氷冷下、オキサリルクロリド(333 mg)と触媒量のDMFを加え、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、トルエンで共沸させた。残渣のTHF溶液にN'-ヒドロキシ-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキシイミダミド(200 mg)とN-エチル-N-イソプロピル-2-プロパンアミン(543 mg)を加えた。その反応混合物を、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、EtOAcで3回抽出した。有機層をまとめて、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をジオキサンに溶解させ、100 で3時間撹拌した。室温まで冷却した後、減圧濃縮して溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物質を得た。この油状物質のEtOAc溶液に4M HCl/EtOAc溶液を加え、数分間撹拌後、反応混合物を濃縮することにより、2-メチル-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩(239 mg)を無色結晶として得た。

【0170】

実施例3

4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(118 mg)と2-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-1H-インドール-1-イル}アセトアミド(104 mg)のジオキサン(5 ml)溶液にDIC(69 μ l)を加え、室温で3時間撹拌した後、20時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、残渣に水(15 ml)を加え、クロロホルム(15 ml)で抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液及び飽和食塩水で洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥してろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を分取HPLC(カラム: CAPCEL PAK, C18, MG, S-5, 30 $\times$ 50mm; 溶媒: 50-90% アセトニトリル/10mM 炭酸アンモニウム - アンモニア (pH 9.2); 40 ml/min)で精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化することにより 2-(4-{5-[4-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(40 mg)を白色固体として得た。

【0171】

実施例4

60% NaH(68.0 mg)のDMF懸濁液に、シクロプロピルメタノール(99 mg)を0 で加え、室温で15分間撹拌し、5-{5-[4-フロロ-3-(トリフロロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール(120 mg)を加えた。その反応混合物を室温で2時間撹拌した後、水を加えた。EtOAcで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₃OH /クロロホルム=0から5%)で精製し油状物質を得た。その油状物質のクロロホルム-CH₃OH溶液に4M HCl/dioxane溶液(0.5 ml)を加え、濃縮することにより 5-{5-[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩(20 mg)を白色固体として得た。

HPLC分析: 条件(TSK-GEL(TOSOH) ODS-80TM 4.6 $\times$ 150 mm, MeCN : 0.01M KH₂PO₄ (7:3), 1.0ml/min, 254nm) [RT:7.90min]

【0172】

実施例5

2-(4-{5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(100 mg)と2-プロパノール(35 μ l)のDMF(3 ml)溶液に 60% NaH(12 mg)を0 で加え、室温で9 時間撹拌した。反応液に水(5 ml)を加えて反応を停止させ、クロロホルム:CH₃OH(8:2)の混合溶媒で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水MgSO₄で乾燥後ろ過、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:CH₃OH=98:2-93:7)で精製し、ジエチルエーテルで結晶化することにより2-(4-{5-[4-イソプロポキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(25 mg)を淡

黄色固体として得た。

【0173】

実施例6

1,3-ジフルオロプロパノール(62 mg)のDMF(2.4 ml)溶液に、60% NaH(19 mg)を-10 で加え、-10 で0.5 時間攪拌した。この反応混合物に-10 で2-[4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(120mg)を加えて、-10 で3 時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、反応混合物をEtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100：0-95：5)で精製し、2-[4-(5-{3-クロロ-4-[2-フルオロ-1-(フルオロメチル)エトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド (76.9mg)を白色固体として得た。

10

【0174】

実施例7

2-[4-[5-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(100 mg)と (2R)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(109 mg)のDMF(3 ml)溶液に60% NaH(17 mg)を0 で加え、80 で4時間攪拌した。反応液に水(15 ml)を加えて反応を停止させ、ろ過後乾燥した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100：0-95：5)で精製し、ジイソプロピルエーテルで結晶化することにより2-[4-(5-{3-メチル-4-[(1R)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(70 mg)を淡黄色固体として得た。

20

【0175】

実施例8

60% NaH(43 mg)のDMF(4 ml)懸濁溶液に2-プロパノール(65 mg)を0 で加え、室温で20 分間攪拌した。再度0 とし、2-[4-[5-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(200 mg)を添加した。反応混合物に60 で50 分間マイクロウェーブを照射した。反応溶液をNH₄Cl水溶液に加えて攪拌後、溶媒を留去した。クロロホルム- CH₃OHの混合溶媒(4：1)を加え懸濁後、固体を除去し、シリカゲルを加え、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(クロロホルム：CH₃OH = 100：0-98：2； n-Hexane：EtOAc = 0：100)し、2-[4-[5-(3-クロロ-4-イソプロピルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(17.5 mg)を白色固体として得た。

30

【0176】

実施例9

4-[5-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール(300 mg)のTHF(1.5 ml)溶液に、プロパン-2-アミン(0.75 ml)を加え、封管中、50-55 で40 時間攪拌した。減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane：EtOAc)で精製した。得られた固体をアセトンに加熱溶解後、n-Hexaneを添加し析出物をろ取し、4-[3-(1H-インドール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-N-イソプロピル-2-(トリフルオロメチル)アニリン(295 mg)を得た。

40

【0177】

実施例10

2-[4-[5-(5,6-ジクロロピリジン-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセタミド(100 mg)のジオキサン(2 ml)とNMP (2 ml)の混合溶液中にイソプロピルアミン(220 μl)を加えマイクロウェーブ反応容器中で150 、1 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(n-Hexane：EtOAc=40：60-0：100)で精製し、得られた残渣をジイソプロピルエーテルで加熱懸濁後、ろ取し、2-[4-[5-[5-クロロ-6-(イソプロピルアミノ)ピリジン-3-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-1H-インドール-1-イル]アセタミド(62 mg)を白色粉末として得た。

50

【 0 1 7 8 】

実施例11(11-1と11-2)

5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール(105 mg)のDMF溶液 (3.15 ml)に、氷冷下、60% NaH (31 mg)を加え、同温で15分間攪拌し、メチルイオダイド (0.22 ml)を加えて、室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動生成装置。クロロホルム：CH₃OH = 10 : 1)で精製した。目的物をEtOAc(5 ml)に溶解させ、4M HCl/EtOAc溶液 (5 ml)を加えて濃縮し、約1:1の2つの位置異性体が生成した。その混合物をアセトニトリルで結晶化し、1-メチル-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩(12.1 mg)を得た。母液を濃縮し、1-メチル-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩と1-メチル-6-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾールの塩酸塩(70.2 mg)を無色粉末として得た。

10

【 0 1 7 9 】

実施例12

4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール(150 mg)のDMF(1.5 ml)に溶液に、60% NaH(16 mg)を0 で加え、室温で0.5 時間攪拌した。次に再び0 で反応混合物に2-プロモアセトアミド(70 mg)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水を加え、EtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100 : 0-90 : 10)で精製し、2-[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル}-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル] アセトアミド(145 mg)を白色固体として得た。

20

【 0 1 8 0 】

実施例13

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}インドリン(100 mg)のアセトニトリル(2.5 ml)溶液に、室温でK₂CO₃(46 mg)と3-ヨードプロパンアミド(124 mg)を加え、80 で15時間攪拌した。反応溶液に飽和NaHCO₃水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100 : 0-90 : 10)で精製し、3-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパンアミド(23.6 mg)を白色固体として得た。

30

【 0 1 8 1 】

実施例14

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(150.0 mg)のCH₃OH(1.5 ml)溶液に、CH₃NH₂の40% CH₃OH溶液(74.5 mg)を0 で加えた。室温まで昇温した後、室温で3時間攪拌した。イミニウム塩の生成を確認後、有機溶媒を減圧下留去した。残渣をEtOH(1.5 ml)に溶解した。ここに、NaBH₄ (12.09 mg)を0 で加えた。室温まで昇温した後、室温で15時間攪拌した。反応溶液に水 (30 ml)を加え、EtOAc (20 ml)で3回抽出した。有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム：CH₃OH = 100 : 0-90 : 10)で精製することにより、N-メチル-1-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4

40

50

-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-3-イル)メタンアミン(87.4 mg)を白色固体として得た。

【0182】

実施例15

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}インドリン (100 mg)のDMF (1.0 ml)溶液に、60% NaH (10.9 mg)を0 で加え、室温で0.5時間攪拌した。0 でアセチルククロライド (24.1 μ l)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水 (30 ml)を加え、EtOAc (20 ml)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。n-Hexane : EtOAc = 90 : 10-60 : 40)で精製することにより1-アセチル-4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}インドリン (56.8 mg)を白色結晶として得た。

【0183】

実施例16

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール (80 mg)のDMF (0.80 ml)溶液に、60% NaH(8.7 mg)を0 で加え、室温で0.5時間攪拌した。0 でメタンスルホニルククロライド (21.1 μ l)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水 (30 ml)を加え、EtOAc (20 ml)で3回抽出した。有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム : CH₃OH = 100 : 0-98 : 2)で精製することにより、1-(メチルスルフォニル)-4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール (15.6 mg)を白色固体として得た。

【0184】

実施例17

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール (100 mg)をDMF (1.0 ml)に溶解させ、60% NaH (10.9 mg)を0 で加え、室温で0.5時間攪拌した。0 でメチルククロリドカーボネート (26.3 μ l)を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液に水 (30 ml)を加え、EtOAc (20 ml)で3回抽出し、有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム : CH₃OH = 100 : 0-98 : 2)で精製することにより、メチル4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-カルボキシレート (98.6 mg)を白色固体として得た。

【0185】

実施例18

3-(5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパン酸(23.5 mg)のジクロロメタン溶液(0.7 ml)にオキサリルククロリド(0.01 ml)とDMFを数滴加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、溶媒と試薬を除去した。残渣のTHF溶液にNH₄OHを加えてさらに1時間攪拌した。反応液に飽和NH₄Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を無水MgSO₄で乾燥させ、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム : CH₃OH = 10:1)で精製して無色粉末を得た。その無色粉末のEtOAc溶液に 4N-HClのEtOAc溶液を加えた。反応混合物を濃縮し、残渣はIPEで粉末化、洗浄し 3-(5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)プロパンアミド塩酸塩を淡黄色粉末として得た。

【0186】

実施例19

(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)酢酸(150 mg)とHOBt(65 mg)のDMF(1.5 ml)溶液に、0 でEDCI・HCl(69 mg)を加え、室温で1時間攪拌した。再び0
 まで冷却して、1-ピリジン-2-イルメタンアミン(39 mg)を加えた。室温で15時間攪拌した。反応溶液に飽和NaHCO₃水溶液を加えて反応を停止させた。EtOAcで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄させた。無水MgSO₄で乾燥後ろ過して、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100：0-95：5)で精製しN-(ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(157.8 mg)を白色固体として得た。N-(ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド(120 mg)の塩化メチレン溶液(2.4 ml)に10当量の4M HCl/ジオキサンを室温で滴下し、1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、IPEで粉末化、洗浄した。得られた固体をろ取、乾燥させ、N-(ピリジン-2-イルメチル)-2-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)アセトアミド塩酸塩(126 mg)を白色固体として得た。

【0187】

実施例20

[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]酢酸(100 mg)のDMF溶液(1 ml)にCDI(39 mg)を加え、30分後にメタンスルホンアミド(23 mg)および2,3,4,6,7,8,9,10-オクタヒドロピリミド [1,2-a]アゼピン(37 mg)を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物中に水を加えて、反応を停止させた。EtOAcで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：CH₃OH = 100：0-90：10)で精製しN-(メチルスルホニル)-2-[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセトアミド(56.4 mg)を白色固体として得た。

【0188】

実施例21

0 でPOCl₃ (158.4 μl)をDMF溶液(4 ml)中に滴下した。室温まで昇温した後0.5時間攪拌した。次に再び0 で4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール(500.0mg)のDMF溶液(1 ml)を加えて、室温で15時間攪拌した。0 まで冷却した後、反応溶液に1M NaOH水溶液を加えてpH= 9-10に調製した。この溶液を100 で1時間攪拌した。放冷後、反応溶液に水 (30 ml)を加え、EtOAc (20 ml)で3回抽出した。有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。n-Hexane：EtOAc = 90：10-70：30)で精製することにより、4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-3-カルボアルデヒド(456.7 mg)を白色固体として得た。

【0189】

実施例22

5-[3-(1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンズアルデヒド (83 mg)、リン酸二水素カリウム (421 mg)と2-メチル-2-ブテン (0.5 ml) のtBuOH (2 ml)と水(0.5 ml)の混合溶液に亜塩素酸ナトリウム (187 mg)を室温に加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した後、水 (10 ml)で希釈し、EtOAc(20 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣のジオキサン溶液に4N HCl-ジオキサン溶液を加え、濃縮

した。生じた粉末をIPA (10 ml)で再結晶することにより5-[3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)安息香酸・塩酸塩 (80 mg)を白色粉末として得た。

【0190】

実施例23

2-[2-(メチルチオ)エチル]-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール(400 mg)のジクロロメタン(8.0 ml)溶液にmCPBA (534 mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、1時間攪拌した。反応液をEtOAcで3回抽出し、有機層はまとめて、無水 MgSO_4 で乾燥させ、ろ過後濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム： CH_3OH = 10:1)で精製し、黄色油状物質を得た。これをEtOAcに溶解させ、4M-HCl/EtOAc溶液を加えて濃縮した。残渣をIPEで洗浄して2-[2-(メチルスルホニル)エチル]-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール塩酸塩(146 mg)を淡黄色粉末として得た。

【0191】

実施例24

2-ブタ-3-エン-1-イル-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール(200 mg)のアセトン(4 ml)と水(1 ml)の反応混合物に、テトラオキソオスミウム(51 mg)および4-メチルモルホリン4-オキシド(94 mg)を加えて1晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム- CH_3OH)で精製し、濃縮後に得られた無色の粉末にHClのエタノール溶液を加えて溶解させたのち、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルで粉末化、洗浄して、4-(5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ブタン-1,2-ジオール塩酸塩(102.3 mg)を得た。

【0192】

実施例25

3-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)プロパナミド(100 mg)のクロロホルム(1 ml)溶液に、二酸化マンガン(67.6 mg)を加えて、15時間還流した。反応溶液を室温まで放冷し、セライト濾過によって、二酸化マンガンを除いた。濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム： CH_3OH = 100:0-90:10)で精製し、3-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)プロパナミド(46.3 mg)を得た。

【0193】

実施例26

4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール(100 mg)のAcOH(3 ml)溶液にシアノホウ素酸ナトリウム(29 mg)を少しずつ加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水で希釈した後、1M NaOH水溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-Hexane:EtOAc=90:10-75:25)で精製、n-Hexaneで洗浄することにより4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}インドリン(90 mg)を淡黄色固体として得た。

【0194】

実施例27

5-[3-(1H-ベンズイミダゾール-6-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-(2,2,2-ト

10

20

30

40

50

リフルオロ-1-メチルエトキシ)ベンズアルデヒド(80 mg)のエタノール(3 ml)溶液に0 で NaBH_4 (9 mg)を加えた。室温で0.5時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 溶液(10 ml)を加え、 EtOAc (20 ml)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣(78 mg)のジオキサン溶液に4M HCl /ジオキサン溶液を加え、濃縮した。生じた粉末をIPA (10 ml)で再結晶することにより[5-[3-(1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]-2-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]メタノール・塩酸塩(70 mg)を白色粉末として得た。

【0195】

実施例28

5-メチル-6-{5-[3-トリフルオロ]-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン(120 mg)とNCSのTHF/ EtOH (1/1)溶液を80 で終夜攪拌した。濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_3OH /クロロホルム0から5%)で精製し、3-クロロ-5-メチル-6-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン(45 mg)を淡黄色固体として得た。

【0196】

実施例29

5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン(150 mg)のエタノール溶液に、NCS(67 mg)を室温に加え、80 で15時間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、 EtOAc で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー($n\text{-Hexane}$: EtOAc = 90 : 10-75 : 25)で精製し、3-クロロ-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン(110.4 mg)を白色固体として得た。3-クロロ-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン(100mg)の塩化メチレン(2 ml)溶液中に10当量の4M HCl /ジオキサンを室温で滴下した。室温のまま1時間攪拌後、減圧濃縮した。ジイソプロピルエーテルで粉末化、洗浄後、ろ取し3-クロロ-5-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}イミダゾ[1,2-a]ピリジン塩酸塩(102.6 mg)を白色固体として得た。

【0197】

実施例30

1-(2-{[ターシャリー-ブチルジメチルシリル]オキシ}エチル)-4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール(60 mg)をTHF(1.2 ml)に溶解させ、TBAF (150 μl)を0 で加え、室温で3.0時間攪拌した。反応溶液に水(30 ml)を加え、 EtOAc (20 ml)で3回抽出した。有機層はまとめて、飽和食塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(自動精製装置。クロロホルム : CH_3OH = 100 : 0-90 : 10)で精製することにより2-(4-{5-[3-(トリフルオロメチル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ)フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}-1H-インドール-1-イル)エタノール(36.5 mg)を白色固体として得た。

【0198】

実施例31

ターシャリー-ブチル 4-{[4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-トリフルオロ-1-メチルエトキシ]フェニル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール-1-イル]アセチル}ピペラジン-1-カルボキシレート(70.7 mg)の塩化メチレン(1 ml)溶液に、10当量の4M HCl /ジオキサンを滴下し、室温で3時間攪拌した。5時間後、反応溶液を濃縮した。ジイソプロピルエーテルを加えると白色固体が析出した。白色固体をIPEで洗浄し1-(2-オキソ-2-ピペラジン-1-イルエチル)-4-(5-{3-(トリフルオロメチル)-4-[(1S)-2,2,2-

トリフルオロ-1-(メチルエトキシ)フェニル}-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1H-インドール 塩酸塩(58.9 mg)を淡赤色固体として得た。

【 0 1 9 9 】

以下の表に、実施例化合物の構造式を示す。Ex:実施例番号。

【 0 2 0 0 】

【表 5 4】

Ex	Structure	Ex	Structure
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11 / 1		11 / 2	
12		13	
14		15	

【 0 2 0 1 】

10

20

30

【表 5 5】

Ex	Structure	Ex	Structure
16		17	
18		19	
20		21	
22		23	
24		25	
26		27	

【 0 2 0 2 】

10

20

30

【表 5 6】

Ex	Structure	Ex	Structure
28		29	
30		31	
32		33	
34		35	
36		37	
38		39	
40		41	

【 0 2 0 3 】

10

20

30

【表 5 7】

Ex	Structure	Ex	Structure
42		43	
44		45	
46		47	
48		49	
50		51	
52		53	
54		55	

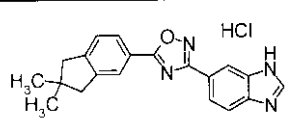
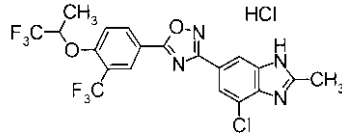
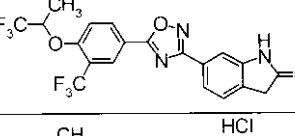
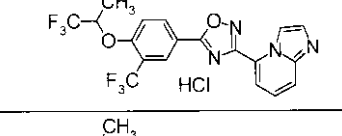
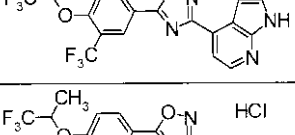
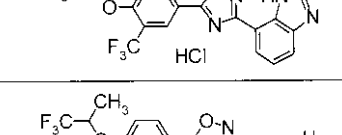
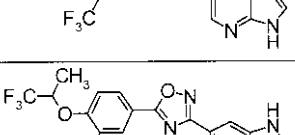
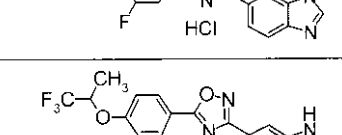
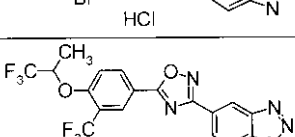
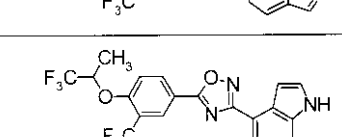
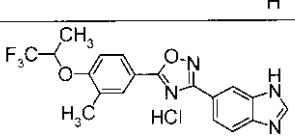
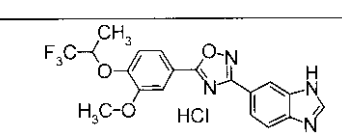
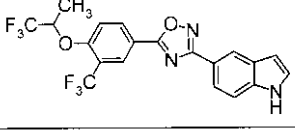
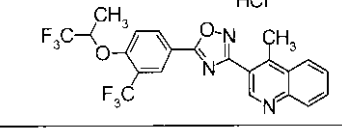
【 0 2 0 4 】

10

20

30

【表 58】

Ex	Structure	Ex	Structure
56		57	
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

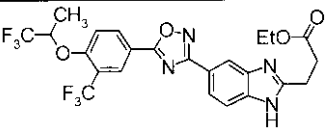
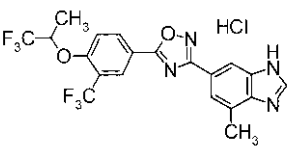
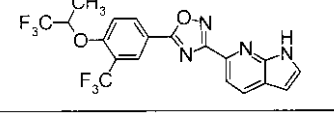
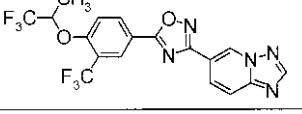
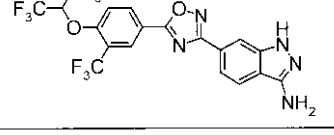
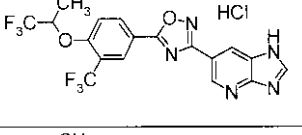
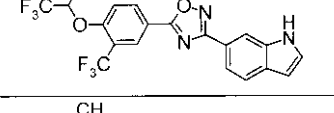
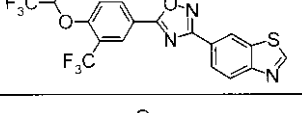
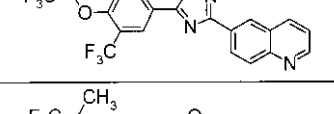
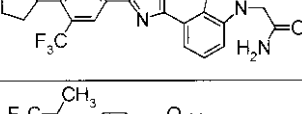
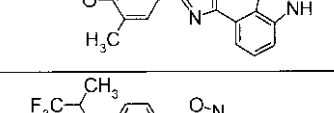
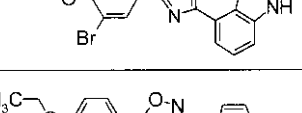
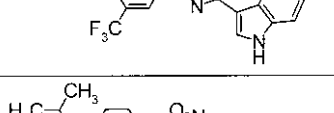
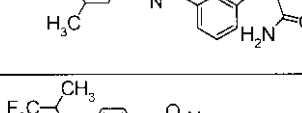
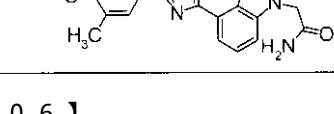
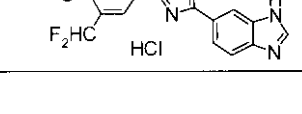
【 0 2 0 5 】

10

20

30

【表 5 9】

Ex	Structure	Ex	Structure
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	
86		87	

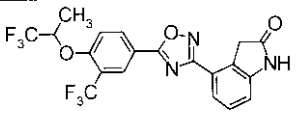
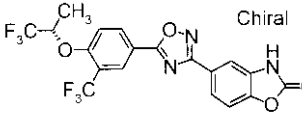
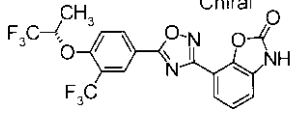
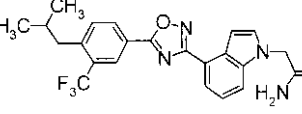
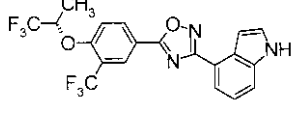
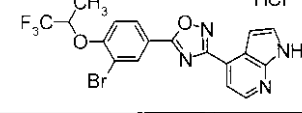
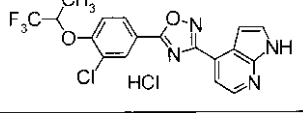
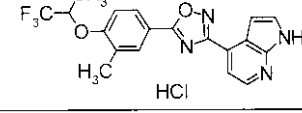
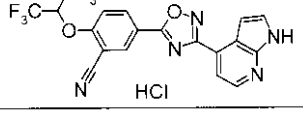
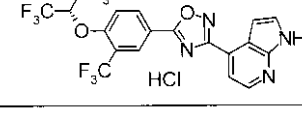
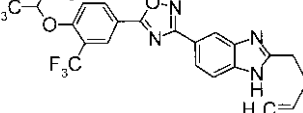
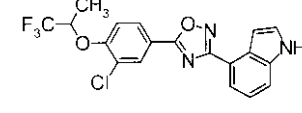
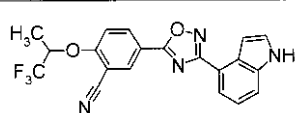
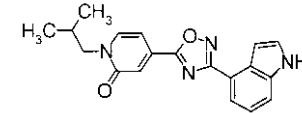
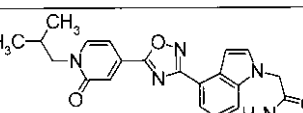
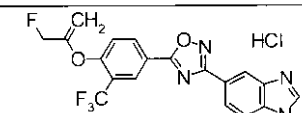
【 0 2 0 6 】

10

20

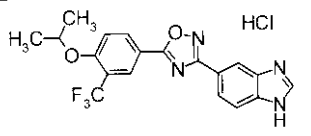
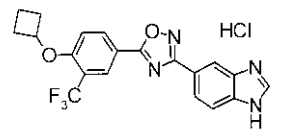
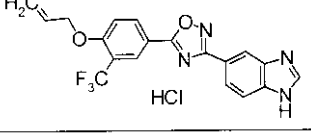
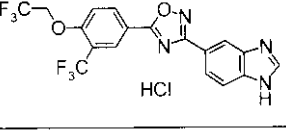
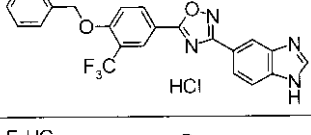
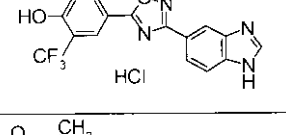
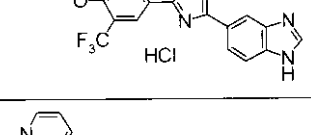
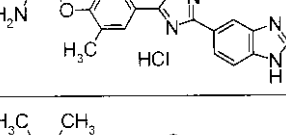
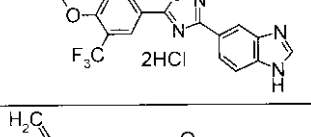
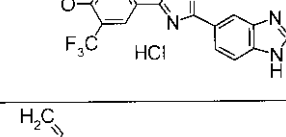
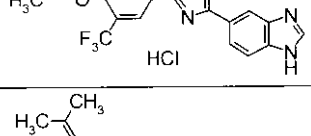
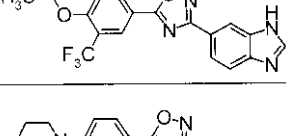
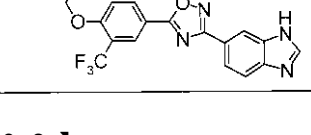
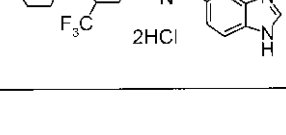
30

【表 60】

Ex	Structure	Ex	Structure
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	
100		101	
102		103	

【 0 2 0 7 】

【表 6 1】

Ex	Structure	Ex	Structure
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	
112		113	
114		115	
116		117	

【 0 2 0 8 】

10

20

30

【表 6 2】

Ex	Structure	Ex	Structure
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	

【 0 2 0 9 】

10

20

30

【表 6 3】

Ex	Structure	Ex	Structure
134		135	
136		137	
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	

【 0 2 1 0 】

10

20

30

【表 6 4】

Ex	Structure	Ex	Structure
148		149	
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

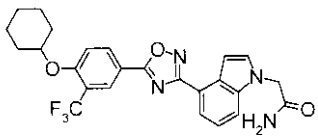
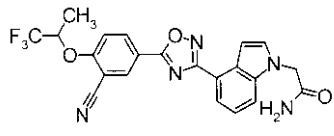
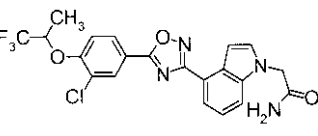
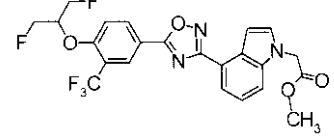
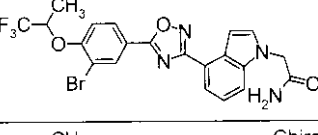
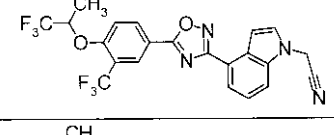
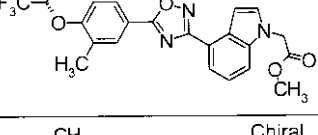
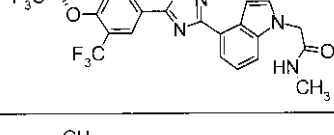
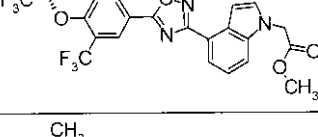
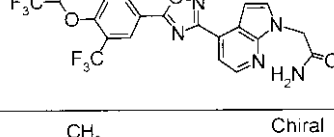
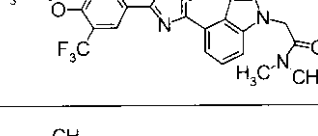
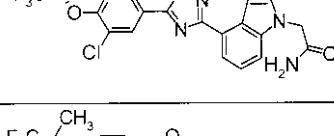
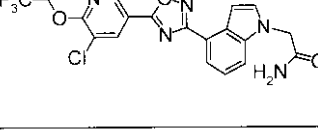
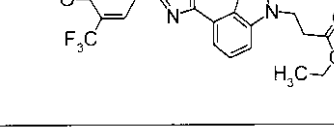
【 0 2 1 1 】

10

20

30

【表 6 5】

Ex	Structure	Ex	Structure
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	
174		175	

【 0 2 1 2 】

10

20

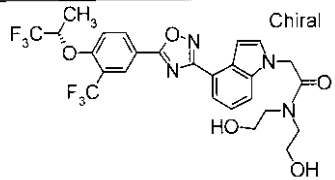
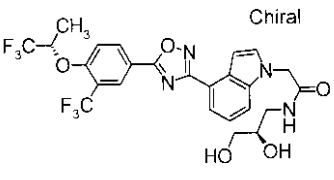
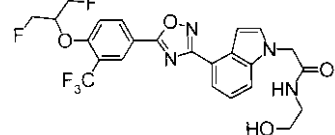
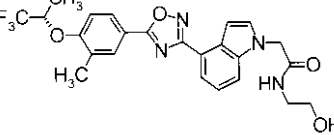
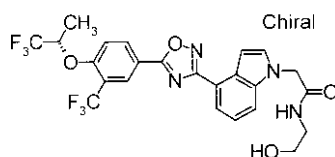
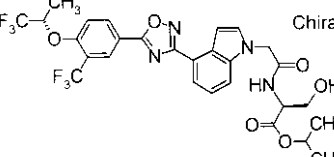
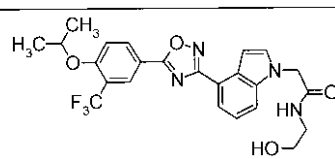
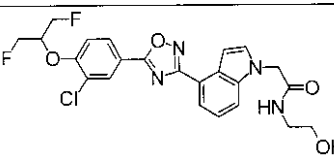
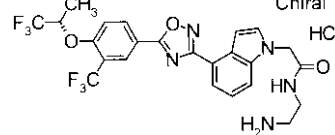
30

【表 6 6】

Ex	Structure	Ex	Structure
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	

【 0 2 1 3 】

【表 6 7】

Ex	Structure	Ex	Structure
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	
198			

以下の表に、実施例化合物のNMRデータを示す。テトラメチルシランを内部標準とし、特に記載のない場合にはDMSO-d₆を測定溶媒とする¹H-NMRにおけるシグナルのδ (ppm)を示す。Ref-Exは、参考にして製造できる実施例番号(Ex)を示す。

【 0 2 1 4 】

10

20

30

【表 6 8】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
1	1.52(3H,d), 2.65(3H,s), 5.73(1H,m), 7.60(1H,m), 7.62(1H,d), 7.82(1H,d), 8.11(1H,s), 8.40(1H,d), 8.49(1H,dd), 9.39(1H,s)	457	—
2	1.53(3H,d), 2.83(3H,s), 3.42(2H,br), 5.75(1H,m), 7.82(1H,d), 7.95(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.38-8.43(2H,m), 8.52(1H,dd)	457	—
3	1.72(6H,s), 4.92(2H,s), 7.08(1H,dd), 7.29(1H,brs), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.63(1H,brs), 7.64(1H,dm), 7.83(1H,d), 7.97(1H,dd), 8.41-8.46(2H,m)	535	—
4	0.37-0.44(2H,m), 0.58-0.64(2H,m), 1.23-1.35(1H,m), 4.17(2H,d), 7.54(1H,d), 7.92(1H,d), 8.14(1H,dd), 8.35(1H,d), 8.41-8.47(2H,m), 9.07(1H,s)	401	—
5	1.36(6H,d), 4.91(2H,s), 4.95-5.03(1H,m), 7.08(1H,dm), 7.28(1H,brs), 7.34(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.58-7.65(3H,m), 7.96(1H,dm), 8.36(1H,d), 8.45(1H,dd)	467	—
6	4.64-4.93(4H,m), 4.91(2H,s), 5.20-5.38(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.34(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.57-7.64(3H,m), 7.95(1H,d), 8.18(1H,dd), 8.28(1H,d)	469	—
7	1.50(3H,d), 2.30(3H,s), 4.91(2H,s), 5.42-5.52(1H,m), 7.09(1H,dd), 7.29(1H,brs), 7.34(1H,dd), 7.45(1H,d), 7.54(1H,d), 7.60-7.65(2H,m), 7.95(1H,dd), 8.06-8.12(2H,m)	467	—
8	1.46(6H,d), 4.70-4.76(1H,m), 4.90(2H,s), 5.27(1H,bs), 5.36(1H,bs), 7.08(1H,d), 7.28(1H,d), 7.41-7.45(3H,m), 8.10-8.13(2H,m), 8.30(1H,d)	433	—
9	1.26(6H,d, J=6.3Hz), 3.88-3.98(1H,m), 5.56(1H,d, J=7.9Hz), 7.08(1H,brs), 7.13(1H,d, J=9.6Hz), 7.29(1H,t, J=7.8Hz), 7.56(1H,t, J=2.7Hz), 7.66(1H,d, J=8.1Hz), 7.91(1H,d, J=7.6Hz), 8.18-8.21(2H,m), 11.51(1H,brs)	409, 387	—
10	1.25(6H,d), 4.39-4.47(1H,m), 4.90(2H,s), 7.07-7.12(2H,m), 7.28(1H,br), 7.33(1H,dd), 7.53(1H,d), 7.61-7.63(2H,m), 7.93(1H,d), 8.26(1H,d), 8.84(1H,d)	433	—
11/1	(CDCl ₃) 1.62(3H,d), 3.92(3H,s), 4.91(1H,m), 7.21(1H,d), 7.52(1H,d), 7.98(1H,d), 8.16(1H,dd), 8.40(1H,dd), 8.52(1H,d), 8.64(1H,s)	457	—
11/2	(CDCl ₃) 1.63(3H,d), 3.99(3H,s), 4.93(1H,m), 7.23(1H,dd), 7.93(1H,d), 8.06(1H,d), 8.16(1H,d), 8.28(1H,d), 8.41(1H,d), 8.54(1H,d)	Not found	—

【 0 2 1 5 】

10

20

30

【表 6 9】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
12	1.53(3H,d), 4.92(2H,s), 5.65-5.79(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.62(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd) [α] _D ²⁵ = +11.20(c=0.0025, CH ₃ OH)	521	—
13	1.52(3H,d), 2.36(2H,t), 3.27(2H,t), 3.37(2H,t), 3.46(2H,t), 5.64-5.78(1H,m), 6.71(1H,d), 6.86(1H,bs), 7.21(1H,dd), 7.33(1H,d), 7.41(1H,bs), 7.79(1H,d), 8.35(1H,d), 8.46(1H,dd)	515	—
14	1.52(3H,d), 2.09(3H,s), 3.77(2H,s), 5.65-5.78(1H,m), 7.23(1H,dd), 7.42(1H,d), 7.45(1H,d), 7.62(1H,d), 7.81(1H,d), 8.40(1H,d), 8.51(1H,dd), 11.32(1H,s)	485	—
15	1.52(3H,d), 2.20(3H,s), 3.50(2H,t), 4.21(2H,t), 5.68-5.77(1H,m), 7.40(1H,t), 7.78(1H,d), 7.80(1H,d), 8.29(1H,d), 8.37(1H,d), 8.48(1H,dd)	486	—
16	(CDCl ₃) 1.63(3H,d), 3.17(3H,s), 4.89-4.94(1H,m), 7.23(1H,d), 7.54(1H,dd), 7.58(1H,d), 7.63(1H,d), 8.13(1H,d), 8.23(1H,d), 8.41(1H,dd), 8.53(1H,d)	542	—
17	1.53(3H,d), 4.05(3H,s), 5.70-5.78(1H,m), 7.38(1H,d), 7.58(1H,dd), 7.81(1H,d), 7.95(1H,d), 8.12(1H,d), 8.39(1H,d), 8.41(1H,s), 8.53(1H,dd)	Not found	—
18	1.52(3H,d), 2.81(2H,t), 3.27(2H,t), 3.49(2H,br), 5.74(1H,m), 7.01(1H,s), 7.56(1H,s), 7.82(1H,d), 7.92(1H,d), 8.17(1H,d), 8.39(2H,d), 8.51(1H,dd)	514	—
19	1.53(3H,d), 4.61(2H,d), 5.14(2H,s), 5.67-5.78(1H,m), 7.11(1H,d), 7.36(1H,dd), 7.61(1H,d), 7.65-7.76(3H,m), 7.82(1H,d), 7.97(1H,d), 8.27(1H,dd), 8.41(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.73(1H,d), 9.04(1H,t)	590	—
20	1.53(3H,d), 3.05(3H,s), 4.97(2H,s), 5.66-5.78(1H,m), 7.08(1H,d), 7.33(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.65(1H,d), 7.81(1H,d), 7.96(1H,d), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd), 12.31(1H,bs)	599	—
21	1.52(3H,d), 5.65-5.78(1H,m), 7.43(1H,dd), 7.63(1H,d), 7.78(1H,d), 7.81(1H,d), 8.34(1H,d), 8.38(1H,s), 8.47(1H,dd), 10.06(1H,s), 12.57(1H,bs)	470	—
22	1.50(3H,d), 5.55(1H,m), 7.64(1H,d), 7.98(1H,d), 8.20(1H,dd), 8.35(1H,dd), 8.46-8.50(2H,m), 9.29(1H,s), 13.31(1H,brs)	419	—

【 0 2 1 6 】

10

20

30

【表 7 0】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
23	1.53(3H,d),3.14(3H,s),3.60(2H,t),3.83(2H,d),5.74(1H,m), 7.82(1H,d),7.93(1H,d),8.16(1H,d),8.38-8.44(2H,m),8.52 (1H,dd)	549	—
24	1.52(3H,d),1.84-1.89(1H,m),2.12-2.16(1H,m),3.20-3.60 (6H,m),5.72-5.76(1H,m),7.82(1H,d),7.95(1H,d),8.21(1H, dd),8.40(2H,s),8.52(1H,dd)	531	
25	1.52(3H,d),2.61(2H,t),4.49(2H,t),5.68-5.78(1H,m),6.91 (1H,bs),7.06(1H,d),7.36(1H,dd),7.37(1H,bs),7.55(1H,d), 7.78-7.83(2H,m),7.96(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd)	535	—
26	1.52(3H,d),3.30(2H,t),3.53(2H,t),5.71(1H,m),5.83(1H,brs ,6.69(1H,d),7.12(1H,t),7.29(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d) ,8.47(1H,dd)	444	—
27	1.49(3H,d),4.57(1H,d),4.62(1H,d),5.50(1H,m),7.47(1H,d) ,7.98(1H,d),8.13(1H,dd),8.20(1H,dd),8.31(1H,m),8.47 (1H,m),9.29(1H,s)	405	
28	1.52(3H,d),3.19(3H,s),5.71(1H,m),7.47(1H,d),7.61(1H,d), 7.66(1H,d),7.75(1H,s),7.79(1H,s),8.37(1H,d),8.50(1H,dd)	491	—
29	1.52(3H,d),5.69-5.82(1H,m),7.49(1H,d),7.56(1H,dd),7.83 (1H,d),7.92(1H,s),8.00(1H,d),8.38(1H,d),8.53(1H,dd)	477	—
30	1.53(3H,d),3.76(2H,t),4.32(2H,t),4.93(1H,s),5.65-5.76(1H ,m),7.07(1H,d),7.34(1H,t),7.59(1H,d),7.79(1H,d),7.81(1H ,d),7.96(1H,dd),8.42(1H,s),8.52(1H,dd)	508	
31	1.53(3H,d),3.02-3.30(4H,m),3.63-3.90(4H,m),5.37(2H,s), 5.68-5.80(1H,m),7.11(1H,d),7.33(1H,dd),7.47(1H,d),7.70 (1H,d),7.82(1H,d),7.96(1H,d),8.42(1H,d),8.52(1H,dd), 9.26(1H,bs)	568	—
32	1.52(3H,d),5.73(1H,m),7.13(1H,t),7.72(1H,d),7.81(1H,d), 8.11(1H,dd),8.14(1H,d),8.40(1H,d),8.51(1H,dd),8.82 (1H,dd)	443	1
33	1.53(3H,d),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.10(1H,d),8.22(1H,d) ,8.38(1H,dd),8.41(1H,d),8.50(1H,d),8.51(1H,dd),9.76 (1H,s)	443	1
34	1.52(3H,d),3.03(3H,s),5.73(1H,m),7.68(1H,d),7.77(1H,d), 7.79(1H,s),7.82(1H,s),8.09(1H,s),8.38(1H,d),8.51(1H,dd)	457	1

【 0 2 1 7 】

10

20

30

【表 7 1】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
35	1.52(3H,d),2.55(3H,s),5.74(1H,m),7.83(1H,d),7.98(1H,dd),8.24(1H,s),8.42(1H,d),8.46(1H,s),8.54(1H,dd),9.00(1H,d)	457	1
36	2.81(3H,d),2.37(3H,s),2.47(3H,s),5.73(1H,m),7.47(1H,dd),7.80(1H,d),8.15(1H,s),8.37(1H,d),8.38(1H,d),8.50(1H,dd)	470	1
37	1.53(3H,d),2.92(3H,s),3.46(2H,br),5.74(1H,m),7.80(1H,d),7.82(1H,d),8.14(1H,d),8.38-8.40(1H,m),8.51(1H,dd),9.37(1H,br)	457	1
38	7.78(1H,d),7.85(1H,t),7.96(1H,dd),8.34(1H,d),8.38(1H,s),8.50(1H,dd),8.56-8.62(1H,m)	349	1
39	1.53(3H,d),5.73(1H,m),7.74(1H,d),7.81(1H,d),8.06(1H,dd),8.28(1H,d),8.39(1H,d),8.49(1H,dd),8.61(1H,m),13.42(1H,brs)	443	1
40	1.57(3H,d),2.27(2H,m),3.00(2H,t),4.22(2H,t),4.85(1H,m),7.02-7.19(4H,m),8.48(1H,dd),8.62(1H,d)	480	1
41	1.53(3H,d),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.00(1H,dd),8.26(1H,dd),8.42(1H,d),8.48(1H,d),8.54(1H,dd),8.56(1H,m),9.05(1H,dd)	443	2
42	1.22(3H,t),1.52(3H,d),3.87(2H,s),4.13(2H,q),5.74(1H,m),7.50(1H,dd),7.82(1H,d),8.06(1H,s),8.21(1H,s),8.40(1H,d),8.52(1H,dd),8.72(1H,d)	529	2
43	1.53(3H,d),2.70(3H,s),5.75(1H,m),7.85(1H,d),8.07(1H,d),8.14(1H,d),8.43(1H,dd),8.45(1H,d),8.55(1H,dd),9.27(1H,d)	457	2
44	1.53(3H,d),2.72(3H,s),3.49(1H,brs),5.76(1H,m),7.74(1H,d),7.84(1H,d),8.23(1H,brs),8.25(1H,brs),8.46(1H,s),8.57(1H,dd),8.94(1H,d)	457	2
45	1.53(3H,d),2.64(3H,s),3.48(1H,brs),5.76(1H,m),7.84(1H,d),8.04(1H,dd),8.15(1H,s),8.42(1H,d),8.55(1H,dd),8.60(1H,d),8.92(1H,d)	457	2
46	1.53(3H,d),1.91(3H,s),2.64(3H,s),5.75(1H,m),7.84(1H,d),8.06(1H,d),8.38(1H,dd),8.45(1H,d),8.54(1H,d),9.20(1H,s)	470	2
47	1.21(3H,t),1.53(3H,d),3.84(2H,s),4.12(2H,q),5.73(1H,m),7.68(1H,d),7.76-7.85(2H,m),8.09(1H,s),8.40(1H,m),8.49(1H,dd),9.46(1H,s)	529	2
48	1.53(3H,d),3.62(2H,brs),5.74(1H,m),7.82(1H,d),8.02(1H,d),8.23(1H,dd),8.40(1H,d),8.49-8.54(2H,m),9.45(1H,s)	443	2

10

20

30

【 0 2 1 8 】

【表 7 2】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
49	1.52(3H,d), 2.76(3H,s), 3.40(2H,brs), 5.74(1H,m), 7.82(1H,d), 7.86(1H,d), 8.40(1H,d), 8.45(1H,s), 8.52(1H,dd), 9.37(1H,s)	457	2
50	1.43(3H,t), 1.52(3H,d), 3.90(2H,br), 4.58(2H,q), 5.73(1H,m), 7.53(1H,d), 7.81(1H,d), 7.89(1H,dd), 8.03(1H,brs), 8.38(1H,d), 8.49(1H,dd)	487	2
51	1.52(3H,d), 3.37(3H,br), 5.73(1H,m), 7.56(1H,d), 7.82(1H,d), 7.99(1H,d), 8.07(1H,m), 8.37(1H,d), 8.49(1H,dd), 8.78(2H,brs)	458	2
52	1.52(3H,d), 5.72(1H,m), 7.10(1H,d), 7.60(1H,d), 7.73(1H,dd), 7.79(1H,d), 8.35(1H,d), 8.47(1H,dd), 10.89(2H,br)	481	2
53	1.53(3H,d), 5.60(1H,m), 7.69(1H,d), 8.01(1H,d), 8.23-8.17(2H,m), 8.29(1H,d), 8.48(1H,m), 9.39(1H,s)	409	2
54	1.56(3H,d), 5.74(1H,m), 7.80(1H,d), 8.03(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.49(1H,m), 8.53(1H,dd), 8.64(1H,d), 9.46(1H,s)	400	2
55	1.58(3H,d), 5.71(1H,m), 7.85-7.71(2H,m), 7.96(1H,dd), 8.27-8.42(2H,m), 8.47-8.51(2H,m), 10.39(1H,s), 12.78(1H,d)	403	2
56	1.15(6H,s), 2.81(2H,s), 2.83(2H,s), 7.48(1H,d), 7.98-8.04(3H,m), 8.21(1H,dd), 8.48(1H,m), 9.43(1H,s)	331	2
57	1.52(3H,d), 2.74(3H,s), 5.67-5.82(1H,m), 7.81(1H,d), 8.08(1H,d), 8.26(1H,d), 8.38(1H,d), 8.50(1H,dd)	491	2
58	1.52(3H,d), 3.60(2H,s), 5.73(1H,m), 7.43(1H,d), 7.50(1H,m), 7.72(1H,dd), 7.80(1H,d), 8.36(1H,m), 8.48(1H,dd), 10.59(1H,s)	480	2
59	1.53(3H,d), 5.73-5.83(1H,m), 7.87(1H,d), 8.05(1H,dd), 8.26(1H,d), 8.39(1H,d), 8.40(1H,d), 8.47(1H,d), 8.59(1H,dd), 9.00(1H,d)	443	2
60	1.53(3H,d), 5.75(1H,m), 7.05(1H,dd), 7.76(1H,dd), 7.83(1H,d), 7.86(1H,d), 8.42(1H,d), 8.47(1H,d), 8.54(1H,dd), 12.20(1H,br)	443	2
61	1.54(3H,d), 5.70-5.82(1H,m), 7.74(1H,dd), 7.86(1H,d), 8.11(1H,d), 8.29(1H,d), 8.56(1H,d), 8.66(1H,dd), 9.53(1H,s)	443	2
62	1.52(3H,d), 5.67-5.77(1H,m), 6.65(1H,dd), 7.64(1H,dd), 7.82(1H,d), 8.40(1H,d), 8.50(1H,dd), 8.68(1H,d), 8.95(1H,d), 12.10(1H,s)	443	2
63	1.53(3H,d), 5.54(1H,m), 7.70(1H,t), 8.02(1H,d), 8.08(1H,dm), 8.11(1H,dd), 8.21(1H,dd), 8.48(1H,m), 9.45(1H,s)	393	2

【 0 2 1 9 】

10

20

30

【表 7 3】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
64	1.53(3H,d), 5.60(1H,m), 7.65(1H,d), 7.99(1H,d), 8.20(1H,dd), 8.24(1H,dd), 8.42(1H,m), 8.48(1H,m), 9.35(1H,s)	453, 455	2
65	1.53(3H,d), 5.74(1H,m), 7.82(1H,t), 7.83(1H,dd), 7.98(1H,d), 8.22(1H,s), 8.31(1H,s), 8.40(1H,d), 8.52(1H,dd), 13.42(1H,s)	443	2
66	1.53(3H,d), 5.73(1H,m), 7.81(1H,d), 8.10(1H,d), 8.15(1H,dd), 8.39(1H,d), 8.51(1H,dd), 8.66(1H,s), 16.07(1H,brs)	466	2
67	1.53(3H,d), 5.72(1H,m), 7.10(1H,d), 7.31(1H,t), 7.59(1H,d), 7.68(1H,d), 7.80(1H,d), 7.95(1H,d), 8.41(1H,d), 8.51(1H,dd), 11.5(1H,brs)	464	2
68	1.50(3H,d), 2.29(3H,s), 5.48(1H,m), 7.45(1H,d), 8.09-8.01(3H,m), 8.24(1H,dd), 8.49(1H,m), 9.61(1H,s)	389	2
69	1.48(3H,d), 3.96(3H,s), 5.35(1H,m), 7.45(1H,d), 7.76(1H,d), 7.83(1H,dd), 8.03(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.50(1H,m), 9.53(1H,s)	405	2
70	1.53(3H,d), 5.70(1H,m), 6.62(1H,s), 7.48(1H,t), 7.57(1H,d), 7.80(1H,d), 7.83(1H,dd), 8.36-8.39(2H,m), 8.49(1H,dd), 11.47(1H,s)	464	2
71	(CDCl ₃) 1.65(3H,d), 3.39(3H,s), 4.92-5.02(1H,m), 7.28(1H,d), 7.72(0.25H,t), 7.78(0.25H,t), 7.98(0.75H,t), 8.12(0.75H,t), 8.44(1H,d), 8.46(1H,d), 8.52(1H,s), 8.91(1H,d), 9.79(1H,s)	468	2
72	1.17(3H,t), 1.52(3H,d), 2.91(2H,t), 3.09-3.18(2H,m), 4.07(2H,q), 5.72(1H,m), 7.59-7.72(1H,m), 7.80(1H,d), 7.90(1H,dd), 8.13-8.28(1H,m), 8.38(1H,d), 8.50(1H,d), 12.58(1H,s)	543	2
73	1.52(3H,d), 2.72(3H,s), 5.70-5.78(1H,m), 7.82(1H,d), 8.05(1H,s), 8.32(1H,s), 8.38(1H,d), 8.50(1H,dd), 9.61(1H,s)	457	2
74	1.53(3H,d), 5.68-5.80(1H,m), 6.60(1H,d), 7.72(1H,d), 7.81(1H,d), 7.93(1H,d), 8.18(1H,d), 8.40(1H,d), 8.51(1H,dd), 12.10(1H,s)	465	2
75	1.51(3H,d), 5.73(1H,m), 7.82(1H,d), 8.08(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.68(1H,s), 9.64(1H,m)	442	2
76	1.53(3H,d), 5.51(2H,brs), 5.72(1H,m), 7.62(1H,dd), 7.80(1H,d), 7.89(1H,d), 8.01(1H,s), 8.39(1H,d), 8.50(1H,dd), 11.73(1H,brs)	480	2
77	1.53(3H,d), 5.67-5.76(1H,m), 7.82(1H,d), 8.41(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.69(1H,d), 8.85(1H,s), 9.14(1H,d)	466	2

10

20

30

【 0 2 2 0 】

【表 7 4】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
78	1.51(3H,d), 5.69(1H,m), 6.55(1H,d), 7.56(1H,d), 7.72-7.75 (2H,m), 7.80(1H,d), 8.20(1H,s), 8.38(1H,d), 8.49(1H,dd), 11.47(1H,s)	464	2
79	1.53(3H,d), 5.73(1H,m), 7.81(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.28(1H,d), 8.39(1H,d), 8.49(1H,dd), 8.98(1H,m), 9.57(1H,s)	460	2
80	1.53(3H,d), 5.70-5.79(1H,m), 7.84(1H,d), 7.91(1H,dd), 8.39 (1H,d), 8.41(1H,d), 8.51(1H,dd), 8.55(1H,dd), 8.99(1H,d), 9.01(1H,s), 9.20(1H,dd)	454	2
81	1.64-1.79(4H,m), 1.84-1.96(2H,m), 2.04-2.14(2H,m), 4.92 (2H,s), 7.09(1H,d), 7.28(1H,brs), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.62(1H,brs), 7.65(1H,d), 7.94-7.99(2H,m), 8.40(1H,d), 8.45(1H,dd)	477	2
82	1.50(3H,d,J=6.3Hz), 2.30(3H,s), 5.43-5.49(1H,m), 7.08-7.09(1H,m), 7.27-7.31(1H,m), 7.43-7.45(1H,m), 7.56-7.57 (1H,m), 7.65-7.67(1H,m), 7.91-7.93(1H,m), 8.06-8.09(2H,m), 11.52(1H,s)	388	2
83	1.51(3H,d,J=6.3Hz), 5.55-5.61(1H,m), 7.08-7.09(1H,m), 7.28-7.31(1H,m), 7.57-7.68(3H,m), 7.92-7.94(1H,m), 8.22-8.25(1H,m), 8.42-8.43(1H,m), 11.54(1H,s)	453	2
84	1.52(3H,d,J=4.7Hz), 5.68-5.75(1H,m), 7.21-7.28(2H,m), 7.52-7.54(1H,m), 7.79-7.81(1H,m), 8.08-8.49(4H,m), 11.93(1H,s)	442	2
85	1.40(3H,t,J=6.8Hz), 2.28(3H,s), 4.18(2H,q,J=6.8Hz), 4.09 (2H,s), 7.08-7.35(4H,m), 7.53-7.63(3H,m), 7.93-8.07(3H,m)	399	2
86	1.34(6H,m,J=2.1Hz), 2.25(3H,s), 4.75-4.81(1H,m), 4.91 (2H,s), 7.092-7.093(1H,m), 7.21-7.35(3H,m), 7.53-7.63 (3H,m), 7.93-8.05(3H,m)	391	2
87	1.52(3H,d), 5.60-5.72(1H,m), 7.19(1H,t), 7.71(1H,d), 8.03 (1H,dd), 8.24(1H,dd), 8.33-8.36(1H,m), 8.41(1H,dd), 8.50-8.52(1H,m), 9.49(1H,s)	425	2
88	1.52(3H,d), 3.79(2H,s), 5.67-5.78(1H,m), 7.05(1H,d), 7.42 (1H,t), 7.72(1H,dm), 7.80(1H,d), 8.37-8.40(1H,m), 8.50(1H,dd), 10.65(1H,s)	456	2
89	1.52(3H,d), 5.67-5.78(1H,m), 7.46(1H,d), 7.69(1H,d), 7.80 (1H,d), 7.84(1H,dd), 8.36(1H,d), 8.48(1H,dd)	482	2

10

20

30

【 0 2 2 1 】

【表 7 5】

Ex	Data	MS	Ref-Ex
90	1.52(3H,d), 5.68-5.78(1H,m), 7.31-7.38(2H,m), 7.79(1H,dd), 7.81(1H,d), 8.39(1H,d), 8.51(1H,dd), 12.00(1H,brs)	482	2
91	0.94(6H,d), 1.96-2.06(1H,m), 2.76(2H,d), 4.92(2H,s), 7.10(1H,dd), 7.29(1H,brs), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.63(1H,brs), 7.65(1H,dm), 7.81(1H,d), 7.97(1H,dd), 8.41-8.46(2H,m)	465	2
92	1.53(3H,d), 5.64-5.79(1H,m), 7.09(1H,d), 7.30(1H,dd), 7.58(1H,d), 7.68(1H,d), 7.81(1H,d), 7.94(1H,d), 8.41(1H,d), 8.52(1H,dd), 11.53(1H,bs)	442	2
93	1.53(3H,d), 5.57-5.63(1H,m), 7.04(1H,dd), 7.65(1H,d), 7.73(1H,dd), 7.83(1H,d), 8.26(1H,dd), 8.45-8.46(2H,m), 12.14(1H,s)	453	2
94	1.53(3H,d), 5.57-5.63(1H,m), 7.03(1H,dd), 7.70(1H,d), 7.74(1H,dd), 7.83(1H,d), 8.23(1H,d), 8.32(1H,d), 8.46(1H,d), 12.12(1H,s)	409	2
95	1.50(3H,d), 2.30(3H,s), 5.45-5.51(1H,m), 7.03(1H,dd), 7.46(1H,d), 7.73(1H,dd), 7.82(1H,d), 8.09-8.11(2H,dd), 8.45(1H,d), 12.12(1H,s)	389	2
96	1.56(3H,d), 5.71-5.78(1H,m), 7.06(1H,dd), 7.75(1H,dd), 7.80(1H,d), 7.83(1H,d), 8.47(1H,d), 8.56(1H,dd), 8.69(1H,d), 12.16(1H,s)	398	2
97	1.53(3H,d), 5.71-5.77(1H,m), 7.04(1H,dd), 7.75(1H,dd), 7.83(1H,d), 7.86(1H,d), 8.43(1H,d), 8.47(1H,d), 8.54(1H,dd), 12.19(1H,s)	Not found	2
98	1.52(3H,d), 2.58(2H,dd), 2.97(2H,dd), 5.00(1H,d), 5.11(1H,d), 5.67-5.78(1H,m), 5.83-5.98(1H,m), 7.61(1H,d), 7.70(1H,d), 7.80(1H,d), 7.90(1H,t), 8.19(1H,d), 8.38(1H,s), 8.50(1H,dd), 12.55(1H,d)	497	2
99	1.57(3H,d), 5.58(1H,m), 7.08(1H,m), 7.29(1H,t), 7.58(1H,m), 7.65-7.72(2H,m), 7.93(1H,d), 8.20(1H,dd), 8.29(1H,d)	408	2
100	1.56(3H,d), 5.72(1H,m), 7.10(1H,m), 7.30(1H,t), 7.58(1H,m), 7.67(1H,d), 7.78(1H,d), 7.93(1H,d), 8.53(1H,dd), 8.64(1H,d)	421	2
101	0.90(6H,d), 2.12(1H,m), 3.82(2H,d), 6.89(1H,dd), 7.07(1H,m), 7.18(1H,d), 7.31(1H,dd), 7.59(1H,dd), 7.67-7.70(1H,m), 7.91(1H,dd), 7.96(1H,d), 11.56(1H,s)	335	2

10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 7 6】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
102	0.90(6H,d), 2.09-2.15(1H,m), 3.82(2H,d), 4.91(2H,s), 6.90(1H,dd), 7.08(1H,d), 7.19(1H,d), 7.29(1H,br), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.62(1H,br), 7.65(1H,d), 7.95(2H,dd)	414	2
103	4.82(1H,d), 5.08(2H,d), 5.22(1H,t), 7.64(1H,d), 7.99(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.46-8.50(2H,m), 8.53(1H,dd), 9.33(1H,s)	405	4
104	1.35(6H,d), 4.98(1H,m), 7.60(1H,d), 7.99(1H,d), 8.20(1H,dd), 8.34(1H,d), 8.43(1H,dd), 8.48(1H,d), 9.32(1H,s)	389	4
105	1.70(1H,m), 1.87(1H,m), 2.04-2.16(2H,m), 2.45-2.59(2H,m), 5.03(1H,m), 7.40(1H,d), 7.94(1H,d), 8.16(1H,dd), 8.35(1H,d), 8.42(1H,dd), 8.45(1H,d), 9.16(1H,s)	401	4
106	4.87-4.92(2H,m), 5.34(1H,dd), 5.46(1H,dd), 6.02-6.12(1H,m), 7.57(1H,d), 7.99(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.36(1H,d), 8.44-8.49(2H,m), 9.48(1H,s)	387	4
107	5.16(2H,q), 7.69(1H,d), 8.01(1H,d), 8.23(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.50(1H,d), 8.54(1H,dd), 9.49(1H,s)	429	4
108	5.45(2H,s), 7.36-7.51(5H,m), 7.66(1H,d), 8.00(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.37(1H,d), 8.47(1H,d), 8.49(1H,d), 9.42(1H,s)	437	4
109	7.32(1H,d), 7.96(1H,d), 8.17(1H,dd), 8.27-8.33(2H,m), 8.45(1H,d), 11.90(1H,s)	347	4
110	4.68(2H,dt), 6.64(1H,tt), 7.65(1H,d), 8.01(1H,d), 8.23(1H,dd), 8.38(1H,d), 8.47-8.52(2H,m), 9.45(1H,s)	411	4
111	1.39(3H,d), 4.29(1H,q), 7.94(1H,d), 8.15(1H,dd), 8.43-8.47(3H,m), 8.51-8.55(1H,m), 8.58-8.62(1H,m), 9.09(1H,brs), 9.71(1H,s)	418	4
112	7.32(1H,d), 7.61(1H,dd), 7.79(1H,ddd), 8.04(1H,d), 8.26(1H,dd), 8.47(1H,dd), 8.52(2H,brs), 8.58(1H,dd), 8.61(1H,d), 9.54(1H,s)	424	4
113	0.96(3H,t), 1.32(3H,d), 1.67-1.76(2H,m), 4.75-4.85(1H,m), 7.59(1H,d), 7.99(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.34(1H,d), 8.43(1H,dd), 8.49(1H,m), 9.38(1H,s)	403	4
114	1.81(3H,s), 4.80(2H,s), 5.04(1H,s), 5.13(1H,s), 7.56(1H,d), 7.97(1H,d), 8.19(1H,dd), 8.37(1H,d), 8.44-8.48(2H,m), 9.27(1H,s)	401	4
115	1.46(3H,t), 5.23-5.26(1H,m), 5.33-5.40(2H,m), 5.95(1H,dq), 7.56(1H,d), 7.98(1H,d), 8.19(1H,dd), 8.35(1H,d), 8.42(1H,dd), 8.47(1H,s), 9.29(1H,s)	401	4

10

20

30

【 0 2 2 3 】

【表 7 7】

Ex	Data	MS	Ref-Ex
116	1.76(3H,s), 1.77(3H,s), 4.89(2H,d), 5.48-5.49(1H,m), 7.57(1H,d), 8.01(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.34(1H,d), 8.45(1H,dd), 8.45(1H,d), 9.44(1H,s)	415	4
117	3.02-4.13(8H,m), 7.73(1H,d), 8.00(1H,d), 8.22(1H,dd), 8.39(1H,d), 8.44(1H,dd), 8.49(1H,m), 9.38(1H,s)	414	4
118	1.00(3H,t), 1.35(3H,d), 1.59-1.78(2H,m), 3.72-3.85(1H,m), 7.96(1H,d), 8.02(1H,d), 8.23(1H,d), 8.36(1H,d), 8.38(1H,s), 8.51(1H,s), 9.48(1H,s)	419	4
119	1.53(3H,d), 5.70-5.80(1H,m), 7.83(1H,d), 8.03(1H,d), 8.25(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49-8.54(2H,m), 9.50(1H,s). $[\alpha]_{25}^D = +10.2 (c=0.20, \text{MeOH})$	443	4
120	1.53(3H,d), 5.70-5.79(1H,m), 7.82(1H,d), 8.00(1H,d), 8.26(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49-8.54(2H,m), 9.35(1H,s). $[\alpha]_{23}^D = -9.61 (c=0.21, \text{MeOH})$	443	4
121	7.18(1H,d), 7.23-7.27(2H,m), 7.35(1H,t), 7.51-7.58(2H,m), 7.98(1H,d), 8.18(1H,dd), 8.42-8.53(3H,m), 9.26(1H,s)	423	4
122	4.98(2H,t), 6.59(1H,tt), 7.71(1H,d), 8.00(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.40(1H,d), 8.49(1H,d), 8.52(1H,d), 9.33(1H,s)	461	4
123	4.65-4.95(4H,m), 5.30-5.52(1H,m), 7.75(1H,d), 8.02(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.38(1H,d), 8.47(1H,dd), 8.51(1H,s), 9.48(1H,s)	425	4
124	1.59(3H,d), 5.04(1H,d), 5.10(1H,d), 5.84(1H,q), 6.51(1H,dd), 7.23(1H,d), 8.00(1H,d), 8.21(1H,dd), 8.42-8.50(3H,m), 9.35(1H,s)	413	5
125	1.06-1.96(10H,m), 4.77-4.85(1H,m), 7.07-7.10(1H,m), 7.30(1H,t, J=7.7Hz), 7.56-7.62(2H,m), 7.67(1H,d, J=8.0Hz), 7.93(1H,d, J=7.4Hz), 8.35(1H,d, J=2.1Hz), 8.42(1H,dd, J=2.1, 8.8Hz), 11.53(1H,brs)	466, 450, 428	5
126	4.91(2H,s), 7.09(1H,dd), 7.19(1H,d), 7.22-7.27(2H,m), 7.28(1H,brs), 7.32-7.38(2H,m), 7.51-7.57(3H,m), 7.61(1H,brs), 7.64(1H,dm), 7.96(1H,dd), 8.45(1H,dd), 8.51(1H,d)	501	5
127	1.53(3H,d), 4.92(2H,s), 5.65-5.79(1H,m), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.62(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.42(1H,d), 8.52(1H,dd)	521	5
128	4.91(2H,s), 5.08(2H,q), 7.09(1H,d), 7.28(1H,bs), 7.35(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.57(1H,d), 7.61(1H,bs), 7.64(1H,d), 7.95(1H,d), 8.24(1H,dd), 8.31(1H,d)	473	5

10

20

30

【 0 2 2 4 】

【表 7 8】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
129	1.53(3H,d), 5.71-5.77(1H,m), 7.03(1H,dd), 7.74(1H,dd), 7.82-7.86(2H,m), 8.43(1H,d), 8.46(1H,d), 8.55(1H,dd), 12.15(1H,s)	Not found	5
130	5.13-5.20(2H,dd), 7.04(1H,dd), 7.70(1H,d), 7.75(1H,dd), 7.85(1H,d), 8.43(1H,d), 8.46(1H,d), 8.57(1H,dd), 12.15(1H, s)	429	5
131	4.69(2H,ddd), 6.33-6.62(1H,m), 7.04(1H,dd), 7.66(1H,d), 7.75(1H,dd), 7.85(1H,d), 8.41(1H,d), 8.46(1H,dd), 8.53(1H, dd), 12.14(1H,s)	409	5
132	7.03(1H,dd), 7.20(1H,d), 7.24-7.27(2H,m), 7.34-7.38(1H, m), 7.52-7.57(2H,m), 7.75(1H,dd), 7.84(1H,d), 8.45(1H,d), 8.47(1H,dd), 8.52(1H,d), 12.14(1H,s)	421	5
133	4.92(2H,s), 5.28(2H,dd), 7.11(1H,d), 7.29(1H,br), 7.35(1H, dd), 7.55(1H,d), 7.63-7.68(3H,m), 7.96(1H,d), 8.56(1H,dd), 8.66(1H,d)	440	5
134	1.64-2.16(6H,m), 4.91(2H,s), 5.26(1H,br), 5.90(1H,d), 6.04- 6.08(1H,m), 7.08(1H,d), 7.28(1H,br), 7.34(1H,dd), 7.55(1H, d), 7.62-7.68(3H,m), 7.96(1H,d), 8.36(1H,d), 8.44(1H,dd)	481	5
135	4.91(2H,s), 5.07(2H,q), 7.09(1H,dd), 7.28(1H,bs), 7.34(1H, dd), 7.52(1H,d), 7.55(1H,d), 7.62-7.65(2H,m), 7.96(1H,dd), 8.27(1H,dd), 8.44(1H,d)	495	5
136	1.57(3H,d,J=6.5Hz), 6.01-6.10(1H,m), 7.09(1H,d,J=2.7Hz), 7.30(1H,t,J=7.8Hz), 7.58(1H,brs), 7.68(1H,d,J=8.1Hz), 7.93(1H,d,J=6.6Hz), 8.71(1H,d,J=2.0Hz), 9.00(1H,d, J=2.0Hz), 11.55(1H,brs)	411, 409	5
137	4.92(2H,s), 5.24(2H,q), 7.10(1H,dm), 7.29(1H,brs), 7.35(1H, dd), 7.55(1H,d), 7.62(1H,brs), 7.65(1H,dm), 7.96(1H,dm), 8.75(1H,d), 9.02(1H,d)	474	6
138	4.82(2H,ddd), 4.92(2H,s), 6.50(1H,m), 7.10(1H,dd), 7.29 (1H,br), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.63-7.65(2H,m), 7.96 (1H,dd), 8.71(1H,d), 9.01(1H,d)	456	5
139	5.15(2H,q,J=8.6Hz), 7.09(1H,brs), 7.30(1H,d,J=7.7Hz), 7.58(1H,brs), 7.66-7.69(2H,m), 7.94(1H,d,J=6.7Hz), 8.41 (1H,brs), 8.54(1H,d,J=8.7Hz), 11.54(1H,brs)	450, 428, 426	6

【 0 2 2 5 】

10

20

30

【表 7 9】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
140	4.67(2H,dt,J=3.4,14.5Hz),6.47(1H,tt,J=3.3,54.0Hz),7.09(1H,d,J=2.8Hz),7.30(1H,t,J=7.8Hz),7.58(1H,brs),7.57-7.69(2H,m),7.94(1H,d,J=7.4Hz),8.39(1H,d,J=2.0Hz),8.50(1H,dd,J=2.0,8.7Hz),11.54(1H,brs)	432, 410	6
141	4.67-4.94(4H,m),5.32-5.49(1H,m),7.09(1H,brs),7.30(1H,t,J=7.7Hz),7.58(1H,brs),7.68(1H,d,J=8.2Hz),7.74(1H,d,J=8.9Hz),7.94(1H,d,J=7.3Hz),8.39(1H,s),8.47(1H,d,J=8.8Hz),11.54(1H,brs)	446, 424	6
142	4.47-4.93(4H,m),5.36-5.49(1H,m),7.03(1H,dd),7.74-7.77(2H,m),7.85(1H,d),8.40(1H,d),8.46(1H,d),8.50(1H,dd),12.13(1H,s)	423	6
143	4.72-4.84(2H,m),4.85-4.96(2H,m),4.92(2H,s),5.75-5.97(1H,m),7.10(1H,d),7.29(1H,bs),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.61-7.67(2H,m),7.96(1H,d),8.69(1H,d),8.98(1H,d)	470	7
144	1.94-2.00(4H,m),3.45-3.54(4H,m),7.17(1H,d),7.94(1H,d),8.15(2H,dd),8.32(1H,d),8.44(1H,brs),9.18(1H,s)	400	7
145	1.53(3H,d),2.15(3H,s),3.07(2H,t),3.43(2H,t),5.74(1H,m),7.82(1H,d),7.96(1H,d),8.19(1H,d),8.39-8.44(2H,m),8.52(1H,dd)	517	7
146	2.32(3H,s),4.91(2H,s),4.96(2H,q),7.09(1H,dd),7.29(1H,brs),7.32-7.37(2H,m),7.54(1H,d),7.60-7.65(2H,m),7.95(1H,dd),8.09-8.13(2H,m)	453	7
147	1.50(3H,d),2.30(3H,s),4.91(2H,s),5.42-5.52(1H,m),7.10(1H,dd),7.29(1H,brs),7.34(1H,dd),7.45(1H,d),7.54(1H,d),7.60-7.65(2H,m),7.95(1H,dd),8.06-8.11(2H,m)	467	7
148	2.23-2.30(2H,m),3.24(2H,t),3.62-3.67(2H,m),4.91(2H,s),5.80-5.93(2H,m),7.09(1H,dd),7.29(1H,brs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.60-7.66(2H,m),7.69(1H,d),7.96(1H,dd),8.38-8.43(2H,m)	490	7
149	1.51(3H,d),2.30(3H,s),5.38-5.52(1H,m),7.09(1H,d),7.29(1H,dd),7.44(1H,d),7.56(1H,d),7.66(1H,d),7.92(1H,d),8.05-8.11(2H,m),11.49(1H,bs)	410	11
150	1.40(6H,d),4.91(2H,s),5.43-5.50(1H,m),7.10(1H,d),7.28(1H,bs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.61(1H,bs),7.64(1H,d),7.95(1H,d),8.60(1H,d),8.98(1H,d)	434	8

【 0 2 2 6 】

10

20

30

【表 80】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
151	1.52(3H,d),3.89(3H,s),5.72(1H,m),7.06(1H,d),7.36(1H,dd),7.56(1H,d),7.74(1H,d),7.80(1H,d),7.97(1H,d),8.40(1H,d),8.51(1H,dd)	456	11
152	1.51(3H,d),2.77(3H,s),3.27(2H,t),3.39(2H,t),5.67-5.75(1H,m),6.70(1H,d),7.23(1H,t),7.35(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H,dd)	458	11
153	1.53(3H,d),3.70(3H,s),5.28(2H,s),5.67-5.78(1H,m),7.13(1H,d),7.35(1H,dd),7.58(1H,d),7.72(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.41(1H,d),8.52(1H,dd)	514	11
154	1.24(3H,t),1.53(3H,d),4.20(2H,q),5.35(2H,s),5.73(1H,m),7.76-7.83(2H,m),8.02(1H,dd),8.37(1H,s),8.38-8.42(2H,m),8.51(1H,m)	529	11
155	1.54(3H,d),5.31(2H,s),5.70-5.81(1H,m),7.61(1H,bs),7.78(1H,dd),7.85(1H,d),8.04(1H,bs),8.12(1H,d),8.30(1H,d),8.53(1H,d),8.65(1H,dd),9.58(1H,s)	522	12
156	1.52(3H,d),5.19(2H,s),5.65-5.72(1H,m),6.96(1H,bs),7.36-7.43(2H,m),7.70(1H,d),7.81(1H,d),7.93(1H,d),8.30(1H,s),8.39(1H,d),8.50(1H,dd)	522	11
157	4.92(2H,s),5.21-5.19(2H,m),7.09(1H,d,J=3.1Hz),7.29(1H,bs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.1Hz),7.63-7.70(3H,m),7.97(1H,d,J=6.6Hz),8.42(1H,d,J=2.0Hz),8.55(1H,dd,J=2.0,8.8Hz)	507, 485	12
158	4.66-4.92(4H,m),4.32(2H,s),5.32-5.48(1H,m),7.09(1H,d,J=3.1Hz),7.29(1H,bs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.54-7.56(1H,m),7.62(1H,bs),7.64(1H,d,J=8.4Hz),7.74(1H,d,J=9.1Hz),7.97(1H,d,J=7.4Hz),8.39(1H,d,J=2.1Hz),8.48(1H,dd,J=2.1,8.8Hz)	503, 481	12
159	1.26(6H,d,J=6.3Hz),3.87-3.99(1H,m),4.91(2H,s),5.56(1H,d,J=7.8Hz),7.08(1H,d,J=3.0Hz),7.13(1H,d,J=9.4Hz),7.28(1H,bs),7.33(1H,t,J=7.8Hz),7.53(1H,d,J=3.0Hz),7.59-7.64(2H,m),7.93(1H,d,J=7.4Hz),8.18-8.21(2H,m)	466, 444	12
160	4.67(2H,dt,J=3.3,14.5Hz),4.92(2H,s),6.47(1H,tt,J=3.3,54.0Hz),7.09(1H,d,J=3.0Hz),7.29(1H,bs),7.35(1H,d,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.1Hz),7.62-7.66(3H,m),7.99(1H,d,J=6.9Hz),8.39(1H,d,J=1.9Hz),8.51(1H,dd,J=1.9,8.8Hz)	489, 467	12

【 0 2 2 7 】

10

20

30

【表 8 1】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
161	1.50(3H,d,J=6.2Hz),2.30(3H,s),4.91(2H,s),5.43-5.49(1H,m),7.09-8.09(10H,m)	445	12
162	1.32-1.96(10H,m),4.77-4.85(1H,m),4.91(2H,s),7.08(1H,d,J=3.1Hz),7.28(1H,brs),7.34(1H,t,J=7.8Hz),7.55(1H,d,J=3.0Hz),7.58-7.65(3H,m),7.96(1H,d,J=6.7Hz),8.35(1H,d,J=2.1Hz),8.42(1H,dd,J=2.2,8.8Hz)	507, 483	12
163	1.56(3H,d,J=6.3Hz),4.91(2H,s),5.69-5.70(1H,m),7.10-7.11(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.55-7.65(3H,m),7.77-7.79(1H,m),7.94-7.96(1H,m),8.51-8.54(1H,m),8.642-8.647(1H,m)	456	12
164	1.53(3H,d,J=6.3Hz),4.91(2H,s),5.56-5.62(1H,m),7.08-7.10(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.54-7.69(4H,m),7.94-7.96(1H,m),8.19-8.22(1H,m),8.29-8.30(1H,m)	465	12
165	3.70(3H,s),4.63-4.95(4H,m),5.28(2H,s),5.30-5.49(1H,m),7.12(1H,d),7.35(1H,dd),7.58(1H,d),7.69-7.78(2H,m),7.97(1H,d),8.40(1H,d),8.48(1H,dd)	518	12
166	1.53(1H,d,J=6.3Hz),4.91(1H,s),5.55-5.62(1H,m),7.08-7.10(1H,m),7.29-7.36(2H,m),7.54-7.65(4H,m),7.94-7.96(1H,m),8.23-8.25(1H,m),8.42-8.43(1H,m)	509	12
167	1.53(3H,d),5.67(2H,s),5.70-5.77(1H,m),7.20(1H,d),7.48(1H,dd),7.69(1H,d),7.82(1H,d),7.90(1H,d),8.05(1H,d),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	479	12
168	1.50(3H,d),2.30(3H,s),3.69(3H,s),5.27(2H,s),5.42-5.53(1H,m),7.13(1H,d),7.35(1H,dd),7.45(1H,d),7.57(1H,d),7.70(1H,d),7.95(1H,d),8.06-8.11(2H,m)	482	12
169	1.53(3H,d),2.63(3H,d),4.93(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.10(1H,dd),7.35(1H,dd),7.56(1H,d),7.65(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,dd),8.09-8.20(1H,m),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	535	12
170	1.53(3H,d),3.70(3H,s),5.28(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.13(1H,dd),7.36(1H,dd),7.59(1H,d),7.72(1H,d),7.82(1H,d),7.98(1H,dd),8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	536	12
171	1.53(3H,d),5.00(2H,s),5.67-5.80(1H,m),7.04(1H,d),7.24(1H,br),7.68(1H,br),7.77(1H,d),7.83(1H,d),7.88(1H,d),8.43(1H,dd),8.46(1H,d),8.55(1H,m)	500	12
172	1.53(3H,d),2.87(3H,s),3.14(3H,s),5.27(2H,s),5.68-5.76(1H,m),7.09(1H,dd),7.32(1H,dd),7.48(1H,d),7.65(1H,d),7.81(1H,d),7.95(1H,dd),8.42(1H,d),8.52(1H,dd)	527	12

【 0 2 2 8 】

10

20

30

【表 8 2】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
173	1.57(3H,d,J=6.5Hz),4.92(2H,s),6.01-6.12(1H,m),7.10 (1H,d,J=3.0Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.8Hz),7.55 (1H,d,J=3.1Hz),7.63(1H,brs),7.64(1H,d,J=8.3Hz),7.96 (1H,d,J=6.9Hz),8.73(1H,d,J=2.1Hz),9.01(1H,d,J=2.1Hz)	417, 415, 395, 393	13
174	1.57(3H,d,J=6.5Hz),4.92(2H,s),6.01-6.12(1H,m),7.10 (1H,d,J=3.8Hz),7.29(1H,brs),7.35(1H,t,J=7.9Hz),7.55 (1H,d,J=3.2Hz),7.63(1H,brs),7.64(1H,d,J=8.2Hz),7.96 (1H,d,J=6.6Hz),8.73(1H,d,J=2.0Hz),9.01(1H,d,J=2.0Hz)	490, 488	12
175	1.18(3H,t),1.52(3H,d),2.61(2H,t),3.30(2H,t),3.40-3.50 (4H,m),4.08(2H,q),5.65-5.77(1H,m),6.72(1H,d),7.22(1H, dd),7.34(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H,dd)	Not found	13
176	1.20(3H,t),1.52(3H,d),3.34(2H,t),3.60(2H,t),4.08-4.19 (4H,m),5.67-5.80(1H,m),6.66(1H,d),7.19(1H,dd),7.35 (1H,d),7.80(1H,d),8.36(1H,d),8.47(1H,dd)	552	13
177	1.52(3H,d),1.78-1.87(2H,m),2.42(2H,t),3.14(2H,t),3.31 (2H,t),3.45(2H,t),3.59(3H,s),5.56-5.75(1H,m),6.68(1H,d), 7.21(1H,dd),7.32(1H,d),7.79(1H,d),8.35(1H,d),8.47(1H, dd)	566	13
178	1.52(3H,d),2.83(3H,s),3.02(3H,s),3.34(2H,t),3.58(2H,t), 4.11(2H,s),5.65-5.76(1H,m),6.60(1H,d),7.15(1H,dd),7.29 (1H,d),7.79(1H,d),8.36(1H,d),8.48(1H,dd)	551	13
179	1.52(3H,d),3.32(2H,t),3.58(2H,t),3.74(2H,s),5.69-5.78 (1H,m),6.62(1H,d),7.14(1H,bs),7.20(1H,dd),7.34(1H,d), 7.48(1H,bs),7.79(1H,d),8.36(1H,d),8.47(1H,dd)	523	13
180	1.53(3H,d),5.00(2H,s),5.67-5.80(1H,m),7.04(1H,d),7.24 (1H,br),7.68(1H,br),7.77(1H,d),7.83(1H,d),7.88(1H,d), 8.43(1H,dd),8.46(1H,d),8.55(1H,m)	500	15
181	1.53(3H,d),4.92(2H,s),5.65-5.80(1H,m),7.09(1H,d),7.29 (1H,bs),7.35(1H,dd),7.55(1H,d),7.61(1H,bs),7.64(1H,d), 7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.42(1H,s),8.52(1H,dd)	497	13
182	1.53(3H,d),3.47(3H,s),4.83(2H,d),5.70-5.77(1H,m),7.38 (1H,d),7.58(1H,dd),7.82(1H,d),8.01(1H,d),8.13(1H,d), 8.41(1H,d),8.52(1H,dd),8.61(1H,d)	536	15

【 0 2 2 9 】

10

20

30

【表 8 3】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
183	1.52(3H,d), 3.34(2H,d), 3.60(2H,d), 3.65(3H,s), 4.14(2H,s), 5.69-5.80(1H,m), 6.66(1H,d), 7.19(1H,t), 7.35(1H,d), 7.80(1H,d), 8.36(1H,d), 8.47(1H,dd)	516	16
184	1.53(3H,d), 2.72(3H,s), 5.70-5.79(1H,m), 7.37(1H,d), 7.55(1H,t), 7.81(1H,d), 8.10(1H,d), 8.12(1H,dd), 8.41(1H,d), 8.52(1H,dd), 8.61(1H,d)	442 (M-Ac +2H) ⁺	15
185	1.52(3H,d), 3.06(3H,s), 3.50(2H,t), 4.07(2H,t), 5.67-5.80(1H,m), 7.42-7.55(2H,m), 7.81(1H,d), 7.83(1H,d), 8.38(1H,d), 8.49(1H,dd)	544	19
186	1.43(9H,s), 1.53(3H,d), 3.29-3.66(8H,m), 5.32(2H,s), 5.66-5.78(1H,m), 7.09(1H,d), 7.32(1H,dd), 7.50(1H,d), 7.66(1H,d), 7.82(1H,d), 7.96(1H,d), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	Not found	19
187	1.39(9H,s), 1.53(3H,d), 2.93-3.18(4H,m), 4.92(2H,s), 5.65-5.78(1H,m), 6.85(1H,t), 7.10(1H,d), 7.34(1H,dd), 7.55(1H,d), 7.66(1H,d), 7.81(1H,d), 7.97(1H,d), 8.25(1H,t), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	664	19
188	1.53(3H,d), 3.44-3.48(2H,m), 3.58-3.63(4H,m), 3.68-3.72(2H,m), 5.31(2H,s), 5.70-5.76(1H,m), 7.09(1H,dd), 7.33(1H,dd), 7.50(1H,d), 7.66(1H,d), 7.81(1H,d), 7.96(1H,dd), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	569	19
189	1.53(3H,d), 3.63(3H,s), 3.92(2H,d), 5.03(2H,s), 5.70-5.74(1H,m), 7.10-7.11(1H,m), 7.36(1H,dd), 7.57(1H,d), 7.65(1H,d), 7.81(1H,d), 7.98(1H,dd), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd), 8.65(1H,t)	593	19
190	1.53(3H,d), 3.38(2H,t), 3.50(2H,dt), 3.60(2H,t), 3.70(2H,dt), 4.69(1H,t), 5.16(1H,t), 5.35(2H,s), 5.69-5.76(1H,m), 7.08(1H,d), 7.31(1H,dd), 7.48(1H,d), 7.59(1H,d), 7.82(1H,d), 7.95(1H,d), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	609	19
191	1.53(3H,d), 2.98-3.05(1H,m), 3.25-3.38(3H,m), 3.48-3.54(1H,m), 4.55(1H,t), 4.83(1H,d), 4.97(2H,s), 5.70-5.77(1H,m), 7.09(1H,dd), 7.35(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.67(1H,d), 7.82(1H,d), 7.97(1H,dd), 8.17-8.22(1H,m), 8.42(1H,d), 8.53(1H,dd)	595	30
192	3.13-3.22(2H,m), 3.38-3.43(2H,m), 4.64-4.96(5H,m), 4.94(2H,s), 5.31-5.50(1H,m), 7.09(1H,d), 7.34(1H,dd), 7.56(1H,d), 7.66(1H,d), 7.74(1H,d), 7.96(1H,d), 8.25(1H,t), 8.38(1H,d), 8.48(1H,dd)	547	30

【 0 2 3 0 】

10

20

30

【表 8 4】

Ex	Data	MS	Ref -Ex
193	1.50(3H,d),2.30(3H,s),3.19(2H,dt),3.44(2H,dt),4.74(1H,t), 4.94(2H,s),5.38-5.54(1H,m),7.10(1H,d),7.34(1H,dd), 7.44(1H,d),7.55(1H,d),7.65(1H,d),7.95(1H,d),8.05-8.12 (2H,m),8.25(1H,t)	511	30
194	1.53(3H,d),3.18(2H,dt),3.42-3.46(2H,m),4.72-4.76(1H,m), 4.95(2H,s),5.70-5.76(1H,m),7.09(1H,d),7.35(1H,dd), 7.56(1H,d),7.66(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,d),8.26(1H,t), 8.42(1H,d),8.53(1H,dd)	541	30
195	1.17(3H,t),1.53(3H,d),3.64-3.69(1H,m),3.74-3.79(1H,m), 4.09(2H,q),4.35-4.39(1H,m),5.05-5.06(2H,m),5.17(1H,t), 5.70-5.76(1H,m),7.09(1H,dd),7.34(1H,dd),7.57(1H,d), 7.67(1H,d),7.81(1H,d),7.97(1H,dd),8.42(1H,d),8.53(1H, dd),8.69(1H,d)	637	30
196	1.36(6H,d),3.18(2H,dt),3.44(2H,dt),4.72(1H,t),4.94(2H,s), 4.94-5.01(1H,m),7.09(1H,d),7.34(1H,dd),7.55(1H,d), 7.59(1H,d),7.65(1H,d),7.96(1H,d),8.23(1H,t),8.35(1H,d), 8.44(1H,dd)	511	30
197	3.18(2H,dt),3.44(2H,dt),4.68-4.73(2H,m),4.76-4.85(2H, m),4.88-4.92(1H,m),4.94(2H,s),5.21-5.35(1H,m),7.09 (1H,dd),7.34(1H,dd),7.55(1H,d),7.61(1H,d),7.65(1H,d), 7.95(1H,dd),8.18(1H,dd),8.23(1H,t),8.27(1H,d)	513	30
198	1.53(3H,d),2.82-2.96(2H,m),3.31-3.40(2H,m),5.00(2H,s), 5.66-5.80(1H,m),7.11(1H,d),7.35(1H,dd),7.59(1H,d),7.73 (1H,d),7.82(1H,d),7.97(1H,d),8.01(2H,bs),8.42(1H,d), 8.52(1H,dd),8.54(1H,t)	542	31

10

20

【産業上の利用可能性】

【0231】

本発明化合物は、S1P₁アゴニスト作用を有することから、医薬、特に、臓器、骨髄、又は組織の移植時の拒絶反応もしくは自己免疫疾患等の予防及び/又は治療に有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/428 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 8 Q
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/18
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 17/00 1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
	A 6 1 P 37/02
	A 6 1 P 37/06
	A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 服部 和之

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 藤田 和也

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 森田 真正

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 今田 直

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 阿部 義人

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 井谷 弘道

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 宝方 達昭

東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内

(72)発明者 津々美 秀雄

大阪府豊中市夕日丘2丁目2-21

審査官 深谷 良範

- (56)参考文献 国際公開第2005/032465(WO,A2)
国際公開第2004/058149(WO,A2)
国際公開第2006/001463(WO,A1)
国際公開第2006/064757(WO,A1)
国際公開第2006/100633(WO,A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)
C07D 413/,413/,417/,471/
A61K 31/
REGISTRY/CAPLUS(STN)