

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7171567号

(P7171567)

(45)発行日 令和4年11月15日(2022.11.15)

(24)登録日 令和4年11月7日(2022.11.7)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 1 7 N

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

請求項の数 31 (全195頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-527497(P2019-527497)

(86)(22)出願日 平成29年11月27日(2017.11.27)

(65)公表番号 特表2019-535761(P2019-535761  
A)

(43)公表日 令和1年12月12日(2019.12.12)

(86)国際出願番号 PCT/EP2017/080571

(87)国際公開番号 WO2018/096159

(87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

審査請求日 令和2年11月20日(2020.11.20)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2016/107423

(32)優先日 平成28年11月28日(2016.11.28)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201711122317.2

(32)優先日 平成29年11月14日(2017.11.14)

最終頁に続く

(73)特許権者 591003013

エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー  
F. HOFFMANN - LA ROCH  
E AKTIENGESELLSCHA  
FTスイス・シーエイチ - 4 0 7 0 パーゼル  
・グレンツアーヘルストラッセ 1 2 4

(74)代理人 110001508弁理士法人 津国

(72)発明者 ボーミエ, フランシス

カナダ国、ケベック エイチ4エス 1ゼ  
ット9、モントリオール、リュ・フレデ  
リック - バンタン 7 1 7 1、シーノ  
ー・バラザ・ファーマ・インコーポレー  
テッド

(72)発明者 チェン, ホイフェン

最終頁に続く

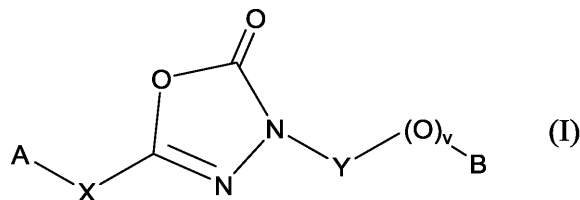
(54)【発明の名称】 一過性受容体電位型チャネル阻害剤としてのオキサジアゾロン類

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

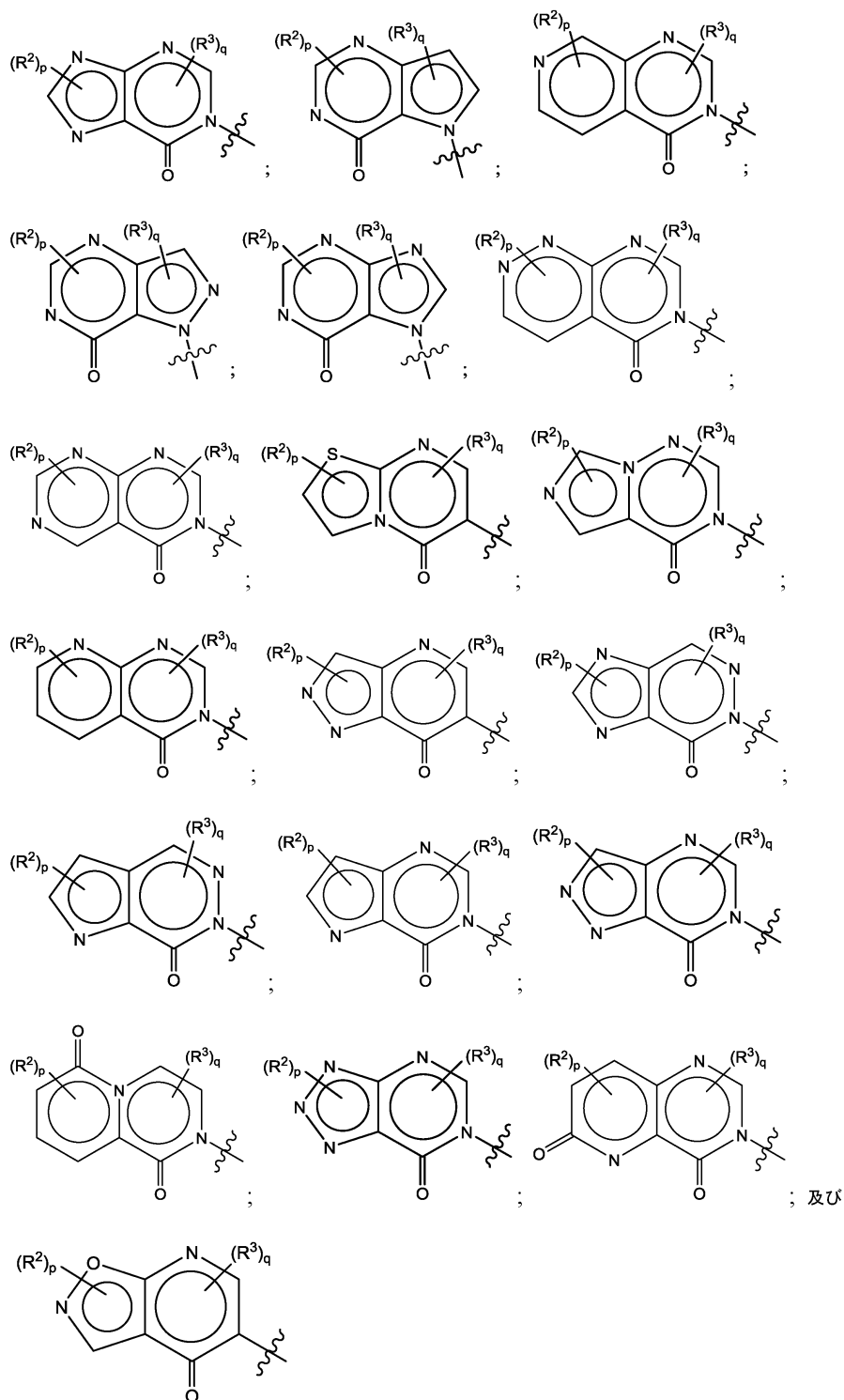
【化1】



[ 式中、

A は、以下：

## 【化 2】



[ 式中、

各  $R^2$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-$ ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CN$ 、ハロ、 $-C(O)CH_3$ 、ジウテリウム、及び  $-$ ジウテリオ  $-C_{1-4}$  アルキルから独立に選択され、 $p$  は、 $0$ 、 $1$  又は  $2$  であり；

各  $R^3$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-$ ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CN$ 、ハロ、ジウテリウム、及び  $-$ ジウテリオ  $-C_{1-4}$  アルキルから独立に選択され；そして

$q$  は、 $0$  又は  $1$  である ]

から選択され；

$X$  は、 $-CH_2-$  であり；

10

20

30

40

50

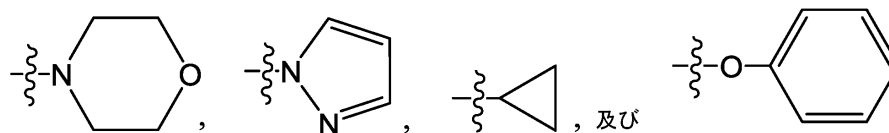
B は、以下：

Chemical structures 1-10 are defined as follows:

- Structure 1: A benzene ring with a wavy line at the 1-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 2: A naphthalene ring with a wavy line at the 1-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 3: A benzofuran ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 4: A thiophene ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^5)_t$  at the 4-position.
- Structure 5: A thiophene ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^5)_t$  at the 4-position.
- Structure 6: A benzimidazole ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 7: A benzimidazole ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 8: A benzimidazole ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 9: A benzimidazole ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.
- Structure 10: A benzimidazole ring with a wavy line at the 2-position and a substituent  $(R^4)_r$  at the 4-position.

r は、0、1 及び 2 から独立に選択され、各 R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub>-4 アルキル、ハロ C<sub>1</sub>-4 アルキル、ハロゲン、-OCHF<sub>2</sub>、-CN、-CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-フェニル、

## 【化 4】



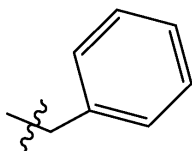
から独立に選択され；

t は、0 及び 1 から選択され、各  $R^5$  は、ハロゲンから独立に選択され；そして

u は、0 及び 1 から選択され、各  $R^6$  は、 $C_{1-4}$  アルキル；及び

## 【化 5】

10



から独立に選択される ]

から選択され；そして

v は、0 又は 1 である ]

で示される化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

20

## 【請求項 2】

各  $R^2$  が、ジウテリウム、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、及び F から独立に選択され；そして

各  $R^3$  が、ジウテリウム及び  $-CN$  から独立に選択される、請求項 1 記載の化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

## 【請求項 3】

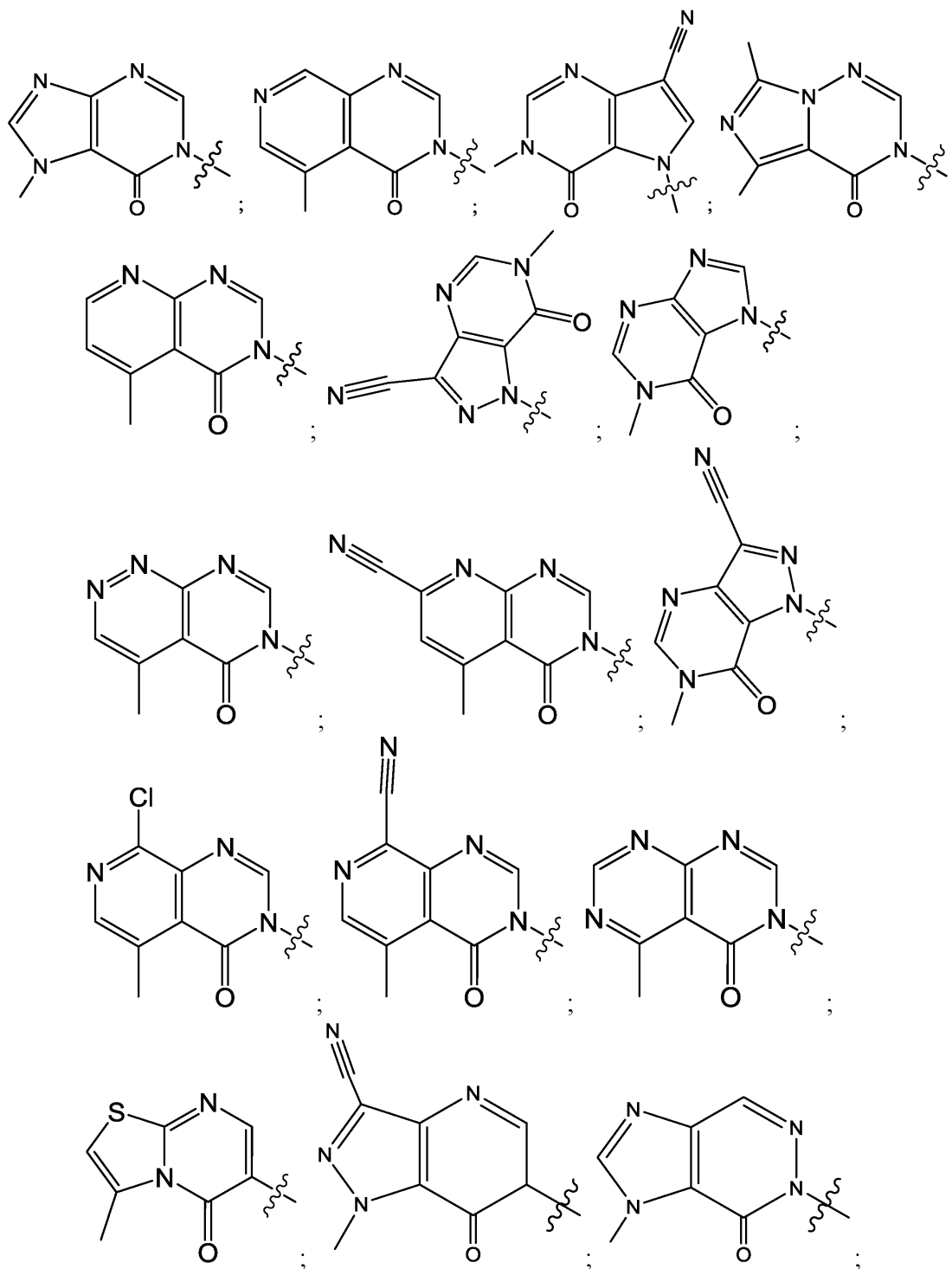
A が、以下：

30

40

50

## 【化 6】



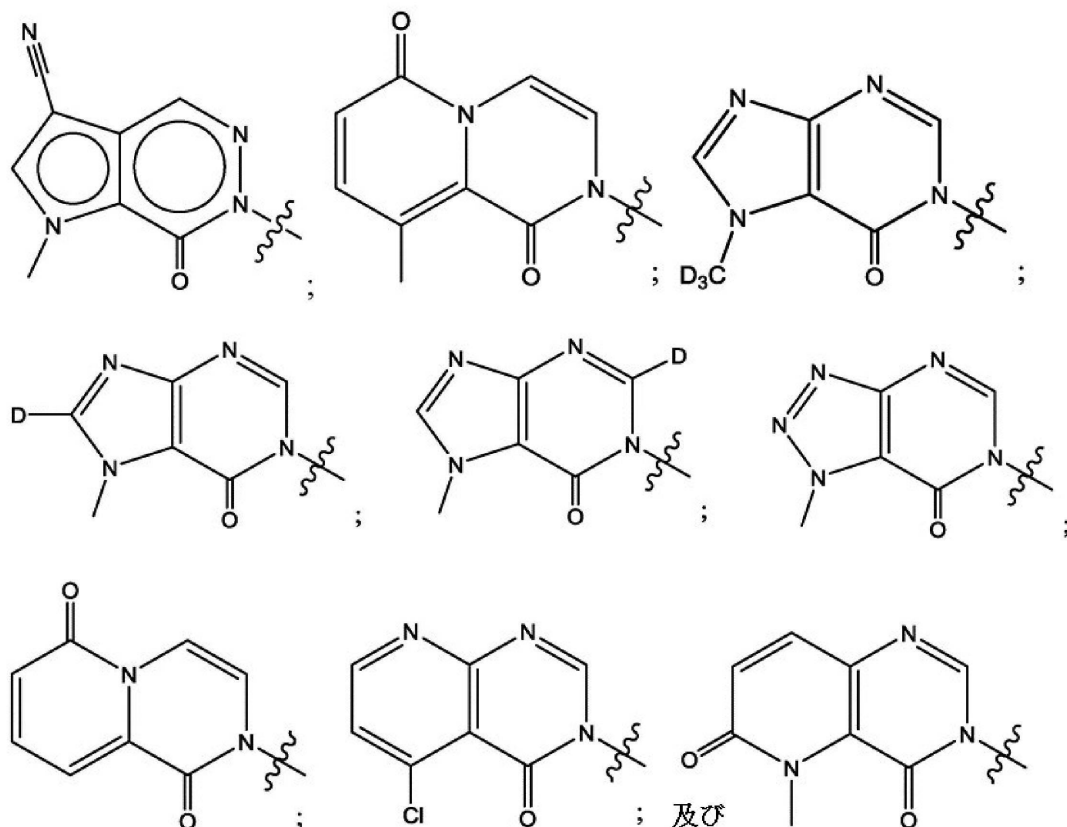
10

20

30

40

50



10

20

から選択される、請求項 1 又は 2 のいずれか一項記載の化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

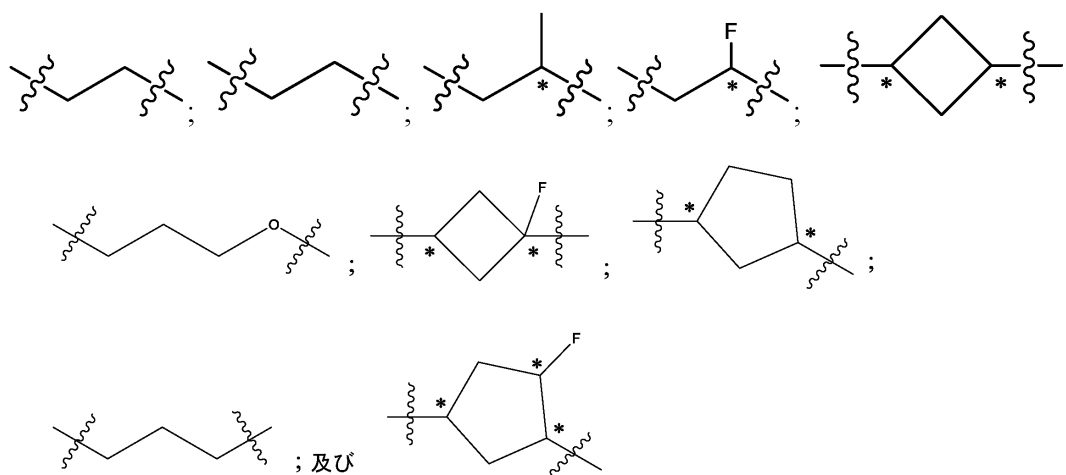
【請求項 4】

Y が、F、-CH<sub>3</sub>、-OH 又は -シクロプロピルで置換されている、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

【請求項 5】

Y が、以下：

【化 7】



30

40

[ 式中、\* は、キラル中心であって、( i ) R 立体配置若しくは S 立体配置の、又は ( ii ) 複数の式 ( I ) で示される化合物について R 及び S 立体配置の混合物の、キラル中心を意味する ]

から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項記載の化合物、又は薬学的に許容し得るそ

50

の塩。

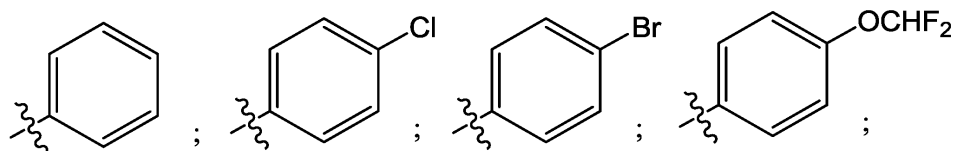
【請求項 6】

ハロ C<sub>1</sub> - 4 アルキルが、- C H F<sub>2</sub> 及び - C F<sub>3</sub> から選択され；そして C<sub>1</sub> - 4 アルコキシが、- O C H<sub>3</sub> である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

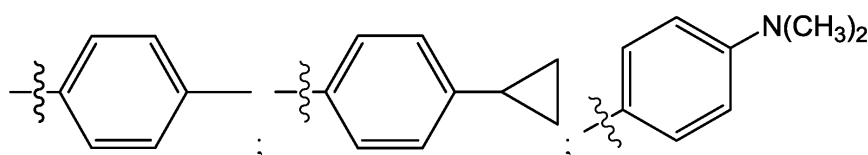
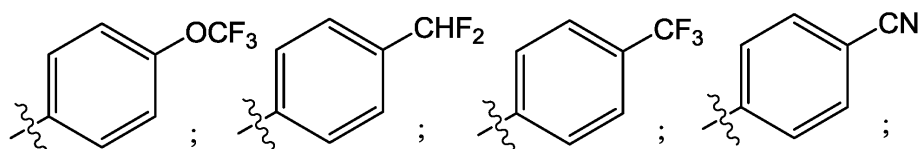
【請求項 7】

B が、以下：

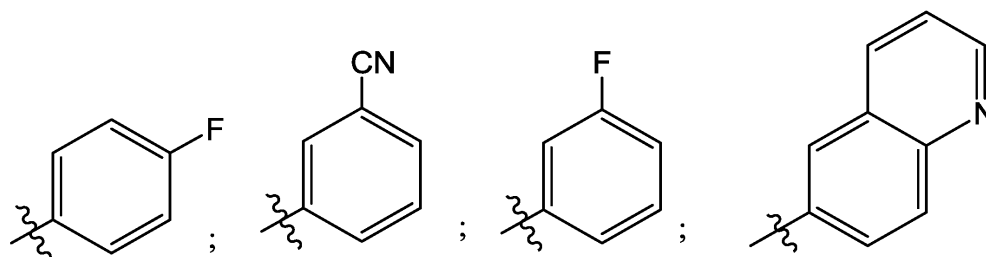
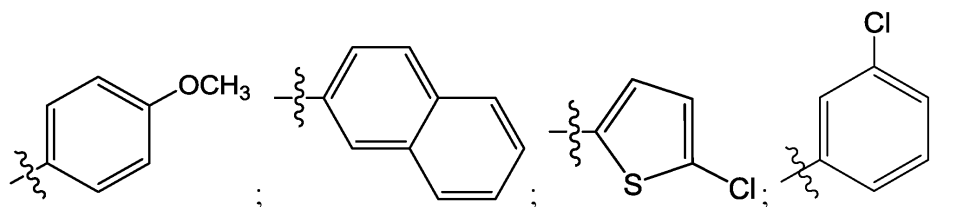
【化 8】



10



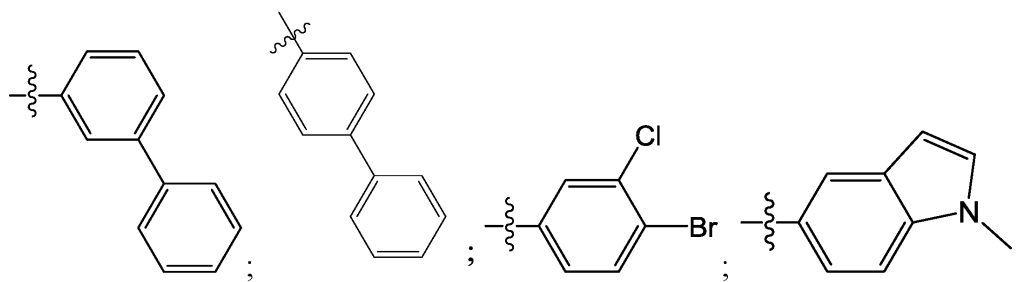
20



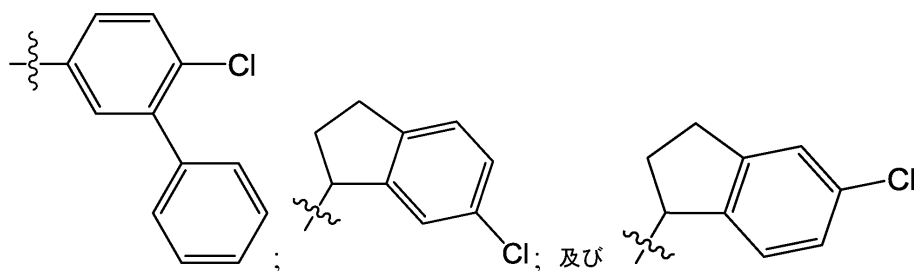
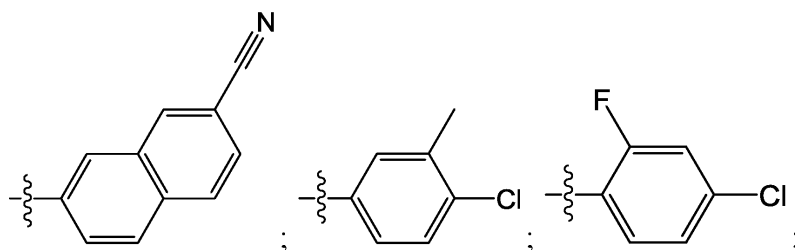
30

40

50



10



20

から選択される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項記載の化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

【請求項 8】

以下：

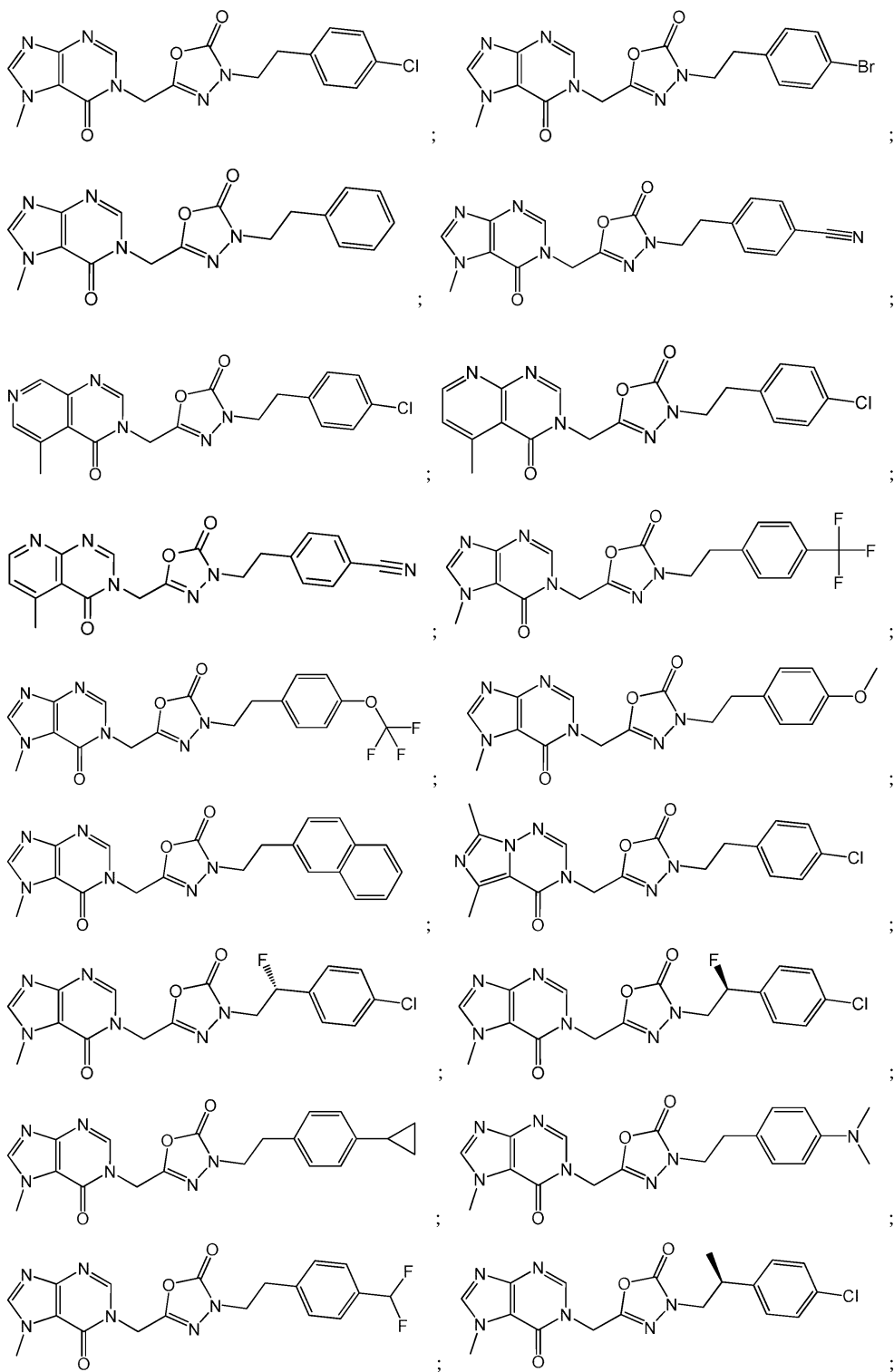
30

40

50



## 【化 9】



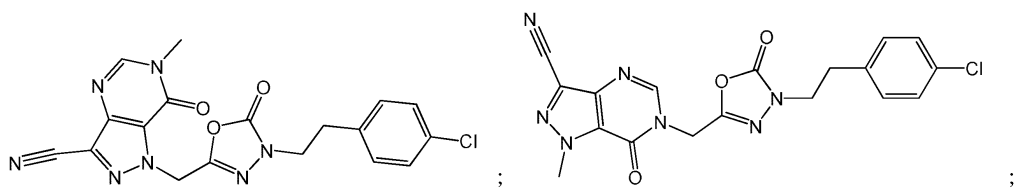
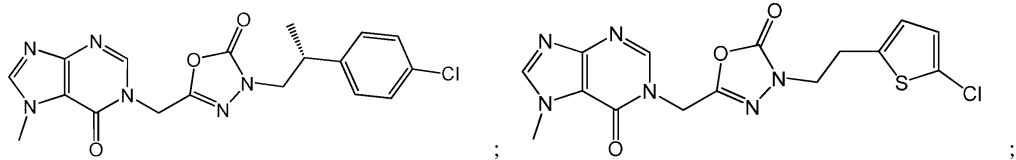
10

20

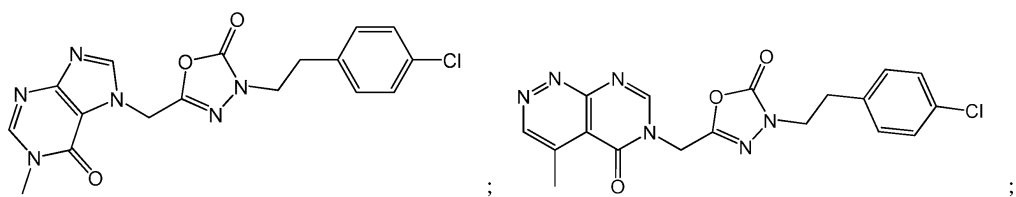
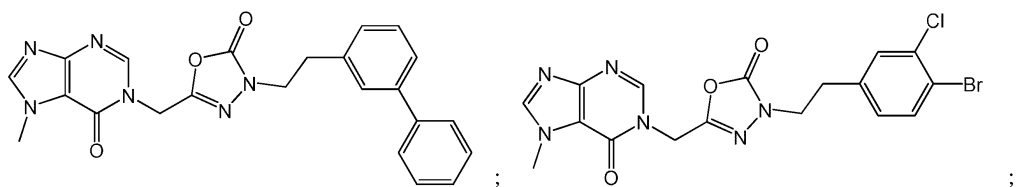
30

40

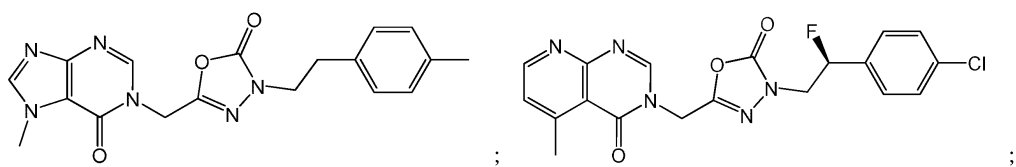
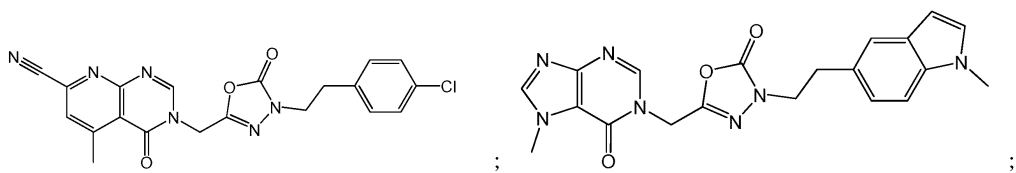
50



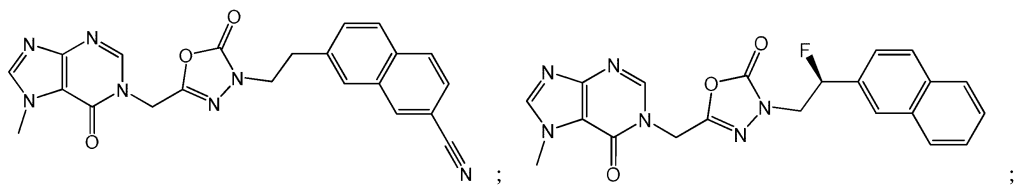
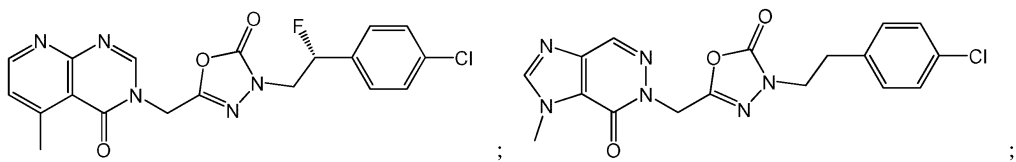
10



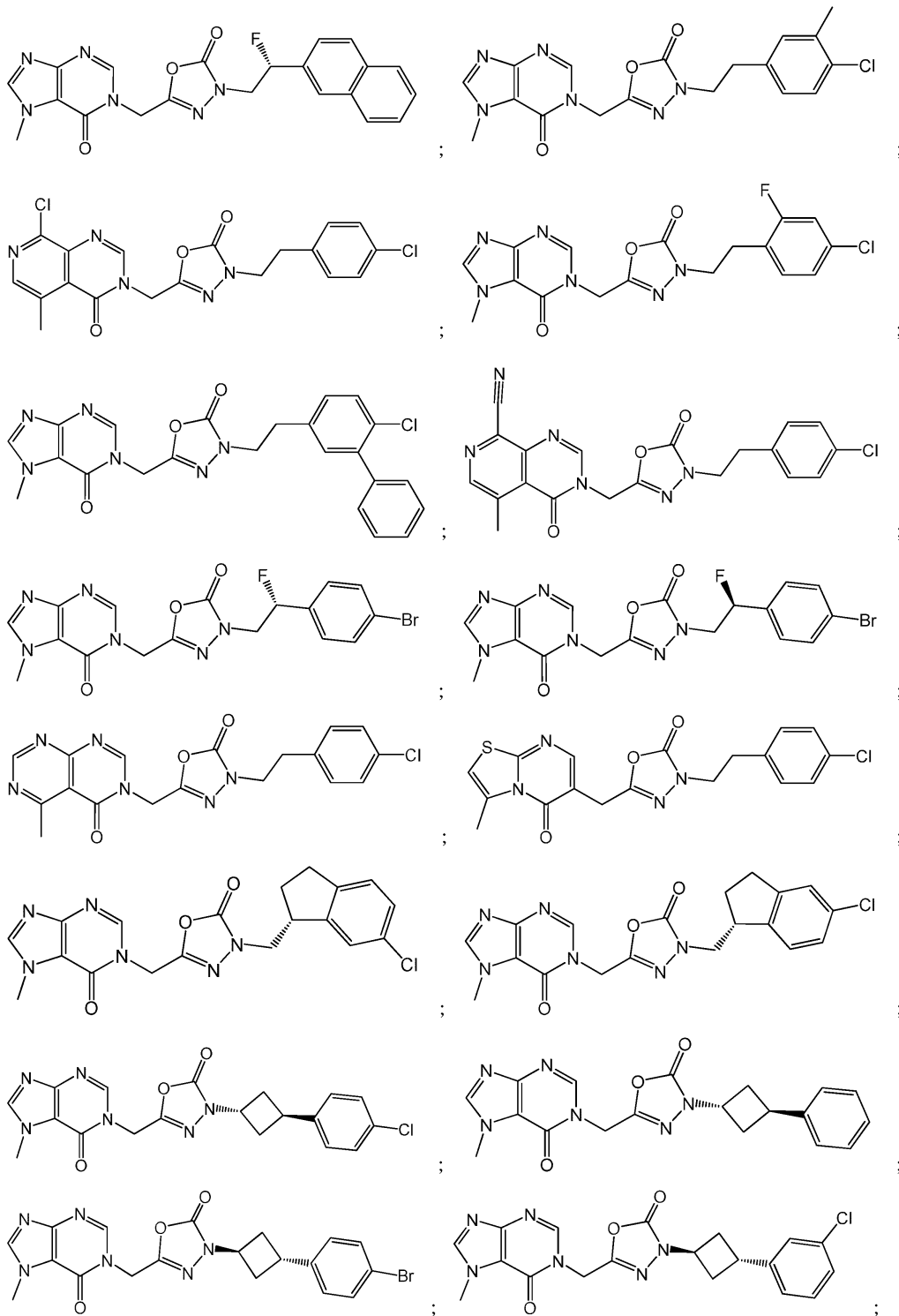
20



30



40



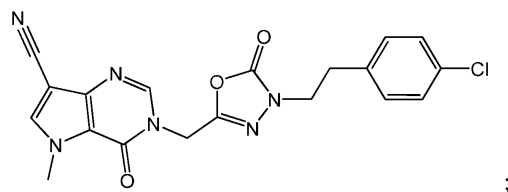
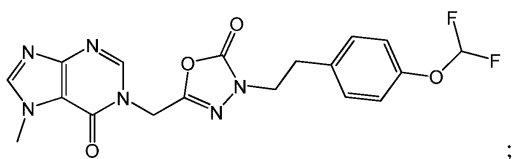
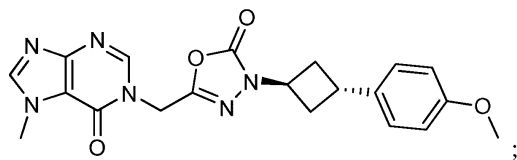
10

20

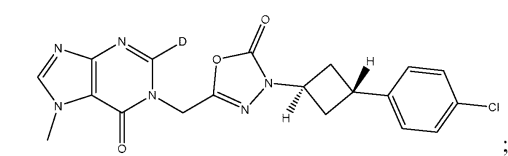
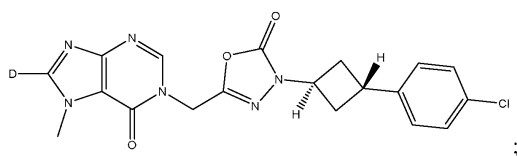
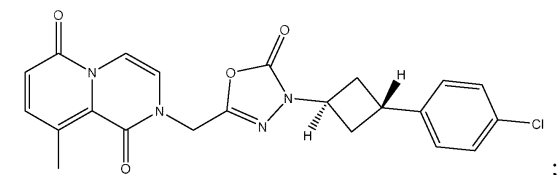
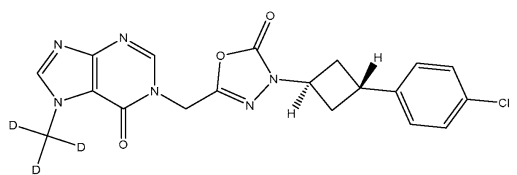
30

40

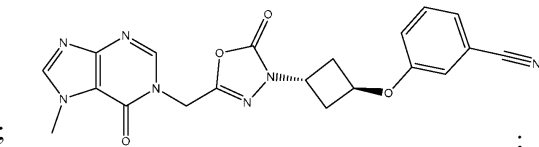
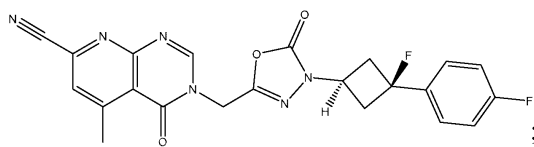
50



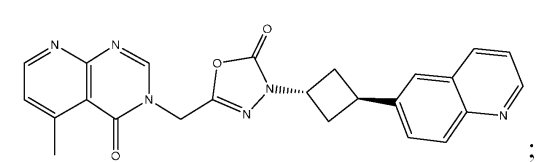
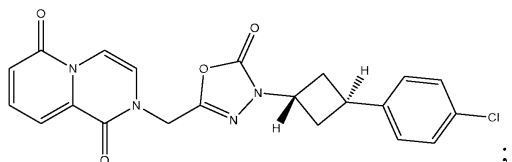
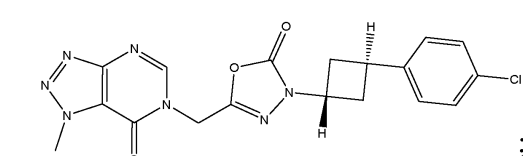
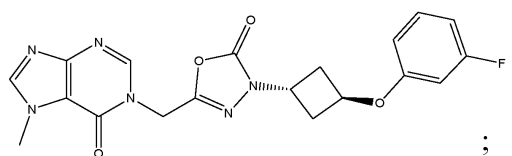
10



20

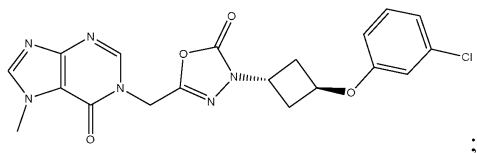
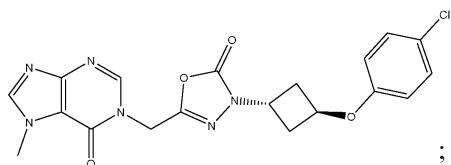
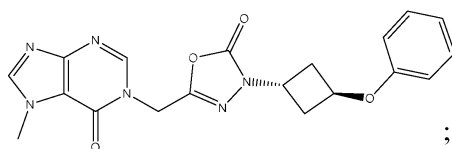
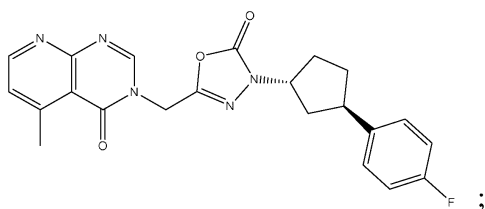


30

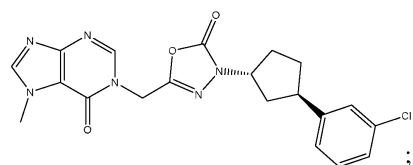
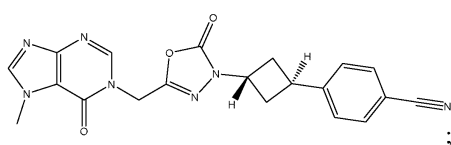


40

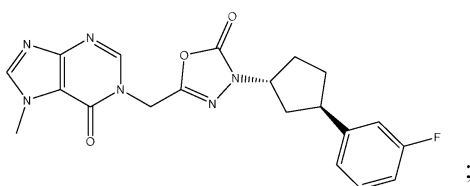
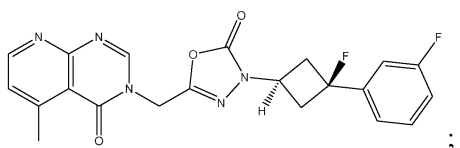
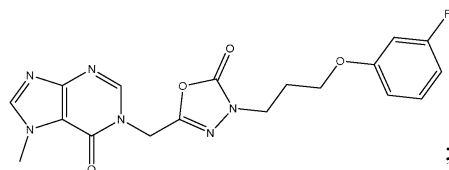
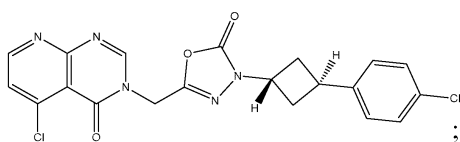
50



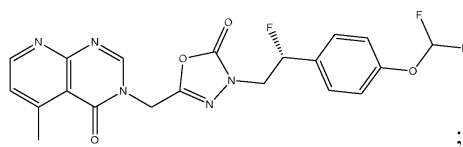
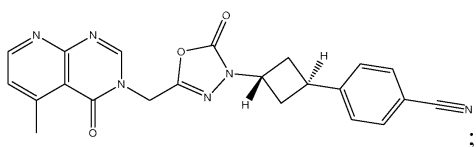
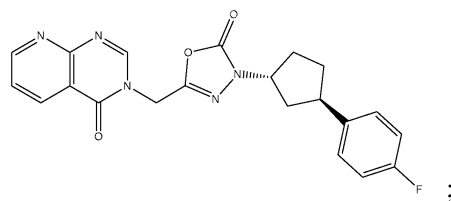
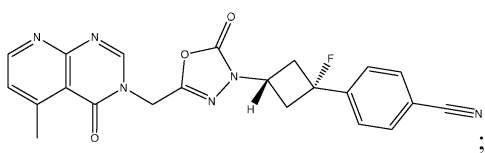
10



20

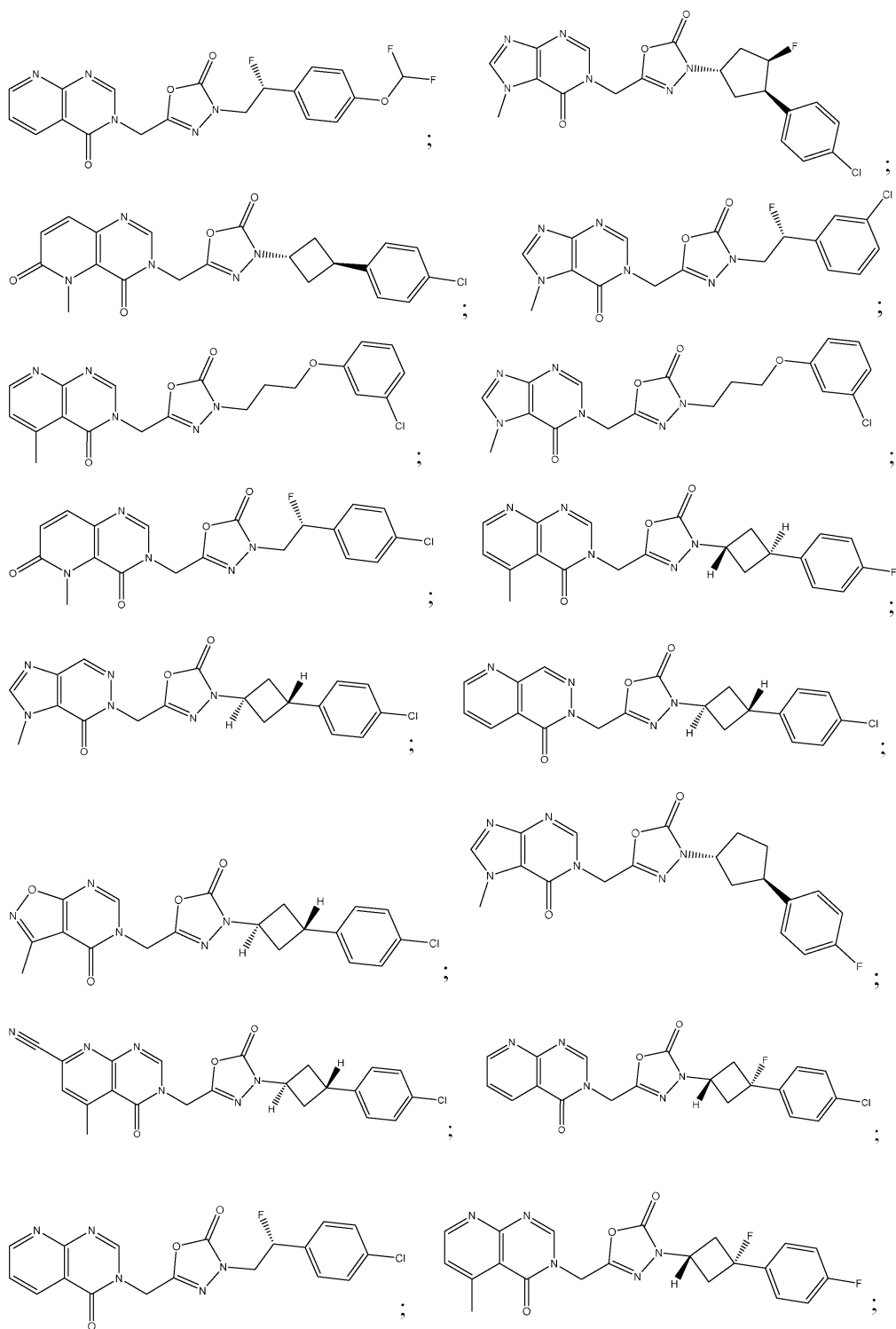


30



40

50



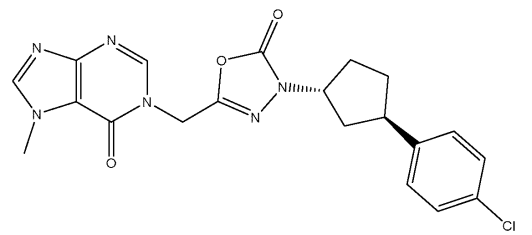
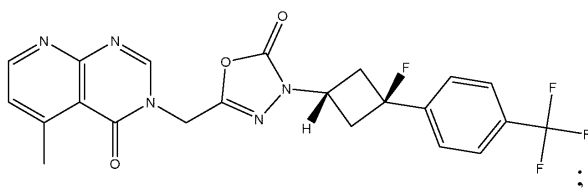
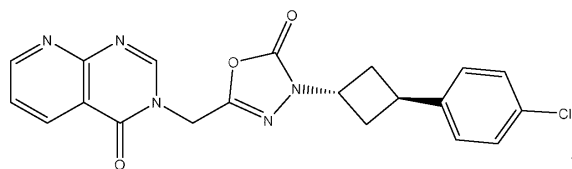
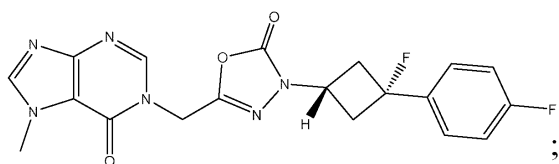
10

20

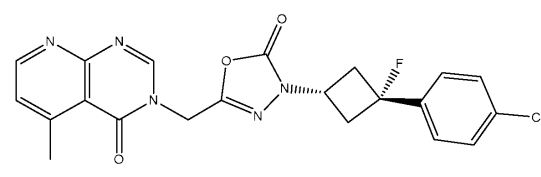
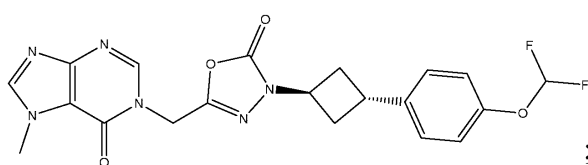
30

40

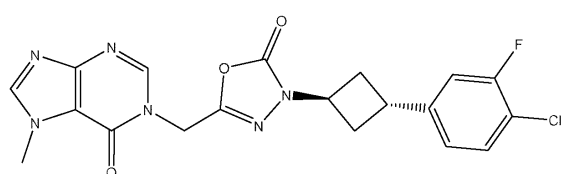
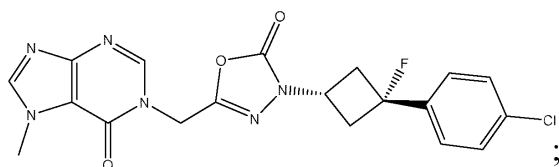
50



10



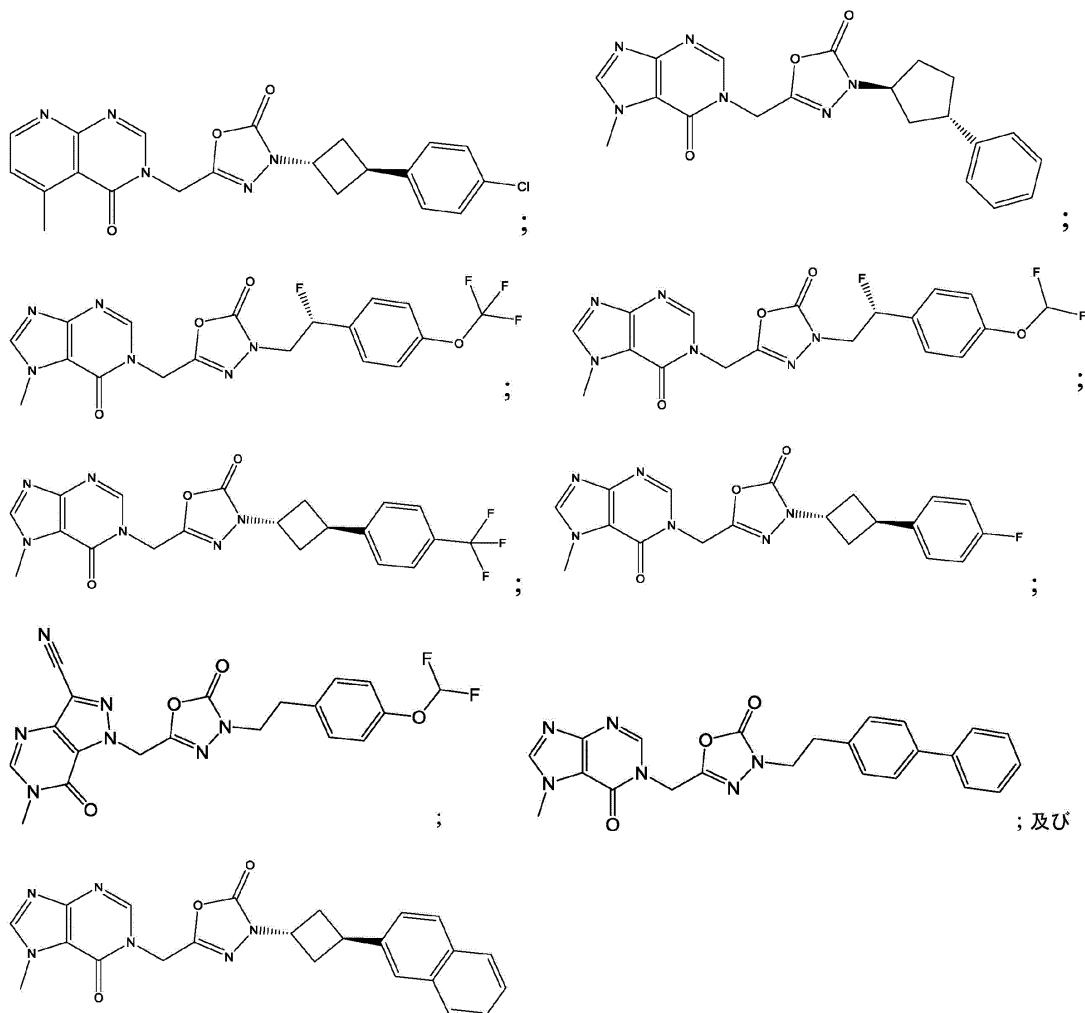
20



30

40

50



10

20

から選択される化合物、又は薬学的に許容し得るその塩。

30

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩、及び薬学的に許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

内科治療において使用するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

【請求項 11】

呼吸器障害を処置又は予防するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

【請求項 12】

呼吸器障害の処置用又は予防用の医薬を調製するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

40

【請求項 13】

呼吸器障害を処置又は予防するための請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

TRPA1 活性を調節するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

【請求項 15】

TRPA1 活性が介在する疾患又は症状を処置又は予防するための、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

50



## 【請求項 16】

疾患又は症状が、疼痛、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素症に関連する障害である、請求項 15 記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

## 【請求項 17】

疾患又は症状が、疼痛、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 16 記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩。

## 【請求項 18】

TRPA1 活性が介在する疾患又は症状の処置用又は予防用の医薬を調製するための、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩の使用。

10

## 【請求項 19】

疾患又は症状が、疼痛、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素症に関連する障害である、請求項 18 記載の使用。

## 【請求項 20】

疾患又は症状が、疼痛、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 19 記載の使用。

## 【請求項 21】

20

非ヒト動物において TRPA1 活性を調節するための方法であって、非ヒト動物の TRPA1 と請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩とを接触させることを含む、方法。

## 【請求項 22】

TRPA1 活性が介在する疾患又は症状を処置又は予防するための、請求項 9 に記載の組成物。

## 【請求項 23】

疾患又は症状が、疼痛、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素症に関連する障害である、請求項 22 記載の医薬組成物。

30

## 【請求項 24】

疾患又は症状が、疼痛、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 23 記載の医薬組成物。

## 【請求項 25】

TRPA1 活性が介在する疾患又は症状を処置又は予防するための医薬を調製するための、請求項 9 記載の医薬組成物の使用。

## 【請求項 26】

疾患又は症状が、疼痛、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又は CNS への血流低下若しくは CNS の低酸素症に関連する障害である、請求項 25 記載の使用。

40

## 【請求項 27】

疾患又は症状が、疼痛、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である、請求項 26 記載の使用。

## 【請求項 28】

非ヒト動物において TRPA1 活性を調節するための方法であって、非ヒト動物の TRPA1 と請求項 9 記載の医薬組成物を接触させることを含む、方法。

## 【請求項 29】

内科治療において使用するための、請求項 9 記載の医薬組成物。

50

## 【請求項 30】

呼吸器障害の処置用又は予防用の医薬を調製するための、請求項 9 記載の医薬組成物。

## 【請求項 31】

TRPA1 活性を調節するための、請求項 9 記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願への相互参照

本出願は、2017 年 11 月 14 日に出願された中国特許出願第 201711122317.2 号、及び 2016 年 11 月 28 日に出願された国際特許出願 PCT/CN2016/107423 号の優先権を主張し、それらの開示すべては、それらの全体が参照により本明細書中に援用される。

10

## 【0002】

## 技術分野

本発明は、オキサジアゾロン化合物、これらの製造法、これらを含む医薬組成物、及び一過性受容体電位型 (TRP) カチオンチャネルアンタゴニストとしてのこれらの使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

TRP チャネルは、種々のヒト (及び他の動物) の細胞型の形質膜上に見られる分類のイオンチャネルである。配列相同性及び機能に基づいて多数のファミリー又は群に分けられる、少なくとも 28 種の既知のヒト TRP チャネルがある。一過性受容体電位型カチオンチャネル、サブファミリー A、メンバー 1 (TRPA1) は、ナトリウム、カリウム及びカルシウムの流動を介して膜電位を調節する非選択的カチオン伝導チャネルである。TRPA1 は、ヒト後根神経節ニューロン及び末梢感覚神経において高度に発現されることが示されている。ヒトでは、TRPA1 は、アクロレイン、アリルイソチオシアナート、オゾンのような多数の反応性化合物、更にはニコチン及びメントールのような非反応性化合物によって活性化され、このため化学センサーとして作用すると考えられている。

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

30

## 【0004】

既知の TRPA1 アゴニストの多くは、ヒト及び他の動物において疼痛、刺激及び神経性炎症を引き起こす刺激物である。したがって、TRPA1 チャネルアクチベーターの生物学的効果を遮断する TRPA1 アンタゴニスト又は剤は、喘息及びその増悪、慢性咳並びに関連疾患のような疾患の処置に有用であり、更には急性及び慢性疼痛の処置に有用であろうと予想される。最近、組織損傷及び酸化ストレスの産物 (例えば、4-ヒドロキシノネナール及び関連化合物) も TRPA1 チャネルを活性化することが示されている。この知見は、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、職業性喘息及びウイルス性肺炎のような、組織損傷、酸化ストレス及び気管支平滑筋収縮に関連する疾患の処置における低分子 TRPA1 アンタゴニストの有用性に対する更なる論拠を提供する。更には、最近の知見は、TRPA1 チャネルの活性化を疼痛知覚の亢進と関連付け (Kosugi et al., J. Neurosci 27, (2007) 4443-4451; Kremayer et al., Neuron 66 (2010) 671-680; Wei et al., Pain 152 (2011) 582-591; Wei et al., Neurosci Lett 479 (2010) 253-256)、疼痛性障害の処置における低分子 TRPA1 阻害剤の有用性についての追加の論拠を提供している。

40

## 【課題を解決するための手段】

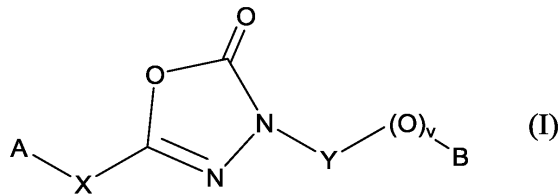
## 【0005】

## 発明の簡単な説明

幾つかの実施態様において、下記式 (I) :

50

## 【化 1】

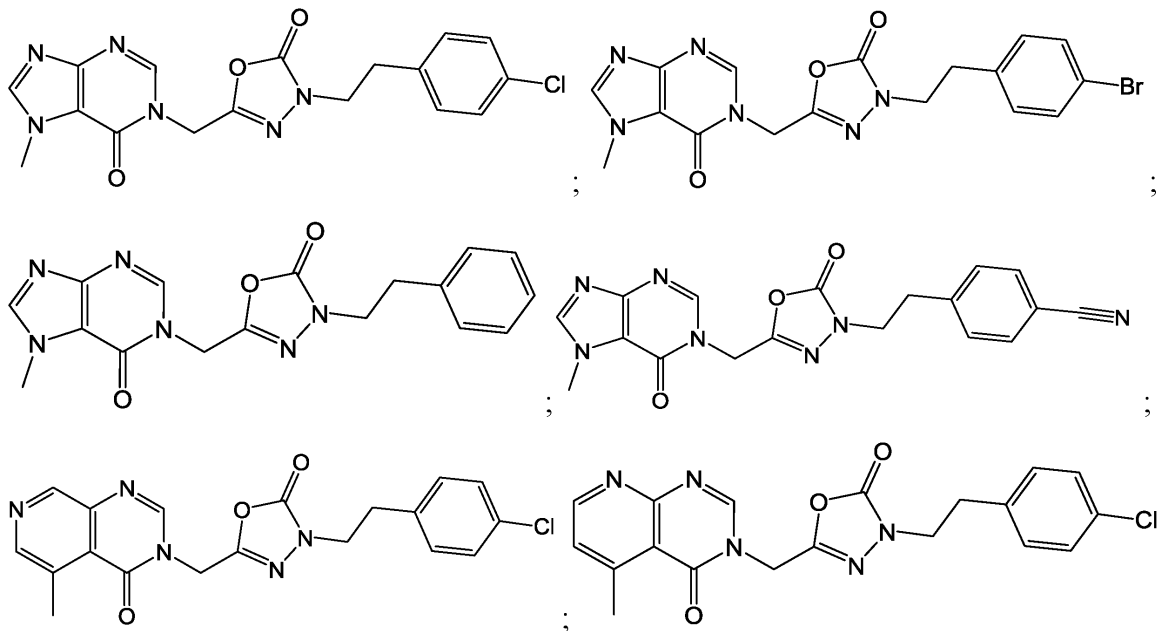


で示される化合物又は薬学的に許容し得るその塩が提供される。Aは、置換及び非置換の6-6縮合二環式ヘテロアリール及び6-5縮合二環式ヘテロアリールから選択される。Xは、結合、C<sub>1</sub>-4アルキレン、-O-、-S-；-SO<sub>2</sub>-、及び-N(R<sup>1</sup>)-（式中、R<sup>1</sup>は、H及びC<sub>1</sub>-6アルキルから選択される）から選択される。Yは、置換及び非置換のC<sub>2</sub>-4アルキレン、C<sub>2</sub>-4アルケニレン及びC<sub>3</sub>-6シクロアルキレンから選択され、ここで、C<sub>1</sub>-4アルキレン又はC<sub>2</sub>-4アルケニレンの1個以上の炭素は、-O-及び-C(O)-で置き換えられていてもよい。Bは、置換及び非置換の5員アリール、6員アリール、5員ヘテロアリール、6員ヘテロアリール、6-6縮合二環式アリール、6-6縮合二環式ヘテロアリール、6-5縮合二環式アリール、6-5縮合二環式ヘテロアリール、6-5縮合二環式アリール-ヘテロアリール、6-5縮合二環式アリール-シクロアルキレン及び6-6縮合二環式アリール-ヘテロアリールから選択される。vは、0又は1である。

## 【0006】

他の実施態様において、以下の化合物又は薬学的に許容し得るそれらの塩が提供される：

## 【化 2】



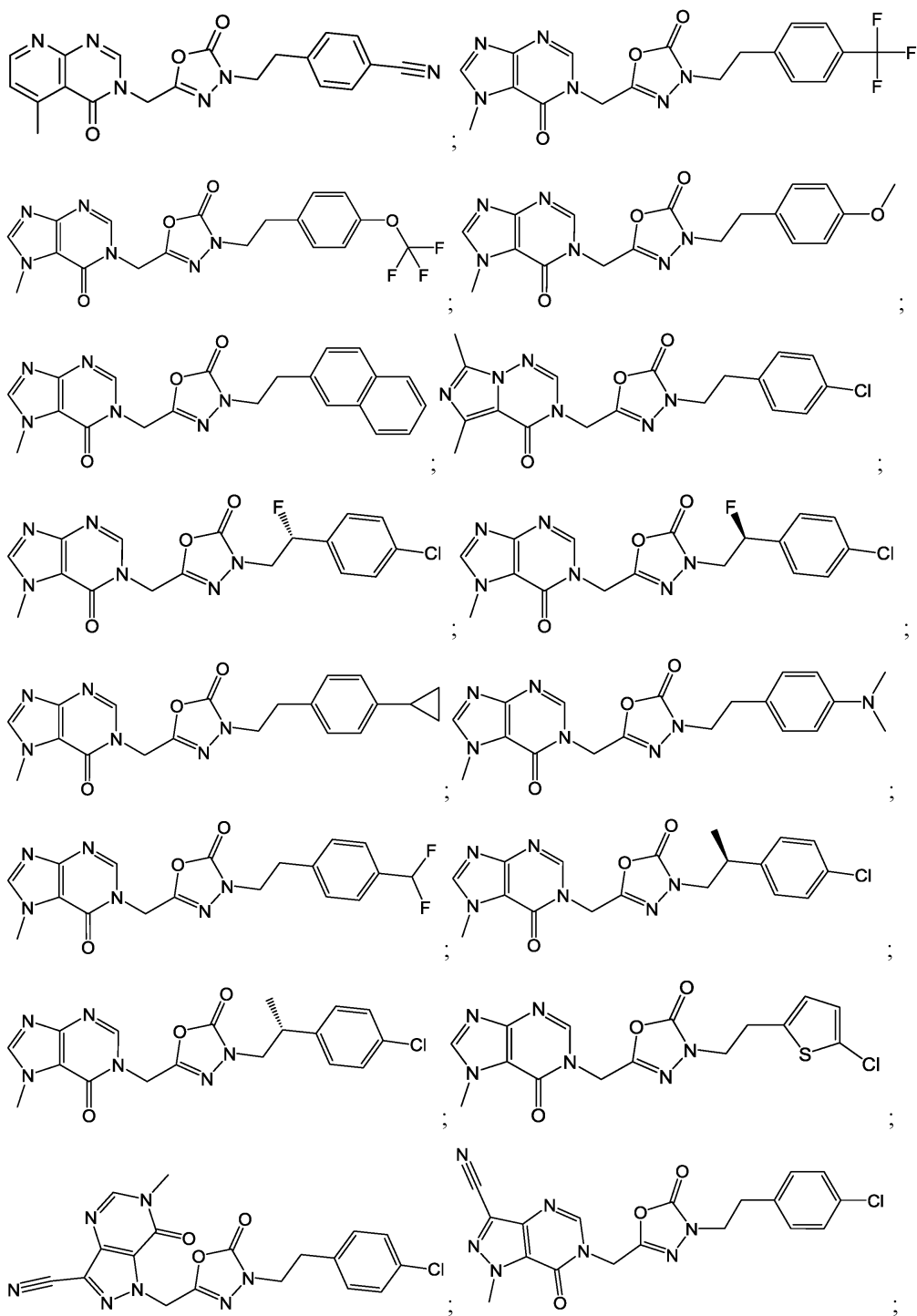
10

20

30

40

50



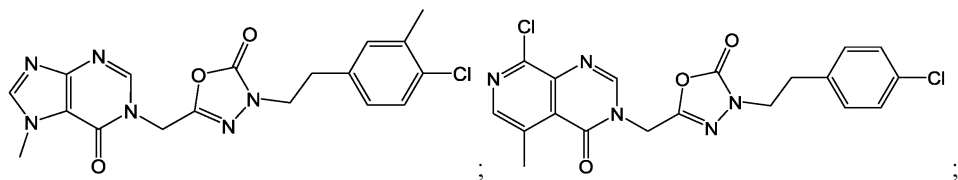
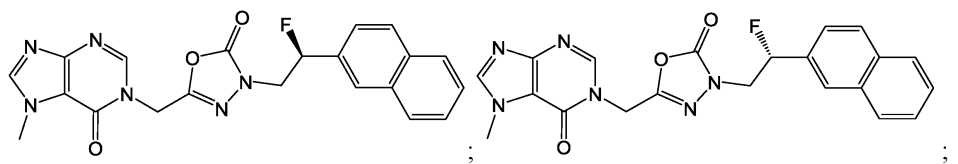
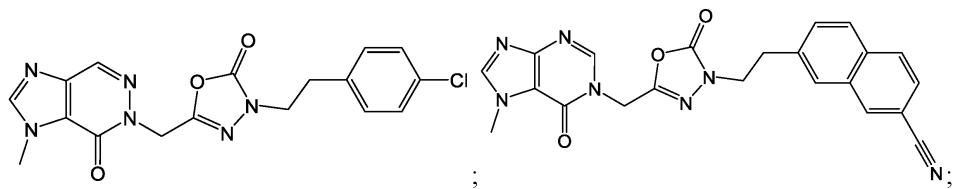
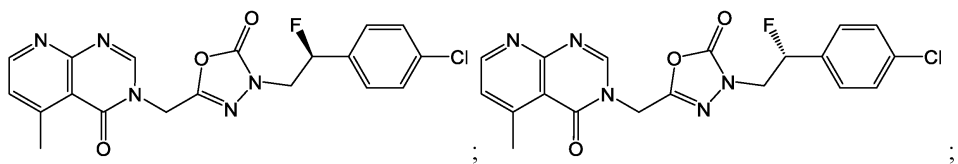
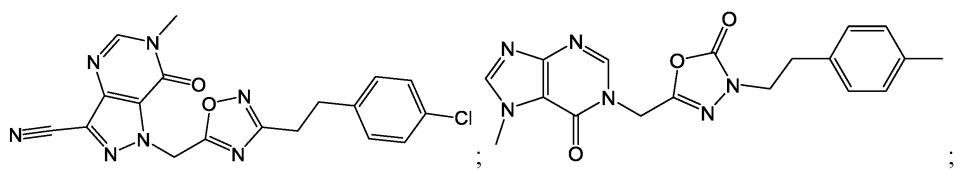
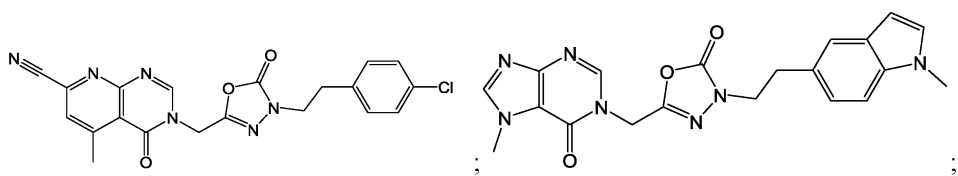
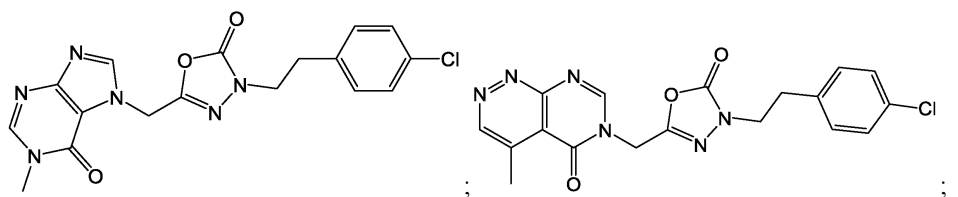
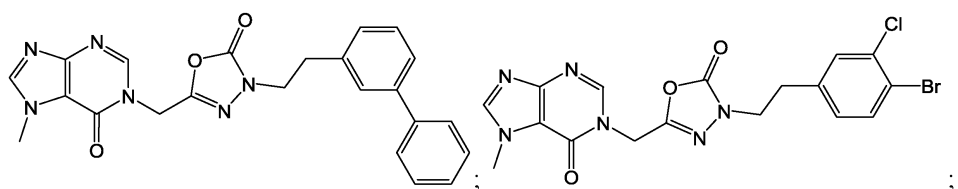
10

20

30

40

50



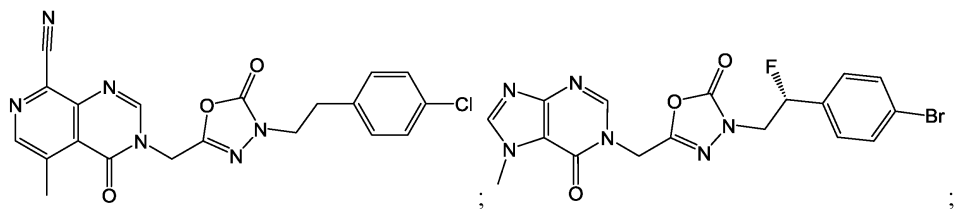
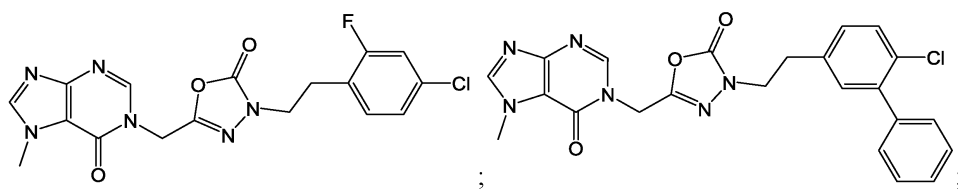
10

20

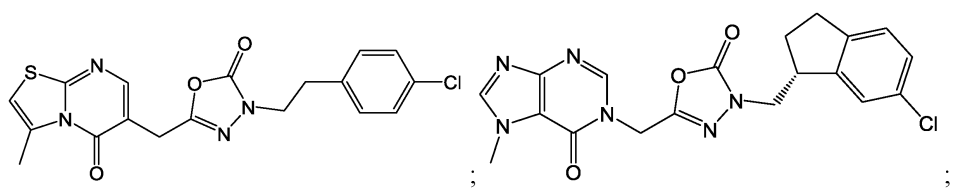
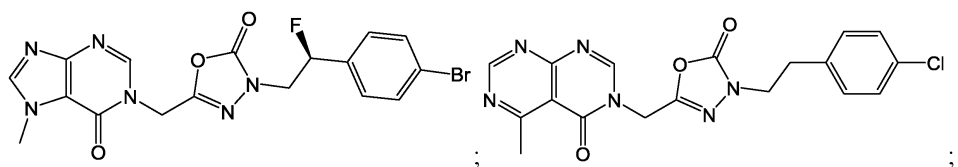
30

40

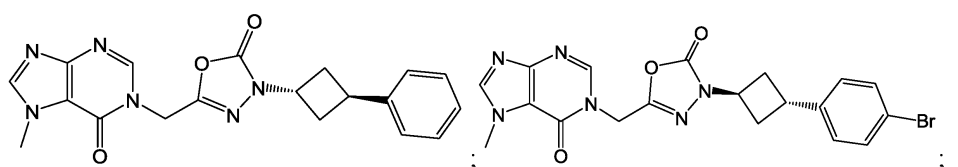
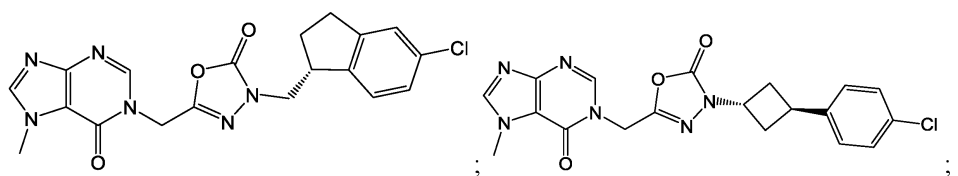
50



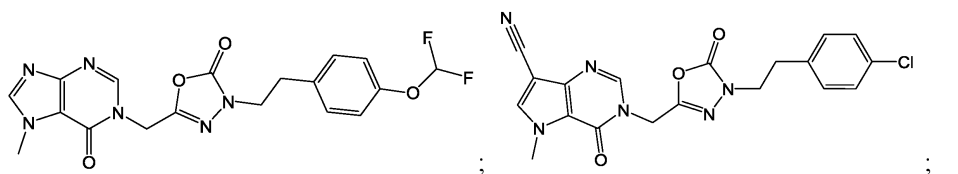
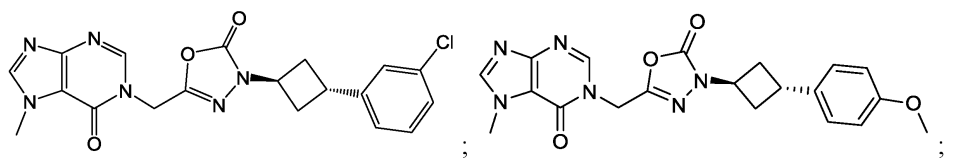
10



20

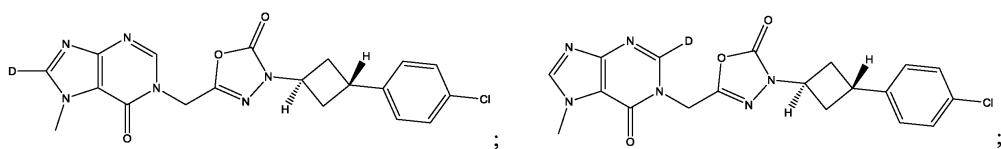
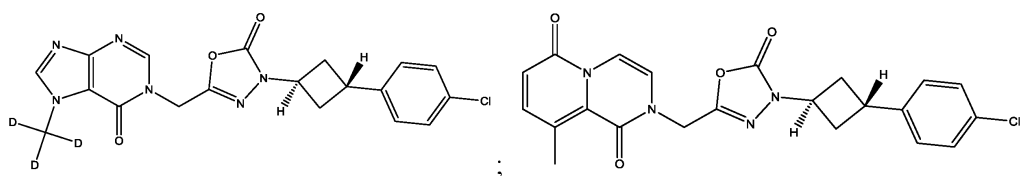


30

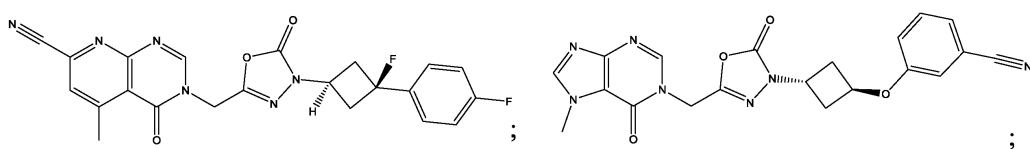


40

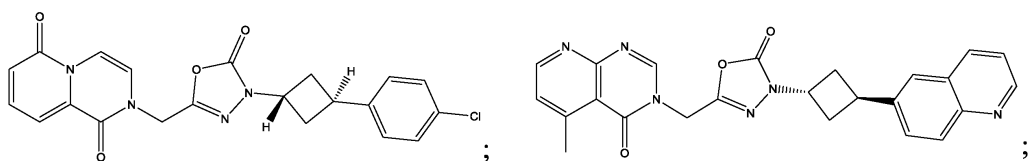
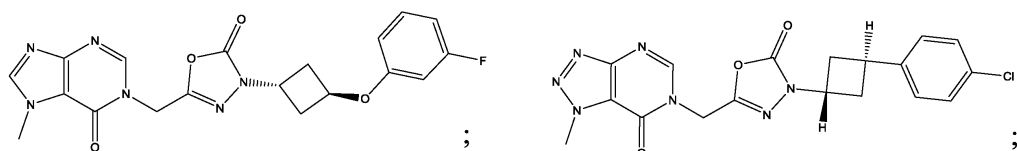
50



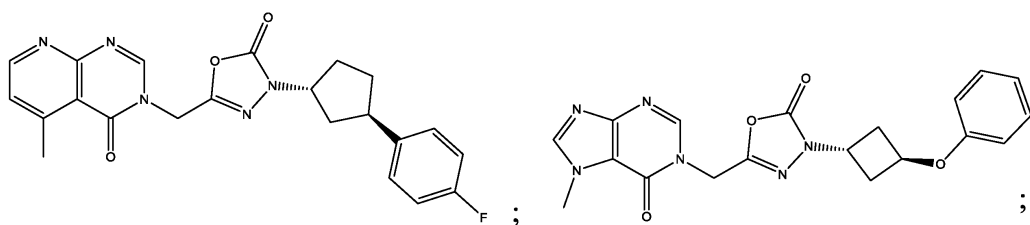
10



20

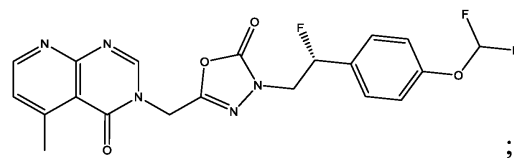
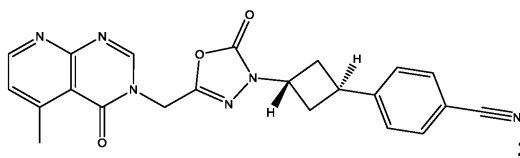
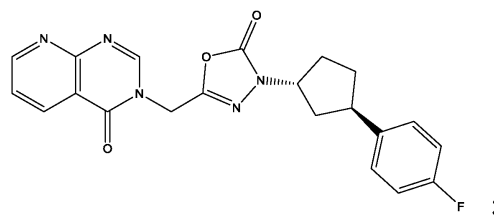
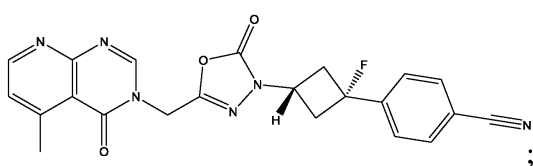
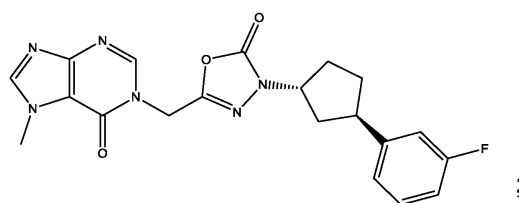
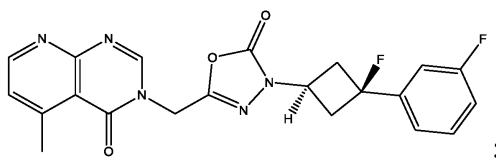
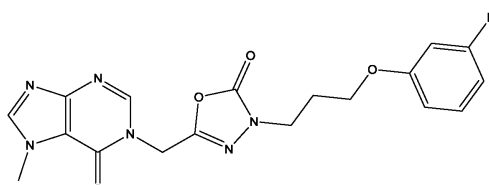
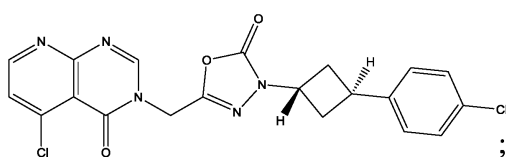
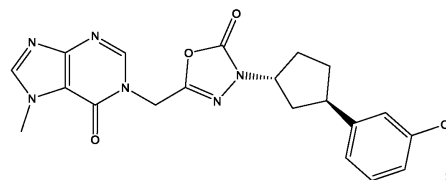
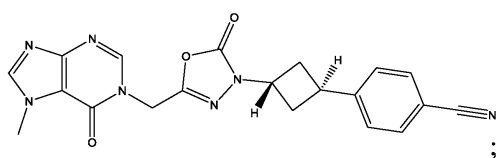
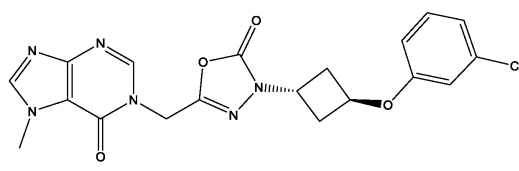
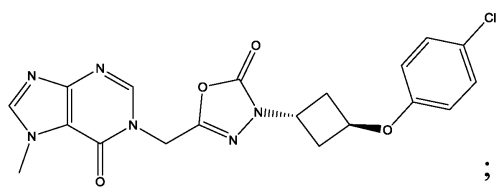


30



40

50



10

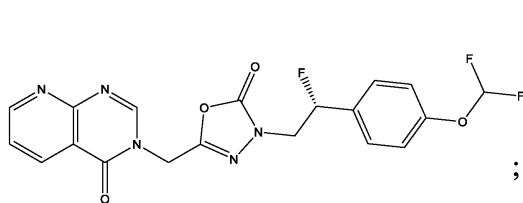
20

30

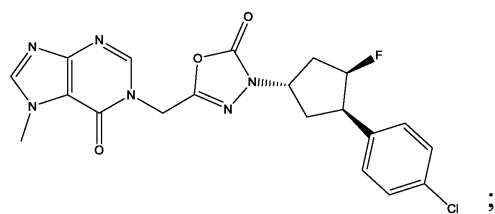
40

50

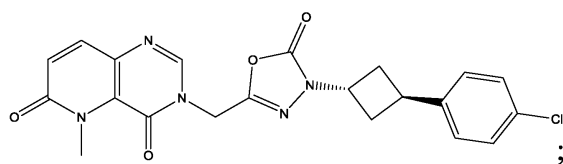




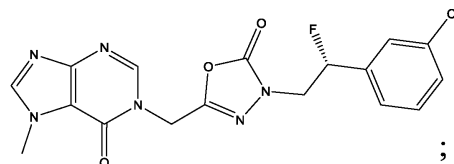
;



;

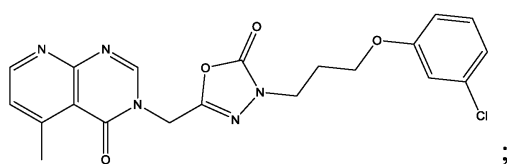


;

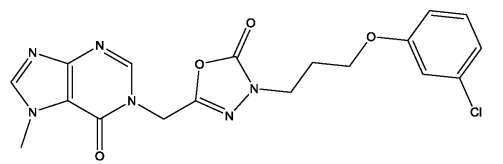


;

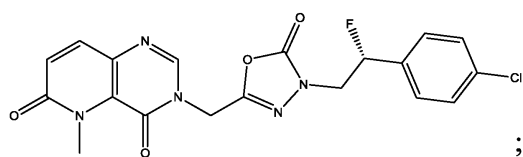
10



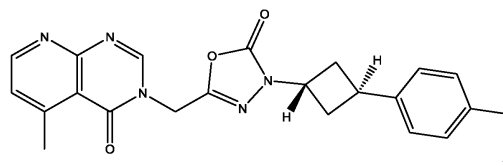
;



;

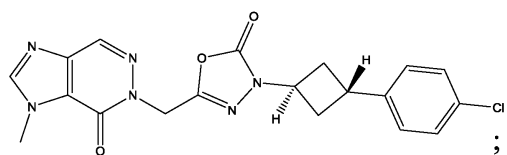


;

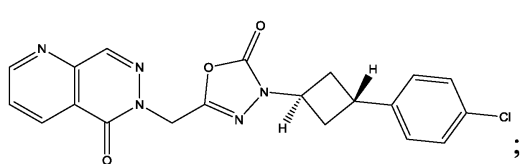


;

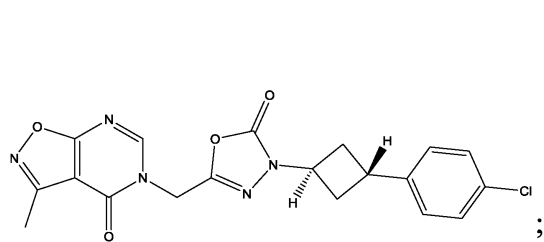
20



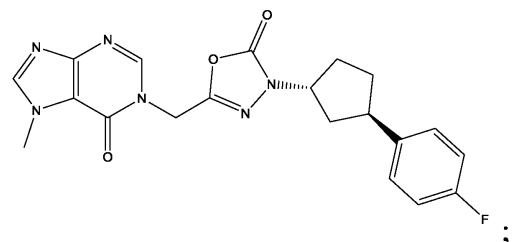
;



;

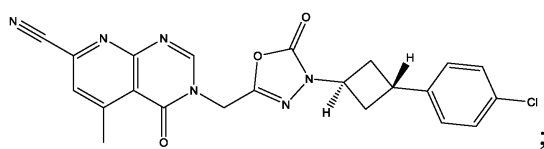


;

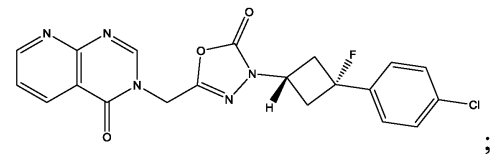


;

30



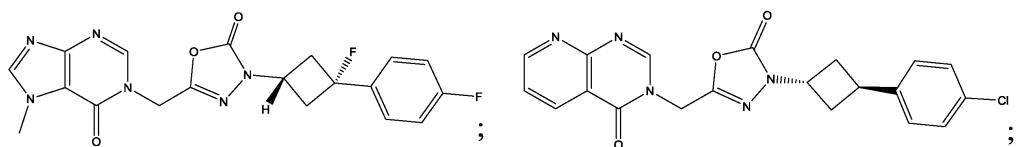
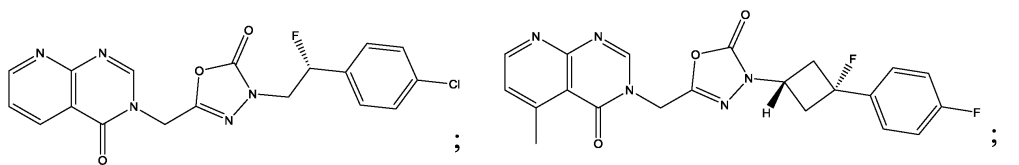
;



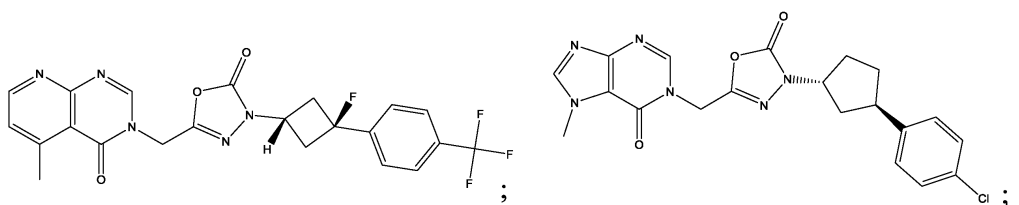
;

40

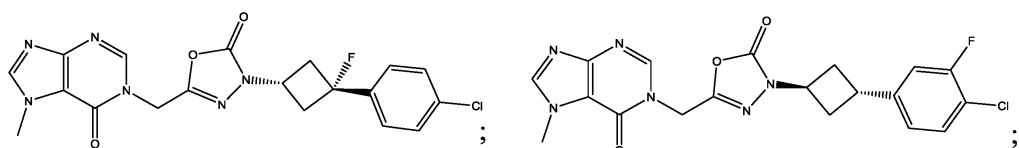
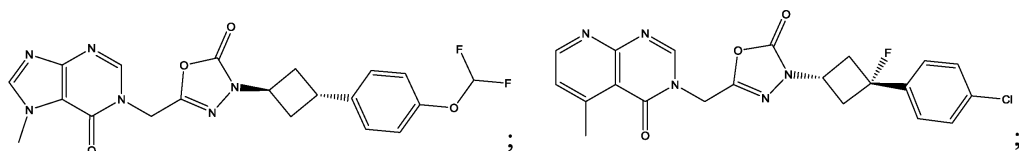
50



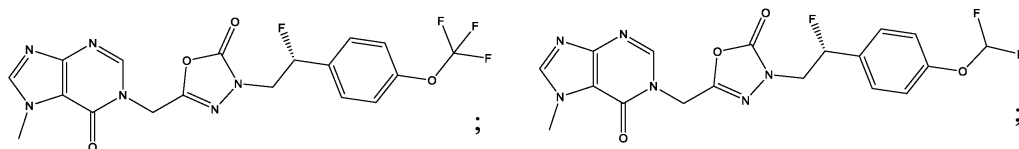
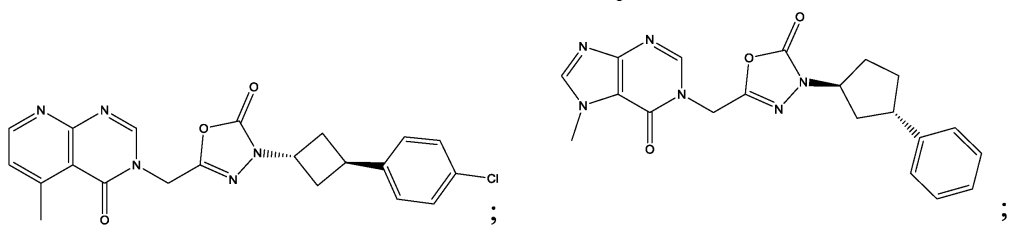
10



20

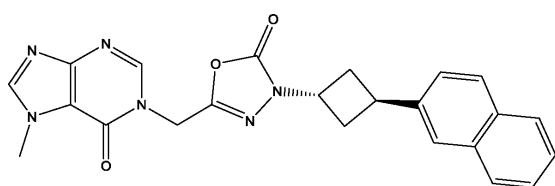
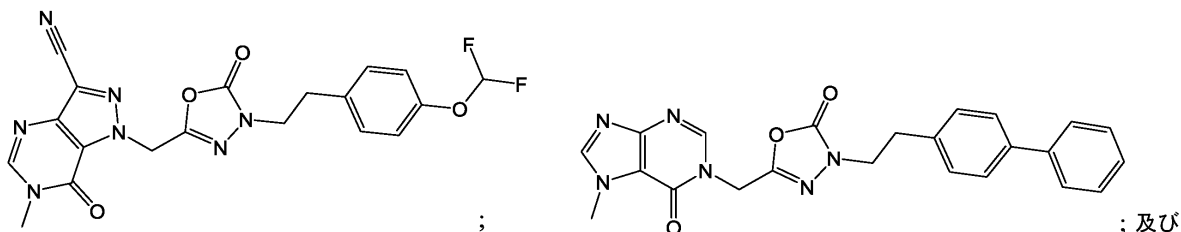
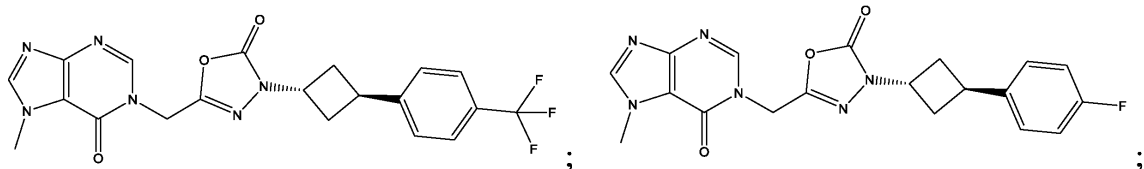


30



40

50



## 【 0 0 0 7 】

他の実施態様は、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩、及び薬学的に許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

## 【 0 0 0 8 】

他の実施態様は、内科治療において使用するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

## 【 0 0 0 9 】

他の実施態様は、呼吸器障害を処置又は予防するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

## 【 0 0 1 0 】

他の実施態様は、呼吸器障害の処置用又は予防用の医薬を調製するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

## 【 0 0 1 1 】

他の実施態様は、哺乳動物における呼吸器障害を処置するための方法であって、治療有効量の上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

## 【 0 0 1 2 】

他の実施態様は、TRPA1活性を調節するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

## 【 0 0 1 3 】

他の実施態様は、TRPA1活性が介在する疾患又は症状を処置又は予防するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

## 【 0 0 1 4 】

他の実施態様は、TRPA1活性が介在する疾患又は症状の処置用又は予防用の医薬を調製するための、上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩の使用を提供する。

## 【 0 0 1 5 】

他の実施態様は、TRPA1活性を調節するための方法であって、TRPA1と上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩とを接触させることを含む、方法を提供する。

## 【 0 0 1 6 】

他の実施態様は、哺乳動物における T R P A 1 活性が介在する疾患又は症状を処置するための方法であって、治療有効量の上記の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 7 】

発明の詳細な説明

## 【 0 0 1 8 】

定義

## 【 0 0 1 9 】

特に断りない限り、説明及び特許請求の範囲に使用される以下の具体的用語及び語句は以下のとおり定義される：

## 【 0 0 2 0 】

「部分」及び「置換基」という用語は、1個以上の化学結合によって別の原子又は分子に結合することにより分子の一部を形成している、原子又は化学結合した原子の基のことをいう。

## 【 0 0 2 1 】

「置換されている」という用語は、別の置換基又は部分での、化合物又は部分の水素原子のうちの少なくとも1個の置き換えをいう。例えば、「ハロゲンにより置換されている低級アルキル」という用語は、低級アルキル（下記に定義されるとおり）の1個以上の水素原子が、1個以上のハロゲン原子により置き換えられていることをいう（例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、クロロメチルなど）。置換基の例は、これらに限定されるものではないが、 $-C_{1-4}$ アルキル（例えば、 $-CH_3$ ）、 $-C_{1-4}$ アルコキシ、オキソ（ $=O$ ）、 $-OH$ 、 $-HOC_{1-4}$ アルキル、 $-O-HOC_{1-4}$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、 $Cl$ 及び $F$ ）、 $-C(O)CH_3$ 、ジウテリウム、 $-ジウテリオ-C_{1-4}$ アルキル（例えば、 $-CD_3$ ）、及び $-C_{2-6}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）を含む。

## 【 0 0 2 2 】

「アルキル」という用語は、1～20個の炭素原子を有する脂肪族直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素部分のことをいう。特定の実施態様において、アルキルは、1～10個の炭素原子を有する。特定の実施態様において、アルキルは、1～6個の炭素原子を有する。

## 【 0 0 2 3 】

本明細書中で使用される場合、「アルキレン」という用語は、1～12個の炭素原子（そして、別の実施態様において、1～6個の炭素原子）の直鎖又は分岐の飽和二価炭化水素基のことをいい、ここでアルキレン基は、場合により1個以上の本明細書中に記載の置換基で独立に置換されていてもよい。例は、これらに限定されるものではないが、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチルプロピレン、ペンチレンなどを含む。

## 【 0 0 2 4 】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも一部位の不飽和（即ち、炭素-炭素二重結合）を有する、2～8個の炭素原子（ $C_{2-8}$ ）の直鎖又は分岐鎖の二価炭化水素基のことをいい、ここでアルケニレン基は、場合により置換されていてもよい。例は、これらに限定されるものではないが、エチレニレン又はビニレン（ $-CH=CH-$ ）、アリル（ $-CH_2CH=CH-$ ）などを含む。

## 【 0 0 2 5 】

「縮合二環式」という用語は、2個の縮合環を有する化合物のことをいう。縮合二環式の各環は、モノ-シクロアルキレン、モノ-ヘテロシクロアルキレン、モノ-アリール及びモノ-ヘテロアリールから独立に選択されてもよい。縮合二環式の例は、これらに限定されるものではないが、6-6縮合二環式アリール（ここで「6」は、6員環のことをいう）、6-6縮合二環式ヘテロアリール、6-5縮合二環式アリール（ここで「5」は、5員環のことをいう）、6-5縮合二環式ヘテロアリール、6-5縮合二環式アリール-

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、6 - 5 縮合二環式アリール - シクロアルキレン、及び 6 - 6 縮合二環式アリール - ヘテロアリールを含む。幾つかの態様において、縮合二環式環系中の一方又は両方の環は、少なくとも = O で置換されている。

【0026】

「アルコキシ」という用語は、式： - O - R'（式中、R' は、アルキル基である）の基のことをいう。アルコキシ部分の例は、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、及び tert - ブトキシを含む。

【0027】

「アリール」という用語は、5 ~ 16 個の炭素環原子の単環、二環又は三環式芳香環を有する、環状芳香族炭化水素部分のことをいう。二環式アリール環系は、2 個の縮合 5 員アリール環を有する（5 - 5 として表される）、5 員アリール環と縮合 6 員アリール環とを有する（5 - 6 として表される）、及び 2 個の縮合 6 員アリール環を有する（6 - 6 として表される）縮合二環式を含む。アリール基は、場合により本明細書中に定義されるとおり置換されていてもよい。アリール部分の例は、これらに限定されるものではないが、フェニル、ナフチル、フェナントリル、フルオレニル、インデニル、ペントレニル、アズレニルなどを含む。「アリール」という用語はまた、環状芳香族炭化水素部分の部分水素化誘導体も含み（ただし、環状芳香族炭化水素部分の少なくとも 1 個の環が芳香族である）、それぞれ場合により置換されている。

【0028】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O 及び S から選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5 ~ 12 個の環原子の芳香環複素環の単環式又は二環式環系のことをいう。二環式ヘテロアリール環系は、2 個の縮合 5 員ヘテロアリール環を有する（5 - 5 として表される）、5 員ヘテロアリール環と縮合 6 員ヘテロアリール環とを有する（5 - 6 として表される）、及び 2 個の縮合 6 員ヘテロアリール環を有する（6 - 6 として表される）縮合二環式を含む。アリール基は、場合により本明細書中に定義されるとおり置換されていてもよい。ヘテロアリール部分の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、トリアジニル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、イソベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、プリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、プリニル、ピリドピリミジニル、ピロロピリミジニル、イミダゾトリアジニル、ピラゾロピリミジニル、ピリミドピリダジニル、ピリミドピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロピリジニル、イミダゾピリダジニル、ピリドピラジニル、トリアゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、及びキノキサリニルを含む。

【0029】

互換可能に使用され得る、「ハロ」、「ハロゲン」及び「ハロゲン化物」という用語は、フルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを含む置換基のことをいう。

【0030】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基の 1 個以上の水素原子が同一であるか又は異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子により置き換えられているアルキル基のことをいう。ハロアルキルの例は、モノフルオロ - 、ジフルオロ - 又はトリフルオロ - メチル、 - エチル又は - プロピル（例えば、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、2 - フルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、フルオロメチル、又はトリフルオロメチル）を含む。

【0031】

「ジウテリオアルキル」という用語は、1 個以上のジウテリウムで置換された上記に定義されるアルキル基、例えば、ジウテリオメチル、ジジウテリオメチル、トリジ

10

20

30

40

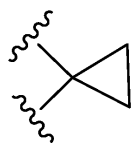
50

ユウテリオメチル、2 - ジュウテリオエチル、2, 2 - ジジュウテリオエチル、2, 2, 2 - トリジュウテリオエチル又は1, 1, 2, 2, 2 - ペンタジュウテリオエチルのことをいう。

【0032】

「シクロアルキル」及び「シクロアルキレン」という用語は、単環又は二環式（架橋二環式を含む）環、及び環内に3～10個の炭素原子を有する、飽和又は部分不飽和の炭素環式部分のことをいう。シクロアルキル部分は、場合により1個以上の置換基で置換されていてもよい。特定の実施態様において、シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含有する（即ち、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>)シクロアルキル）。他の特定の実施態様において、シクロアルキルは、3～6個の炭素原子を含有する（即ち、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>)シクロアルキル）。シクロアルキル部分の例は、これらに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びそれらの部分不飽和（シクロアルケニル）誘導体（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、及びシクロヘプテニル）を含む。シクロアルキル部分は、「スピロシクロプロピル」：

【化3】



のような「スピロシクロアルキル」の形式で結合してもよい。

【0033】

「複素環」及び「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、飽和であるか又は部分不飽和であり、そして環内に酸素、窒素及びイオウから選択される1個以上（例えば、1、2、3又は4個）のヘテロ原子を有しており、残りの環原子が炭素である、4、5、6及び7員単環式又は7、8、9及び10員二環式（架橋二環式を含む）複素環部分のことをいう。特定の実施態様において、ヘテロシクロアルキレンは、4～7員ヘテロシクロアルキレンのことをいう。複素環の環原子に関して使用される場合、窒素又はイオウは酸化型であってもよく、そして窒素は、1個以上の(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)又は基で置換されていてもよい。複素環は、そのペンダント基に任意のヘテロ原子又は炭素原子で結合されていてもよく、それは安定な構造が得られ、そして環原子のいずれもが場合により置換されていてもよい。このような飽和又は部分不飽和複素環の例は、これらに限定されるものではないが、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、及びキヌクリジニルを含む。複素環という用語はまた、インドリニル、3H-インドリル、クロマニル、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、オクタヒドロインドリル又はテトラヒドロキノリニルのように、複素環が1個以上のアリール、ヘテロアリール又はシクロアルキル環に縮合している基を含む。

【0034】

特に断りない限り、「水素」及び「ヒドロ」という用語は、水素原子(-H)の部分のことをいい、H<sub>2</sub>ではない。

【0035】

特に断りない限り、「式で示される化合物(a compound of the formula)」若しくは「式で示される化合物(a compound of formula)」、又は「式で示される化合物(compounds of the formula)」又は「式で示される化合物(compounds of formula)」という用語は、式により定義される化合物の部類から選択される任意の化合物のことをいう（そうではないと記載されない限り、任意のこのような化合物の任意の薬学的に許容し得る塩又はエステルを含む）。

## 【 0 0 3 6 】

「薬学的に許容し得る塩」という用語は、遊離塩基又は遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持している、生物学的にもそれ以外にも非所望でない塩のことをいう。本明細書中で使用される場合、「薬学的に許容し得る」とは、処方物の他の成分と適合し、そのレシピエントに対して有害でない、担体、希釈剤又は賦形剤のことをいう。塩は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸（好ましくは塩酸）と、及び酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、サリチル酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、N - アセチルシステインなどのような有機酸と形成してもよい。更に、塩は、遊離酸への無機塩基又は有機塩基の付加により調製してもよい。無機塩基に由来する塩は、これらに限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム及びマグネシウムの塩などを含む。有機塩基に由来する塩は、これらに限定されるものではないが、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、リジン、アルギニン、N - エチルピペリジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂などのような、第1級、第2級及び第3級アミン類、天然置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類並びに塩基性イオン交換樹脂の塩を含む。

10

## 【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は、薬学的に許容し得る塩の形態で存在することができる。別の実施態様は、式（I）で示される化合物を単離又は精製するための中間体として有用であり得る、式（I）で示される化合物の薬学的に許容し得ない塩を提供する。本発明の化合物はまた、薬学的に許容し得るエステル類（即ち、プロドラッグとして使用される式（I）の酸のメチルエステル及びエチルエステル）の形態でも存在し得る。本発明の化合物はまた、溶媒和、即ち、水和されていてもよい。溶媒和は、製造プロセスの過程で達成できるか、又は発生し得る（即ち、式（I）の最初の無水化合物の、吸湿性の結果として）。

20

## 【 0 0 3 8 】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質若しくは順序又はそれらの原子の空間配置が異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。ジアステレオマーは、エナンチオマーではない、1つ以上のキラル中心で反対の立体配置を有する立体異性体である。互いに重ね合わせることができない鏡像である、1つ以上の不斉中心を有する立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。ある化合物が、1つの不斉中心を有する場合、例えば、炭素原子が4つの異なる基に結合している場合、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その1つ又は複数の不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、そしてカーン・インゴルド・プレローグ（Cahn, Ingold and Prelog）のR - 及びS - 順位則によって記述されるか、或いは分子が偏光面を回転させる方法によって右旋性又は左旋性として（即ち、それぞれ（+）又は（-）- 異性体として）指定される。キラル化合物は、個々のエナンチオマー、又はこれらの混合物のいずれかとして存在することができる。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。特定の実施態様において、化合物は単一のジアステレオマー又はエナンチオマーで少なくとも約90重量%濃縮されている。他の実施態様において、化合物は単一のジアステレオマー又はエナンチオマーで少なくとも約95重量%、98重量%、又は99重量%濃縮されている。

30

40

## 【 0 0 3 9 】

本発明のある種の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）又は二重結合を有する；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体及び個々の異性体（例えば、別々のエナンチオマー）は、全てが本発明の範囲に包含されることが意図される。

## 【 0 0 4 0 】

本発明の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含むことがあり、よって異なる立体異性形で存在し得る。これらに限定されるものではないが、ジアステレオマー、エナンチオマー及びアトロプ異性体、並びにこれらの混合物（ラセミ混合物など）を含む、本発明の化

50

化合物の全ての立体異性形が、本発明の一部を形成することが意図される。幾つかの例において、立体化学は決定されていないか、又は暫定的に割り当てられている。多くの有機化合物は、光学活性形で存在する、即ち、これらは平面偏光面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記載する際に、D及びL、又はR及びSという接頭辞は、そのキラル中心についての分子の絶対配置を示すために使用される。d及びl、又は(+)及び(-)という接頭辞は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdの接頭辞を付けた化合物は右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であること以外は同一である。具体的な立体異性体はエナンチオマーとも呼ばれ得、このような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と呼ばれ、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性がなかった場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性を欠く、2つのエナンチオマー種の等モル混合物のことをいう。エナンチオマーは、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)のようなキラル分離方法によってラセミ混合物から分離してもよい。分離したエナンチオマー中のキラル中心での立体配置の割り当ては一時的なものであってよく、例示の目的で化合物中に(l)、(m)及び(n)が示されるが、立体化学は、X線結晶学的データなどから明確に確立される。

#### 【0041】

化合物の「治療有効量」という用語は、疾患の症候を予防、軽減若しくは改善するため、又は処置される対象の生存期間を延長するために有効な化合物の量を意味する。治療有効量の決定は、当技術分野の技能の範囲内である。本発明による化合物の治療有効量又は用量は、広い範囲内で変えることができ、そして当技術分野において公知の方法で決定され得よう。このような用量は、投与される具体的な化合物、投与経路、処置される症状、並びに処置される患者を含む、各特定の場合における個々の要件に合わせて調整されよう。一般に、体重約70Kgの成人への経口又は非経口投与の場合、約0.1mg~約5,000mg、1mg~約1,000mg、又は1mg~100mgの1日用量が適切であろうが、必要があれば、下限及び上限を超えてもよい。1日用量は、単回用量として若しくは分割用量にして投与することができるか、又は非経口投与では持続注入として投与されてもよい。

#### 【0042】

「薬学的に許容し得る担体」という用語は、溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤を含む医薬的投与に適合性のある、ありとあらゆる物質、並びに医薬的投与に適合性の他の物質及び化合物を含むことが意図される。任意の従来の媒体又は剤が活性化合物と非適合性である場合を除いて、本発明の組成物におけるこれらの使用が企図される。補助的な活性化合物もまた組成物に組み入れることができる。

#### 【0043】

本組成物の調製に有用な医薬担体は、固体、液体又は気体であり得る；よって、組成物は、錠剤、丸剤、カプセル剤、坐剤、散剤、腸溶性コーティング剤又は他の被保護処方物(例えば、イオン交換樹脂への結合又は脂質-タンパク質小胞へのパッケージング)、徐放性処方物、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、エアゾール剤などの剤形を取り得る。担体は、石油、動物、植物又は合成起源のものを含む種々の油(例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油など)から選択することができる。水、食塩水、デキストロース水溶液、及びグリコール類は、(血液と等張の場合)特に、注射液について好ましい液体担体である。例えば、静脈内投与用の処方物は、固体の活性成分を水に溶解して水溶液を生成させ、その溶液を無菌にすることによって調製される、活性成分の無菌水溶液を含む。好適な医薬賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、ブドウ糖、乳糖、タルク、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノールなどを含む。組成物には、保存料、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、浸透圧を調整する塩、緩衝剤などのような、従来の医薬添加剤を加

10

20

30

40

50



えてもよい。好適な医薬担体及びそれらの処方物は、E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。いずれにせよ、そのような組成物は、レシピエントへの適正な投与のための適正な剤形を調製するために、好適な担体と一緒に有効量の活性化合物を含むであろう。

【0044】

本発明の方法の実施において、治療有効量の本発明の化合物のいずれか1つ、又は本発明の化合物のいずれか又はこれらの薬学的に許容し得る塩若しくはエステル併用は、当技術分野において公知のあらゆる通常かつ許容し得る方法を介して、単独又は併用のいずれかによって投与される。よって、化合物又は組成物は、経口（例えば、口腔）、舌下、非経口（例えば、筋肉内、静脈内、又は皮下）、直腸内（例えば、坐剤又は洗浄剤による）、経皮的（例えば、皮膚電気穿孔法）又は吸入により（例えば、エアゾール剤により）、そして錠剤及び懸濁剤を含む、固体、液体又は気体投与の形態として投与することができる。投与は、持続的療法での単回の単位剤形として、又は適宜、単回投与療法として行うことができる。治療用組成物はまた、パモ酸などの親油性塩と組み合わせた油性乳剤若しくは分散剤の形態としても、又は皮下用若しくは筋肉内投与用の生分解性徐放性組成物の形態としてもよい。

10

【0045】

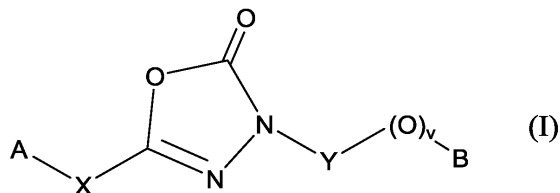
化合物

【0046】

本発明の1つの実施態様は、式(I)で示される化合物を提供する：

20

【化4】



【0047】

v は、0 又は 1 である。

30

【0048】

A は、置換及び非置換の 6 - 6 縮合二環式ヘテロアリール及び 6 - 5 縮合二環式ヘテロアリールから選択される。

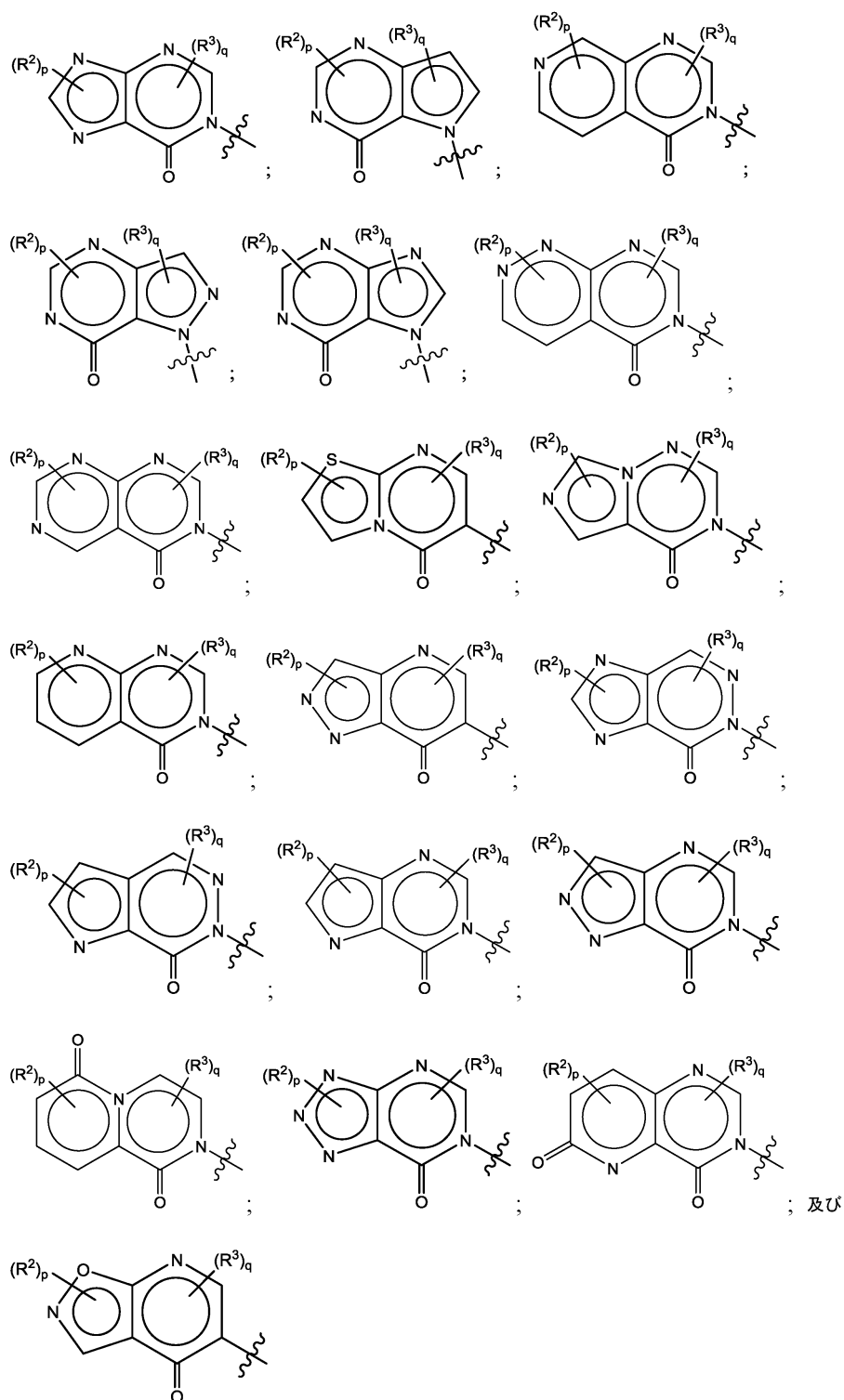
【0049】

幾つかの態様において、A は、以下：

40

50

## 【化 5】



から選択される縮合ヘテロアリール部分である。

各  $R^2$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-$ ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CN$ 、ハロ、 $-C(O)CH_3$ 、ジウテリウム、及び  $-$ ジウテリオ  $-C_{1-4}$  アルキルから独立に選択される。 $p$  は、0、1又は2である。幾つかの態様において、各  $R^2$  は、 $-CH_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-Cl$ 、及び  $F$  から独立に選択される。 $R^3$  は、 $-C_{1-4}$  アルキル、 $-$ ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-CN$ 、ハロ、ジウテリウム、及び  $-$ ジウテリオ  $-C_{1-4}$  アルキルから選択される。 $q$  は、0又は1である。幾つかの態様において、 $R^3$  は、ジウテリウム及び  $-CN$  から選択される。

【0050】

10

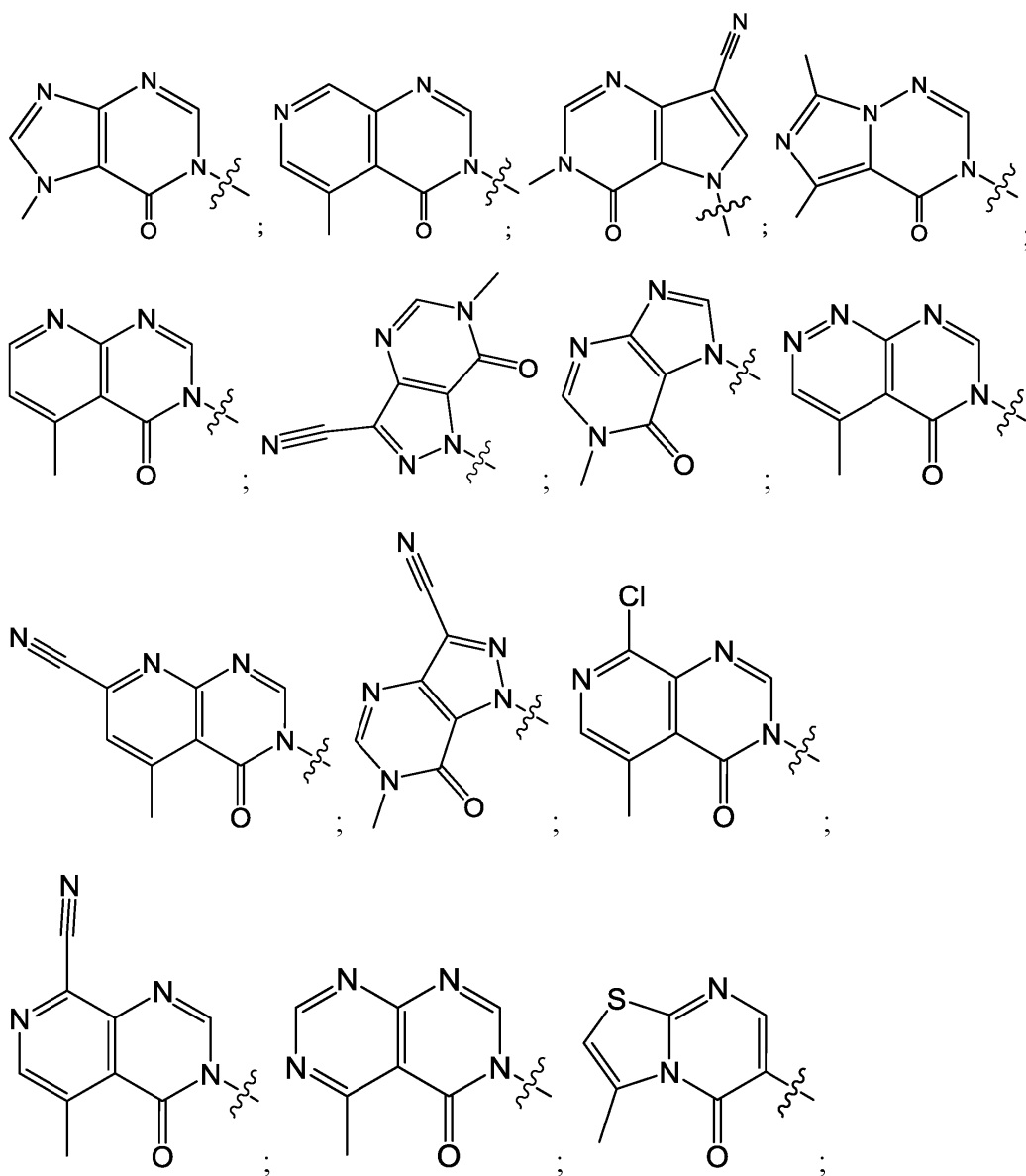
20

30

40

50

幾つかの態様において、Aは、以下：  
【化6】



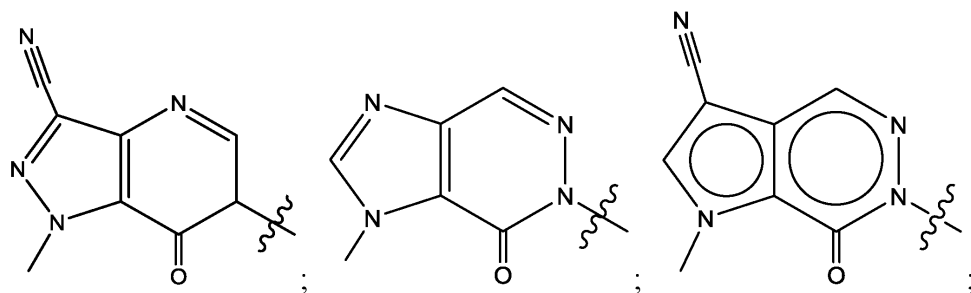
10

20

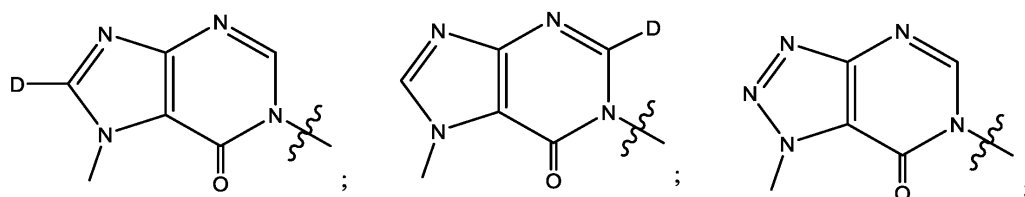
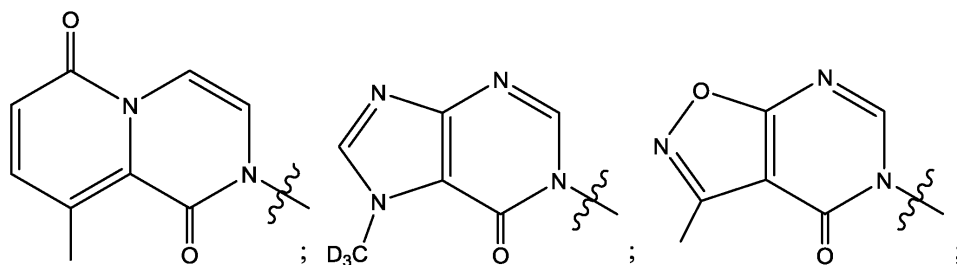
30

40

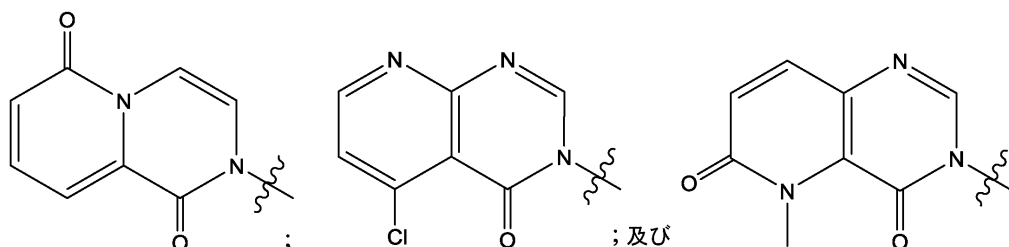
50



10



20



30

から選択される。

【 0 0 5 1 】

Xは、結合、 $C_1 - 4$ アルキレン、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、及び $-N(R^1)-$ （式中、 $R^1$ は、H及び $C_1 - 6$ アルキルから選択される）から選択される。幾つかの態様において、Xは、 $-CH_2-$ である。

【 0 0 5 2 】

Yは、置換及び非置換の $C_1 - 4$ アルキレン、 $C_2 - 4$ アルケニレン及び $C_3 - 6$ シクロアルキレンから選択され、ここで、 $C_1 - 4$ アルキレン又は $C_2 - 4$ アルケニレンの1個以上の炭素は、 $-O-$ 又は $-C(O)-$ で置き換えられていてもよい。幾つかの態様において、Yは、置換及び非置換の $C_2 - 3$ アルキレン、 $C_2$ アルケニレン及び $C_4 - 8$ シクロアルキレンから選択される。幾つかの態様において、Yは、 $-C_1 - 4$ アルキル、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-シクロプロピル$ 、 $-ジウテリウム$ 、及び $-ジウテリオ$ 、 $-C_1 - 4$ アルキルから独立に選択される1個以上の置換基で置換されている。幾つかの態様において、Yは、 $-H$ 、 $-C_1 - 4$ アルキル、 $-OH$ 、及び $-C_3 - 4$ シクロアルキルの少なくとも1個で置換されている。幾つかの他の態様において、Yは、 $F$ 、 $-CH_3$ 、 $-OH$ 又は $-シクロプロピル$ で置換されている。

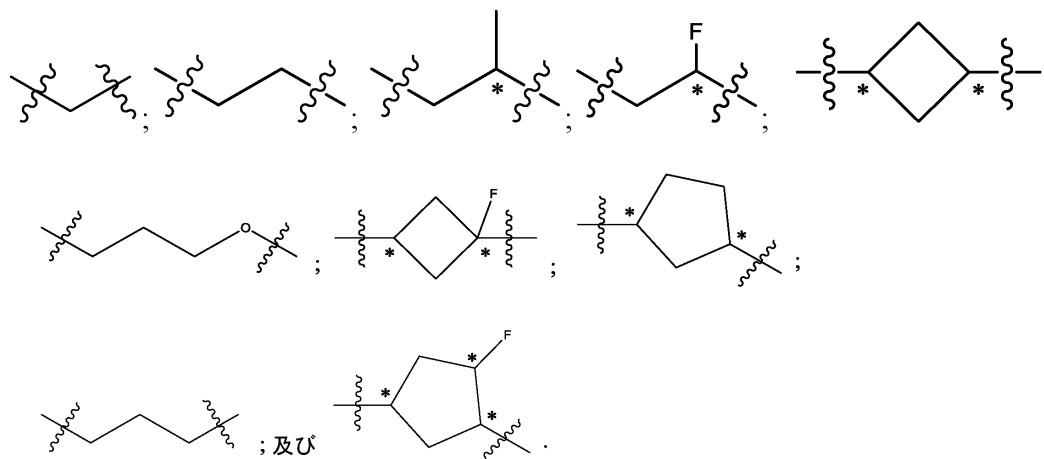
40

【 0 0 5 3 】

幾つかの態様において、Yは、以下：

50

## 【化 7】



10

[ 式中、\* は、キラル中心であって、( i ) R 立体配置若しくは S 立体配置の、又は ( ii ) 複数の式 ( I ) で示される化合物について R 及び S 立体配置の混合物の、キラル中心を意味する ]  
から選択される。

## 【 0 0 5 4 】

20

B は、置換及び非置換の 5 員アリール、6 員アリール、5 員ヘテロアリール、6 員ヘテロアリール、6 - 6 縮合二環式アリール、6 - 6 縮合二環式ヘテロアリール、6 - 5 縮合二環式アリール、6 - 5 縮合二環式ヘテロアリール、6 - 5 縮合二環式アリール - ヘテロアリール、6 - 5 縮合二環式アリール - シクロアルキレン及び 6 - 6 縮合二環式アリール - ヘテロアリールから選択される。

## 【 0 0 5 5 】

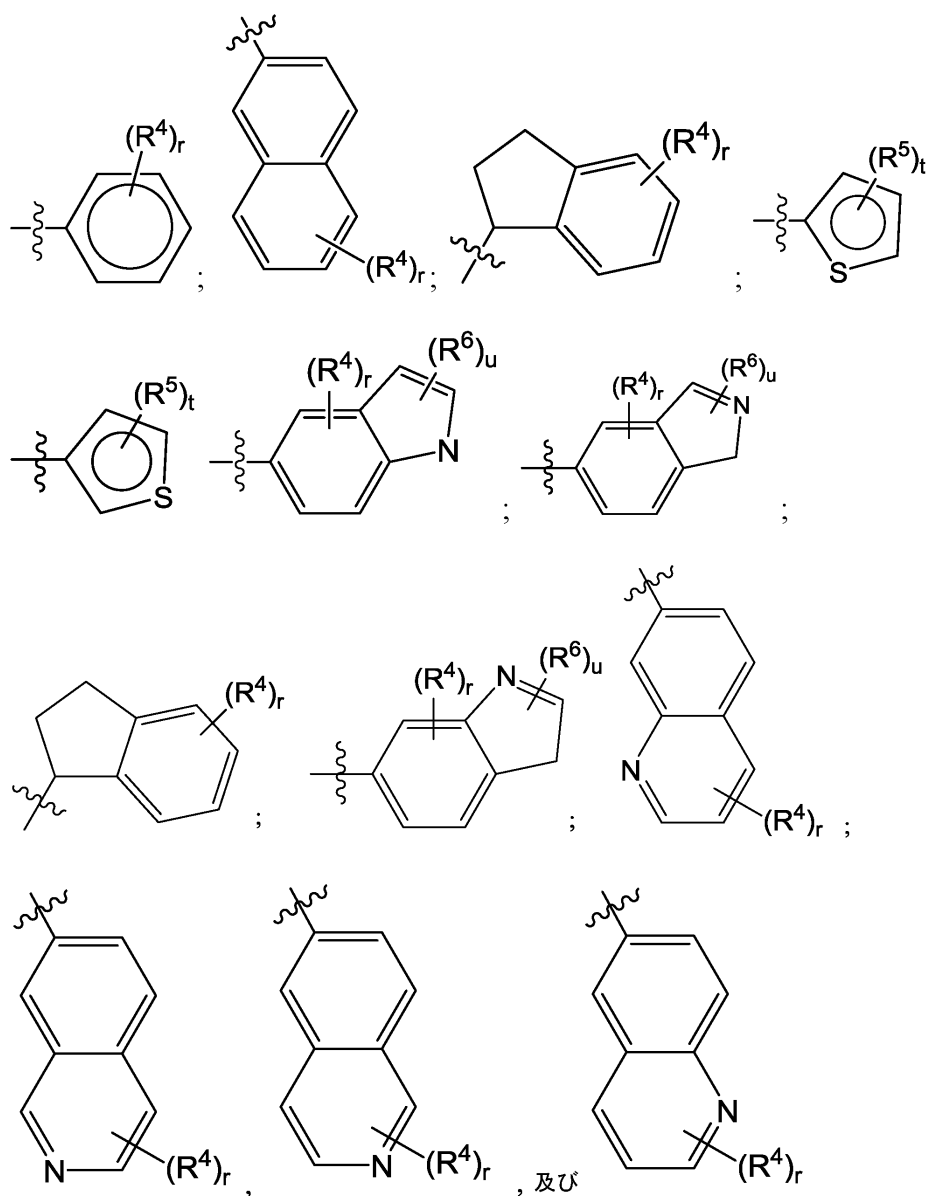
幾つかの他の態様において、B は、以下：

30

40

50

## 【化 8】



10

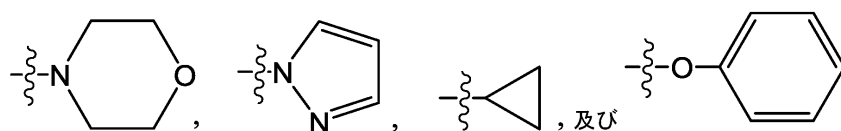
20

30

から選択される。

このような態様において、 $r$  は、0、1 及び 2 から選択され、 $R^4$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-O-$  ハロ  $C_{1-4}$  アルキル、 $-C_{1-4}$  アルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、並びに  $-フェニル$ 、

## 【化 9】

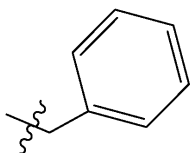


40

から独立に選択される。幾つかの態様において、 $-O-$  ハロ  $C_{1-4}$  アルキルは、 $-OCH_2F_2$  及び  $-OCH_2CF_3$  から選択される。幾つかの態様において、ハロ  $C_{1-4}$  アルキルは、 $-CH_2F_2$  及び  $-CH_2CF_3$  から選択される。幾つかの態様において、 $C_{1-4}$  アルコキシは  $-OCH_3$  である。 $t$  は、0 及び 1 から選択され、 $R^5$  は、ハロゲンである。 $u$  は、0 及び 1 から選択される。 $R^6$  は、 $C_{1-4}$  アルキル及び

50

【化 1 0】



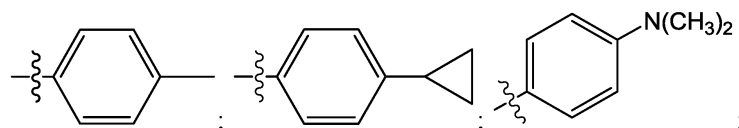
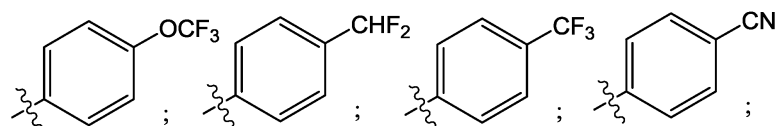
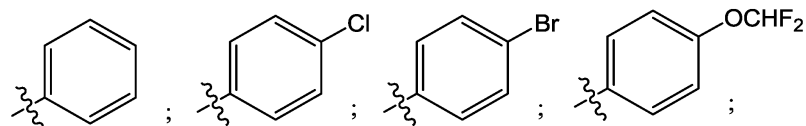
から選択される。

【 0 0 5 6】

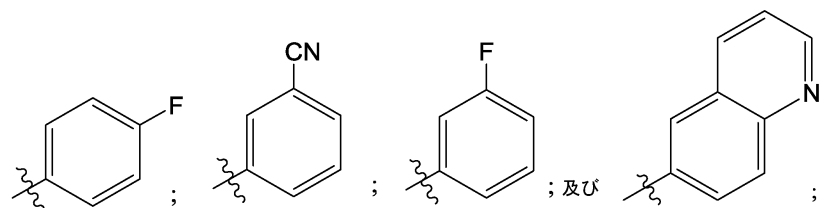
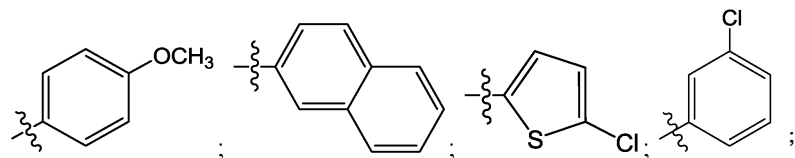
幾つかの態様において、B は、以下：

【化 1 1】

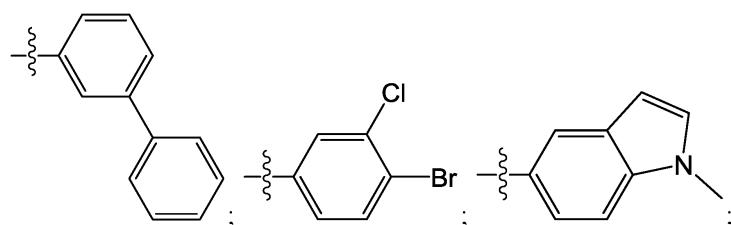
10



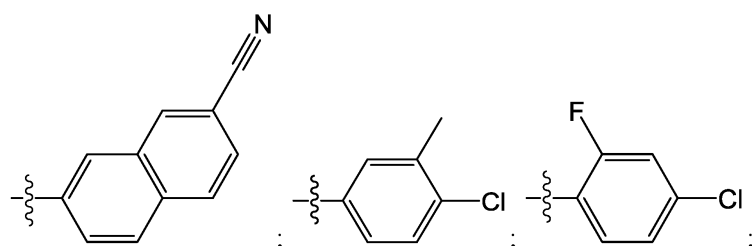
20



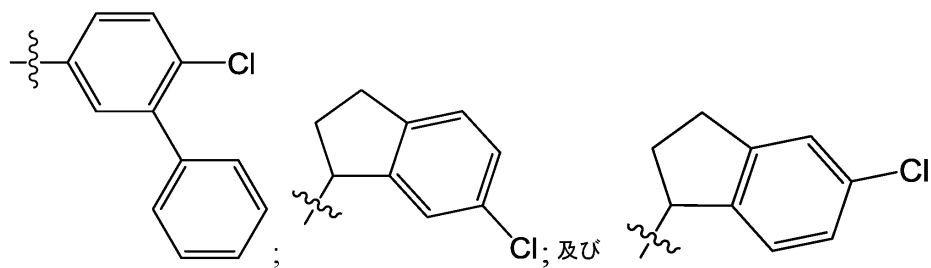
30



40



50



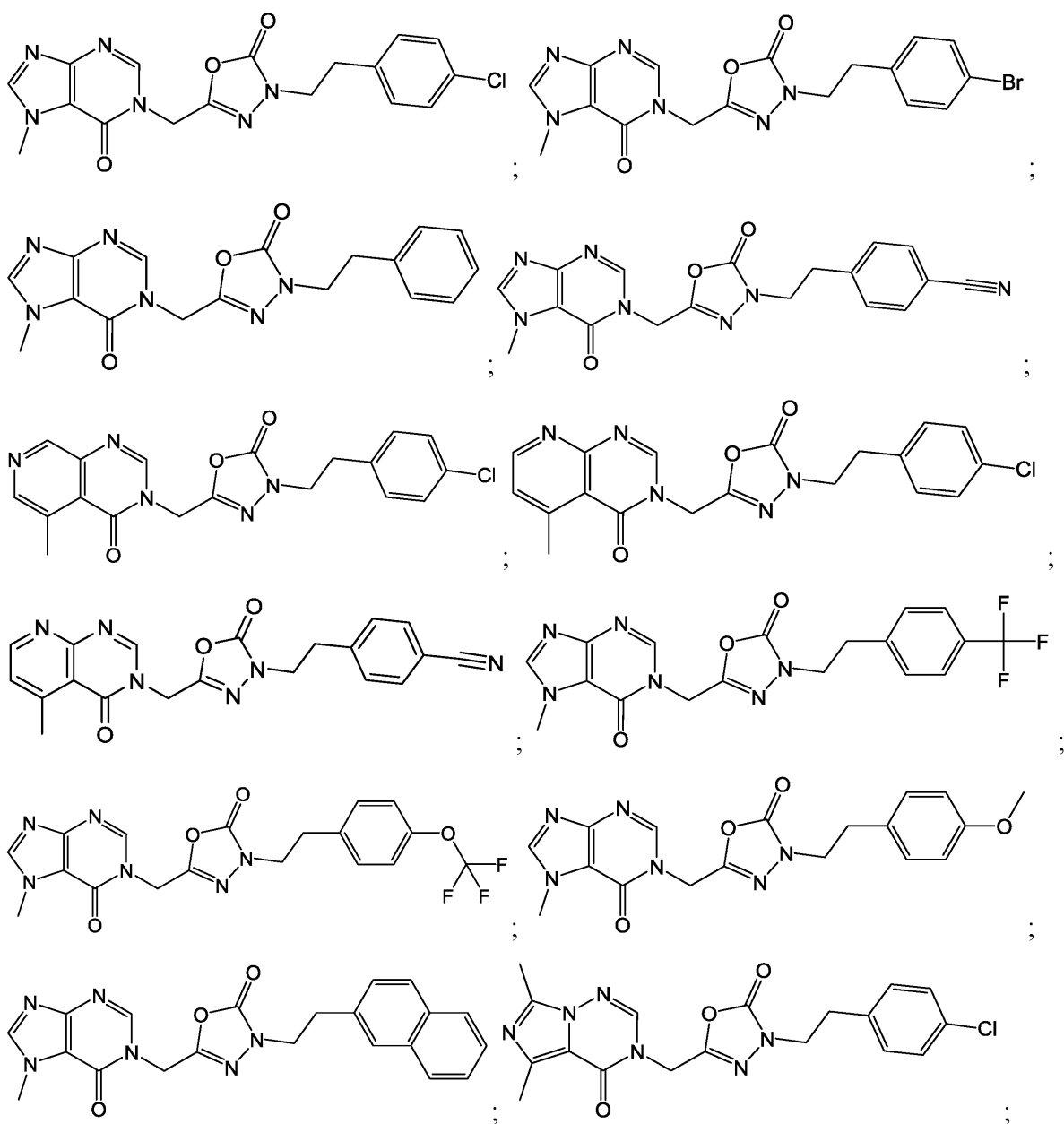
から選択される。

10

【 0 0 5 7 】

幾つかの態様において、式 ( I ) で示される化合物、又は薬学的に許容し得るその塩は、以下：

【 化 1 2 】



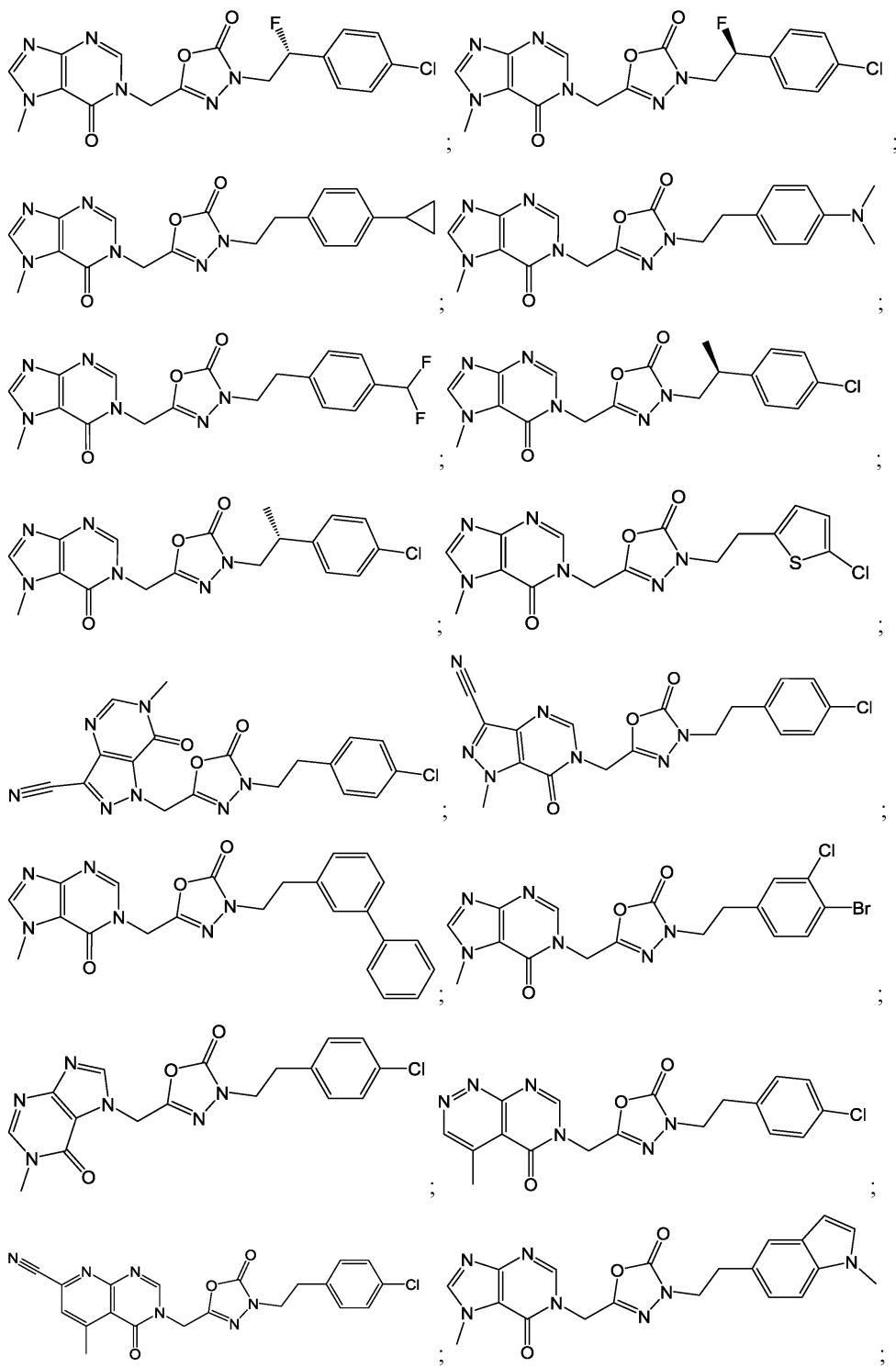
20

30

40

50





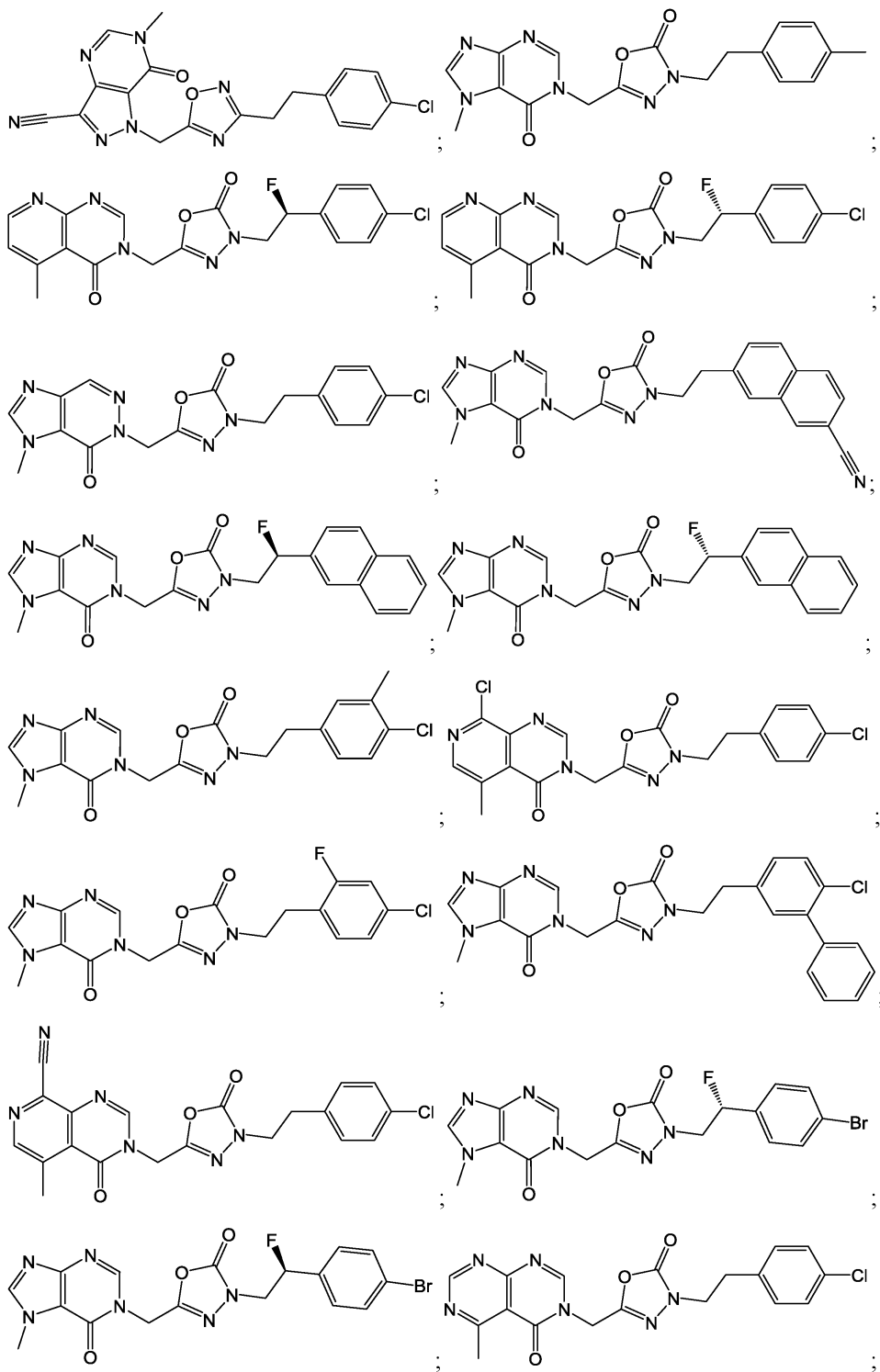
10

20

30

40

50



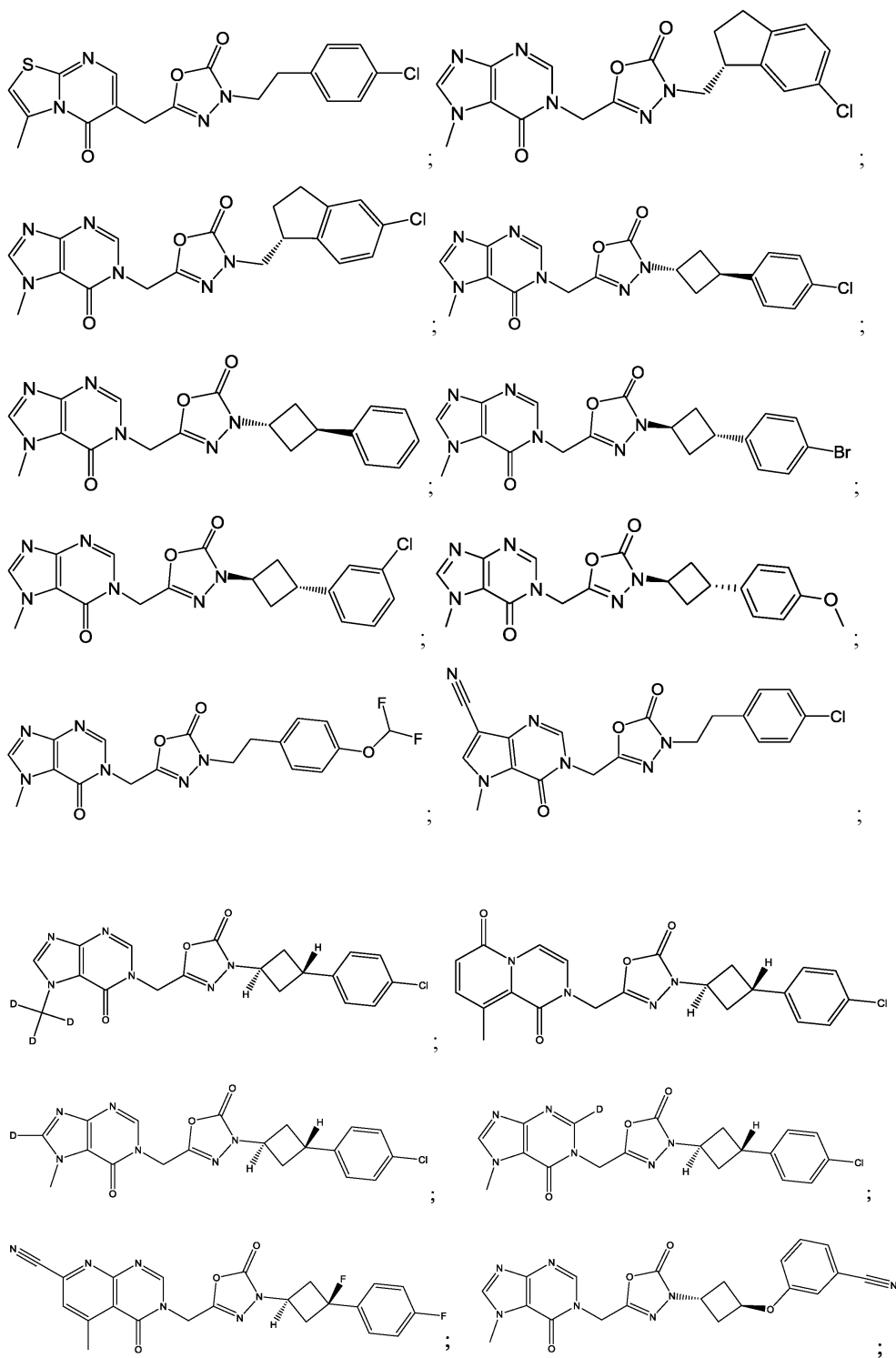
10

20

30

40

50



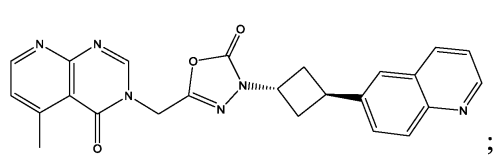
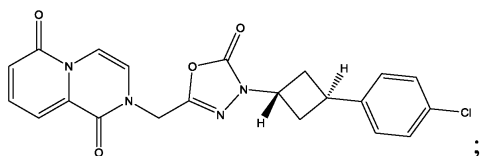
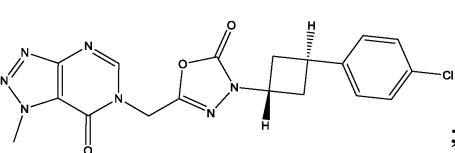
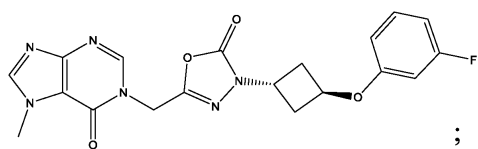
10

20

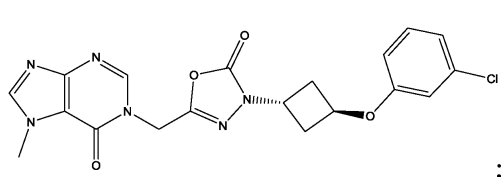
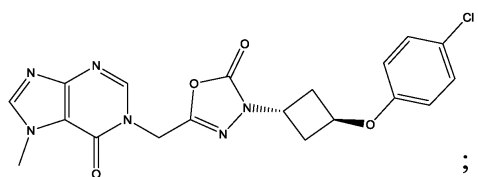
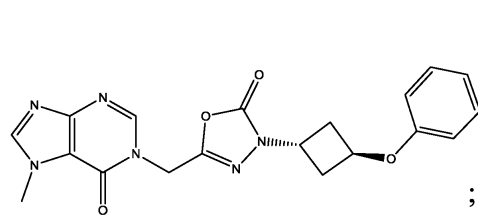
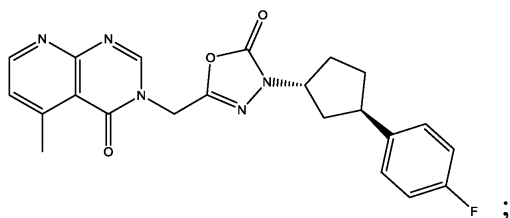
30

40

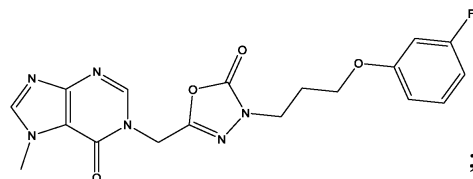
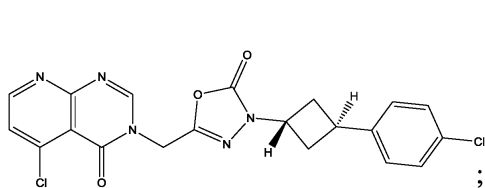
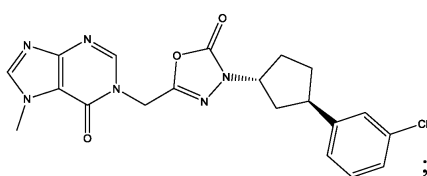
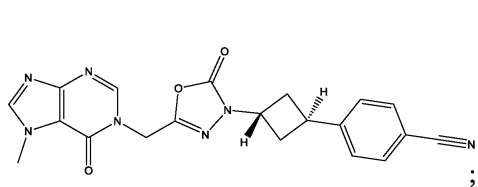
50



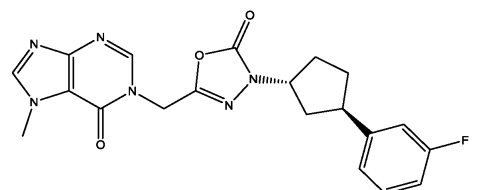
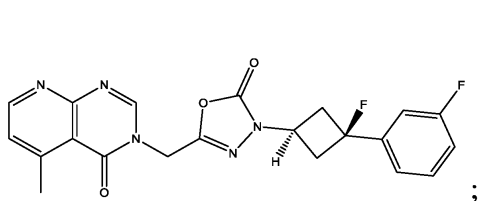
10



20

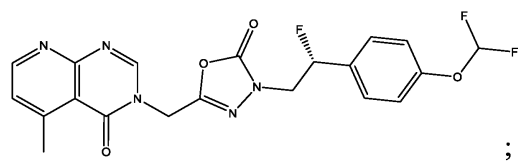
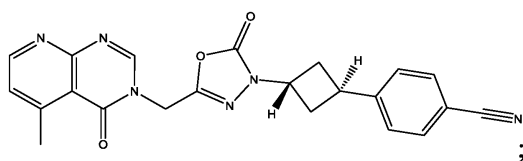
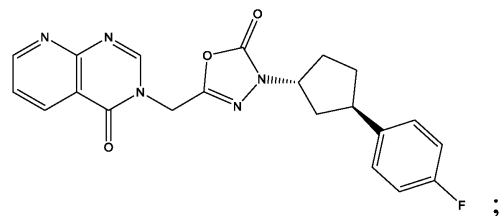
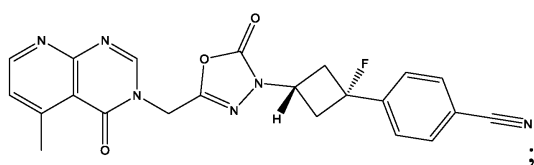


30

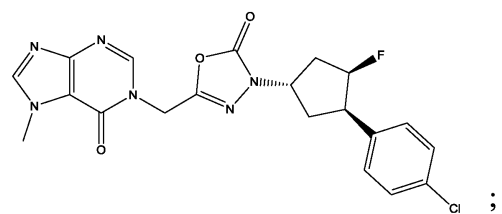
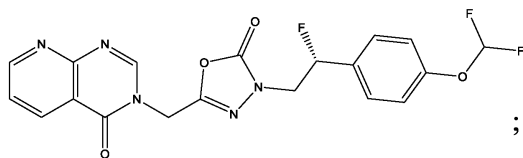


40

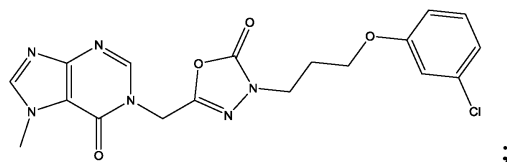
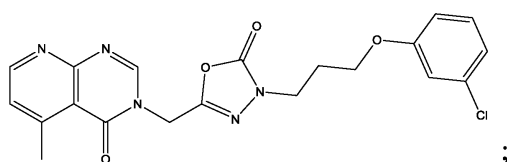
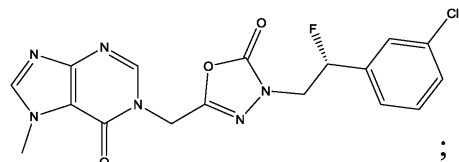
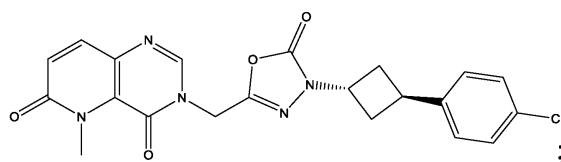
50



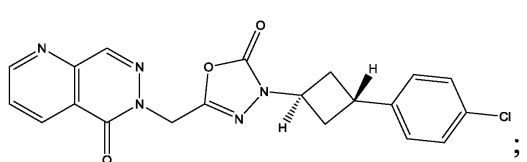
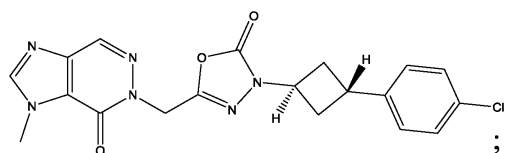
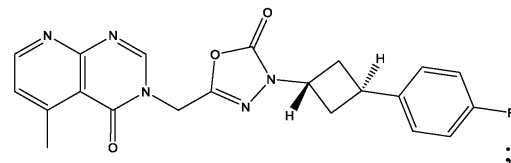
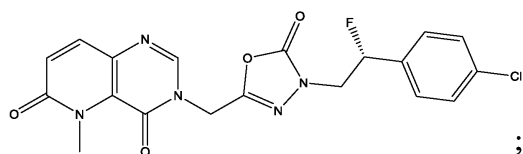
10



20

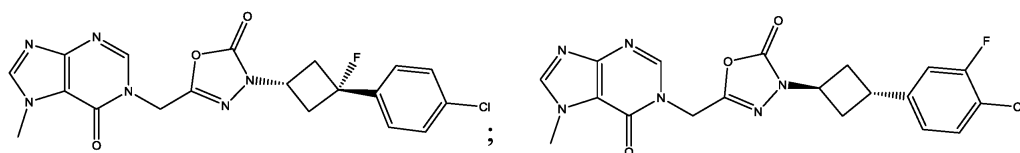
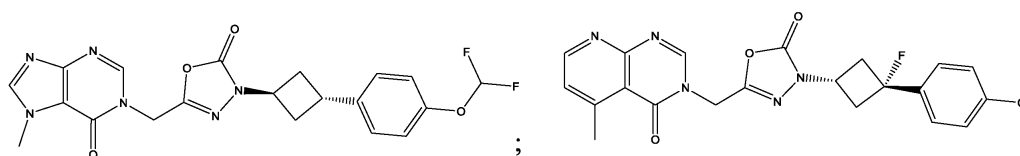
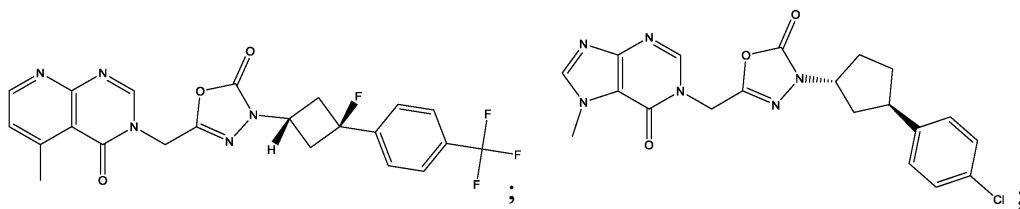
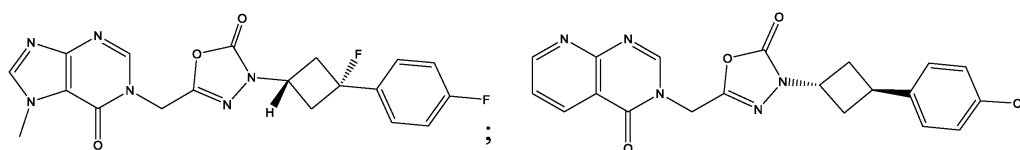
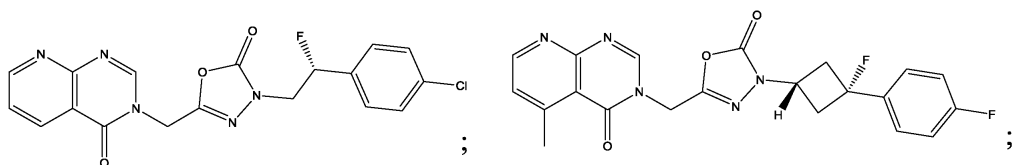
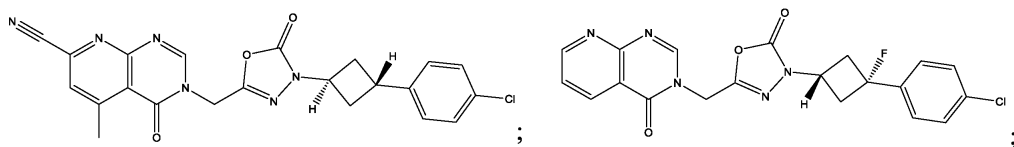
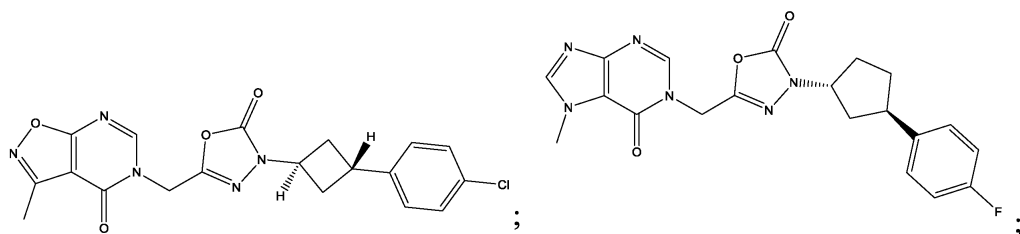


30



40

50



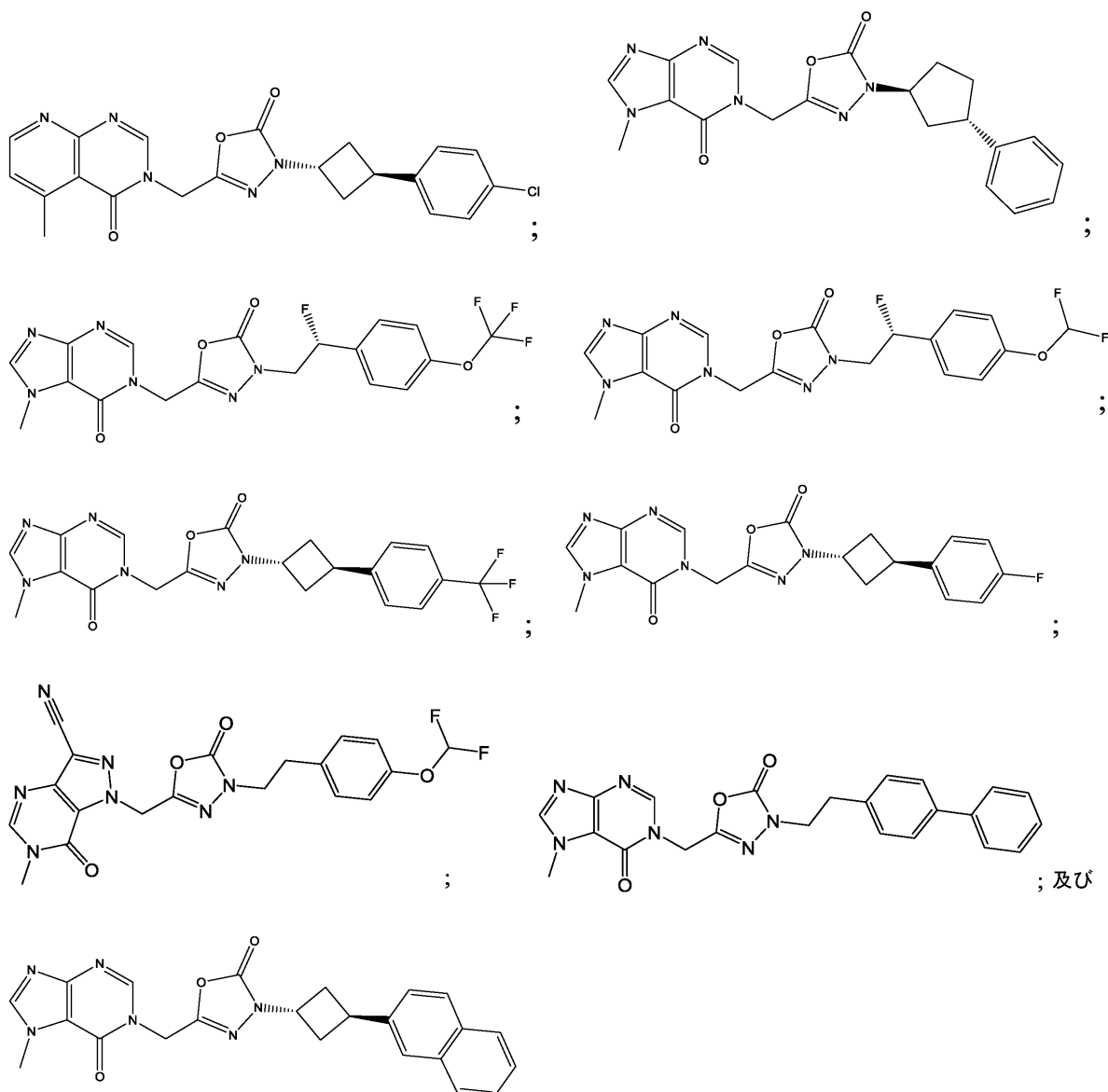
10

20

30

40

50



から選択される。

【 0 0 5 8 】

本発明の別の実施態様において、式 ( I ) で示される化合物は、その中の 1 個以上の原子を異なる原子質量又は質量数を有する原子で置き換えることによって同位体標識される。そのような同位体標識 ( 即ち、放射性標識 ) された式 ( I ) で示される化合物は、本発明の範囲内にあると考慮される。式 ( I ) で示される化合物に組み込むことができる同位体の例は、それぞれ  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 、及び  $^{125}\text{I}$  のような ( これらに限定されるものではない )、水素、炭素、窒素、酸素、リン、イオウ、フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体を含む。これらの同位体標識化合物は、例えば、イオンチャネル上の作用部位若しくは作用様式、又はイオンチャネル ( 特に TRPA1 ) 上の薬理的に重要な作用部位への結合親和性を特性決定することによって、化合物の有効性を決定又は測定するのを助けるのに有用であろう。ある種の同位体標識された式 ( I ) で示される化合物 ( 例えば、放射性同位体を組み込んだもの ) は、薬物及び / 又は基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体のトリチウム ( 即ち、 $^3\text{H}$  ) 及び炭素 - 14 ( 即ち、 $^{14}\text{C}$  ) は、それらの組み込みの容易さ及び容易な検出手段の観点からこの目的に特に有用である。例えば、式 ( I ) で示される化合物は、1、2、5、10、25、50、75、90、9

5又は99パーセントの所与の同位体で濃縮されていてもよい。

【0059】

ジュウテリウム（即ち、 $^2\text{H}$ ）のような、より重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性（例えば、インビボ半減期の増大）又は必要投与量の減少から得られる、ある治療上の利点を与え得る。

【0060】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 及び $^{13}\text{N}$ のような、陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影（Positron Emission Tomography）（PET）研究に有用であり得る。同位体標識された式（I）で示される化合物は一般に、当業者には公知の従来手法によって、又は後述される実施例に記載のものと類似の方法によって、もともと使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、調製することができる。

10

【0061】

別の実施態様において、本発明は、治療有効量の式（I）で示される化合物、並びに薬学的に許容し得る担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0062】

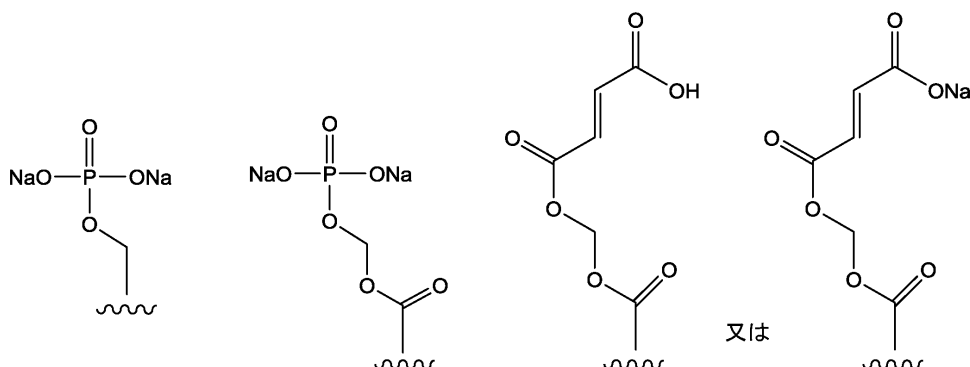
塩の形態に加えて、本発明はプロドラッグ形態の化合物を提供する。本明細書中で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下で容易に化学変化を受けて本発明の化合物を提供する化合物のことをいう。更に、プロドラッグは、エキスピボ環境において化学的又は生化学的方法によって本発明の化合物に変換することができる。例えば、プロドラッグは、好適な酵素又は化学試薬と共に経皮パッチ貯留層に入れた場合、本発明の化合物にゆっくり変換させることができる。

20

【0063】

本発明のプロドラッグは、リン酸塩、リン酸エステル、アルキルリン酸塩、アルキルリン酸エステル、アシルエーテル、又は以下に考察されるような他のプロドラッグ部分を含み得る。幾つかの実施態様では、プロドラッグ部分は以下：

【化13】



30

のとおりである。

【0064】

追加の種類のプロドラッグも包含される。例えば、アミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2、3又は4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド又はエステル結合を介して、本発明の化合物の遊離のアミノ、ヒドロキシ又はカルボン酸基に共有結合している場合。アミノ酸残基は、3文字の記号で一般に指定される20種の天然アミノ酸を含むがこれらに限定されず、ホスホセリン、ホスホトレオニン、ホスホチロシン、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、 $\gamma$ -カルボキシグルタマート、馬尿酸、オクタヒドロインドール-2-カルボン酸、スタチン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、ペニシラミン、オルニチン、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、 $\alpha$ -アラニン、 $\alpha$ -アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、メチルアラニン、p-ベンゾイルフェニルアラニン、フェニルグリシン、p

40

50



ロパルギルグリシン、サルコシン、メチオニンスルホン及びtert - ブチルグリシンをも含む。

#### 【 0 0 6 5 】

追加の種類のプロドラッグも包含される。例えば、本発明の化合物の遊離カルボキシル基を、アミド又はアルキルエステルとして誘導体化することができる。別の例として、遊離ヒドロキシ基を含む本発明の化合物は、Fleisher, D. et al., (1996) Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs *Advanced Drug Delivery Reviews*, 19:115に概説されているように、ヒドロキシ基を、リン酸エステル、ヘミコハク酸、ジメチルアミノ酢酸又はホスホリルオキシメチルオキシカルボニル基など（これらに限定されるものではない）の基に変換することによって、プロドラッグとして誘導体化することができる。ヒドロキシ及びアミノ基のカルバマートプロドラッグも、ヒドロキシ基のカーボナートプロドラッグ、スルホン酸エステル及び硫酸エステルと同様に含まれる。これらに限定されるものではないが、（アシルオキシ）メチル及び（アシルオキシ）エチルエーテル（ここで、アシル基は、エーテル、アミン及びカルボン酸官能基を含む基で場合により置換されているアルキルエステルであってよい）としてのヒドロキシ基の誘導体化、又はアシル基が上記のアミノ酸エステルである場合のヒドロキシ基の誘導体化も包含される。この種のプロドラッグは、*J. Med. Chem.*, (1996), 39:10に記載されている。より具体的な例は、アルコール基の水素原子の、（C<sub>1</sub> - 6）アルカノイルオキシメチル、1 - （（C<sub>1</sub> - 6）アルカノイルオキシ）エチル、1 - メチル - 1 - （（C<sub>1</sub> - 6）アルカノイルオキシ）エチル、（C<sub>1</sub> - 6）アルコキシカルボニルオキシメチル、N - （C<sub>1</sub> - 6）アルコキシカルボニルアミノメチル、スクシノイル、（C<sub>1</sub> - 6）アルカノイル、 - アミノ（C<sub>1</sub> - 4）アルカノイル、アリールアシル及び - アミノアシル、又は - アミノアシル - - アミノアシル [ ここで、各 - アミノアシル基は、天然 L - アミノ酸から独立に選択される ]、P（O）（OH）<sub>2</sub>、 - P（O）（O（C<sub>1</sub> - 6）アルキル）<sub>2</sub> 又はグリコシル（ヘミアセタール形の炭水化物のヒドロキシ基の脱離により生じる基）のような基での置き換えを含む。

#### 【 0 0 6 6 】

プロドラッグ誘導体の追加の例は、例えば、a ) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 及び *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b ) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c ) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8:1-38 (1992); d ) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 (1988); 並びに e ) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984)を参照のこと（それぞれが、参照により本明細書中に具体的に援用される）。

#### 【 0 0 6 7 】

更に本発明は、本発明の化合物の代謝物を提供する。本明細書中で使用される場合、「代謝物」とは、特定化合物又はその塩の体内での代謝を通して産生される生成物のことをいう。そのような生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断などから生じ得る。

#### 【 0 0 6 8 】

代謝産物は、典型的には本発明の化合物の放射性標識（例えば、<sup>14</sup>C又は<sup>3</sup>H）同位体を調製し、それを検出可能な用量（例えば、約0.5 mg/kg超）で、ラット、マウス、モルモット、サルのような動物に又はヒトに非経口投与して、代謝が起こるのに十分な時間（典型的には約30秒～30時間）放置し、その変換生成物を尿、血液又は他の生物学的試料から単離することによって同定される。これらの生成物は標識されているため容易に単離される（他の生成物は代謝物中に残存するエピトープに結合することが可能な抗体の使用により単離される）。代謝物構造は、従来法で、例えば、MS、LC/MS又はNMR分析により決定される。一般に、代謝物の分析は、当業者には周知の従来の薬物代謝研

究と同じ方法で行われる。代謝産物は、それらが他にインビボで見い出されない限り、本発明の化合物の治療的投与のための診断アッセイにおいて有用である。

【 0 0 6 9 】

本発明のある種の化合物は、非溶媒和形、更には水和形を含む溶媒和形で存在し得る。一般に、溶媒和形は非溶媒和形と等価であり、そして本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明のある種の化合物は、多結晶形又は非晶質形で存在し得る。一般に、全ての物理形態は、本発明によって企図される使用について等価であり、そして本発明の範囲内にあることが意図される。

【 0 0 7 0 】

医薬組成物及び投与

【 0 0 7 1 】

上記で提供される 1 種以上の化合物（これらの立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、同位体、薬学的に許容し得る塩又はプロドラッグを含む）に加えて、本発明はまた、式（ I ）で示される化合物又は / 及びその実施態様並びに少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体を含む、組成物及び医薬を提供する。本発明の組成物は、患者（例えば、ヒト）において T R P A 1 を選択的に阻害するために使用することができる。

【 0 0 7 2 】

本明細書中で使用される場合、「組成物」という用語は、特定量の特定成分を含む生成物、並びに特定量の特定成分の併用から直接的又は間接的に生じる任意の生成物を包含することが意図される。

【 0 0 7 3 】

1 つの実施態様において、本発明は、式（ I ）で示される化合物又はその実施態様、及びその立体異性体、幾何異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、同位体、薬学的に許容し得る塩、又はこれらのプロドラッグ、並びに薬学的に許容し得る担体、希釈剤又は賦形剤を含む医薬組成物又は医薬を提供する。別の実施態様において、本発明は、本発明の化合物を含む組成物（又は医薬）を調製することを提供する。別の実施態様において、本発明は、式（ I ）で示される化合物又はその実施態様、及び式（ I ）で示される化合物又はその実施態様を含む組成物を、それを必要とする患者（例えば、ヒト患者）に投与することを提供する。

【 0 0 7 4 】

組成物は、適正な医療行為と合致する方法で処方化され、投薬され、そして投与される。これに関連して考慮すべき要因は、処置される特定の障害、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床症状、障害の原因、剤の送達部位、投与方法、投与計画、及び医師には既知の他の要因を含む。投与される化合物の有効量は、そのような考慮事項によって左右され、例えば、疼痛のような望ましくない疾患又は障害を予防又は処置するように、T R P A 1 活性を阻害するのに必要な最小量である。例えば、そのような量は、正常細胞、又は哺乳動物全身に対して毒性である量より少なくてもよい。

【 0 0 7 5 】

一例において、用量当たり非経口投与される本発明の化合物の治療有効量は、約 0 . 0 1 ~ 1 0 0 mg/kg、或いは、例えば 1 日当たり約 0 . 1 ~ 2 0 mg/kg 患者体重の範囲であり、使用される化合物の典型的な初期範囲は 0 . 3 ~ 1 5 mg/kg/日であろう。ある実施態様において、1 日用量は、1 日 1 回投与として若しくは 1 日に 2 ~ 6 回の分割投与にして、又は徐放形態にして与えられる。7 0 kg の成人の場合、総 1 日用量は一般に約 7 mg ~ 約 1 , 4 0 0 mg であろう。この投薬レジメンは、最適な治療反応を提供するように調整されよう。化合物は、1 日当たり 1 ~ 4 回、好ましくは 1 日当たり 1 回又は 2 回の投薬レジメンで投与されよう。

【 0 0 7 6 】

本発明の化合物は、任意の簡便な投与形態、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、液剤、分散剤、懸濁剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、乳剤、パッチ剤などにして投与してもよい。このような組成物は、医薬製剤に従来的な成分、例えば、希釈剤、担体、

10

20

30

40

50

pH調整剤、甘味料、増量剤、及び更なる活性物質を含有してもよい。

【0077】

本発明の化合物は、経口、局所（口腔及び舌下を含む）、直腸内、膈内、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、髄腔内及び硬膜外、並びに鼻腔内、そして局所処置について所望される場合、病巣内投与を含む、任意の好適な手段によって投与してもよい。非経口注入は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内、脳内、眼内、病巣内又は皮下投与を含む。

【0078】

式（I）で示される化合物又はその実施態様を含む組成物は、通常、標準的な薬務により医薬組成物として処方化される。典型的な処方物は、本発明の化合物と希釈剤、担体又は賦形剤とを混合することによって調製される。好適な希釈剤、担体及び賦形剤は当業者には周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; 及び Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載されている。処方物はまた、薬物（即ち、本発明の化合物又はその医薬組成物）の洗練された体裁を提供するため、又は医薬製品（即ち、医薬）の製造を補助するために、1種以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁剤、保存料、酸化防止剤、乳白剤（opaquing agents）、流動促進剤、加工助剤、着色料、甘味料、着香剤、香味剤、希釈剤及び他の既知の添加剤を含んでもよい。好適な担体、希釈剤及び賦形剤は当業者には周知であり、リン酸塩、クエン酸塩及び他の有機酸などの緩衝剤；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤；保存料（塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム；塩化ヘキサメチルアンモニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル又はベンジルアルコール；メチル又はプロピルパラベンなどのアルキルパラベン類；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾールなど）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、又は免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、又はリジンなどのアミノ酸；ブドウ糖、マンノース、又はデキストリンを含む、単糖類、二糖類及び他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；ショ糖、マンニトール、トレハロース又はソルビトールなどの糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び/又はTWEEN（商標）、PLURONICS（商標）又はポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。本発明の活性医薬成分（例えば、式（I）で示される化合物又はその実施態様）は、コロイド薬物送達システム（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子及びナノカプセル）中又はマクロエマルジョン中の、例えば、コアセルベーション法により又は界面重合により製造されたマイクロカプセル（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル、及びポリ-（メタクリル酸メチル）マイクロカプセル）に封入することもできる。このような手法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PAに開示されている。使用される特定の担体、希釈剤又は賦形剤は、本発明の化合物が適用されている手段及び目的に依存するであろう。溶媒は一般に、哺乳動物に投与するのに安全であると当業者によって認識されている溶媒（GRAS（generally recognized as safe））に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水のような無毒の水溶性溶媒、及び水に可溶性又は混和性の他の無毒の溶媒である。好適な水性溶媒は、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）など、及びこれらの混合物を含む。許容し得る希釈剤、担体、賦形剤及び安定化剤は、使用される投与量及び濃度でレシピエントに対して無毒である。

【0079】

10

20

30

40

50

本発明の化合物（例えば、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様）の徐放性製剤を調製することができる。徐放性製剤の好適な例は、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスであって、成形品（例えば、フィルム又はマイクロカプセル）の形である、マトリックスを含む。徐放性マトリックスの例は、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（メタクリル酸 2 - ヒドロキシエチル）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号明細書）、L - グルタミン酸とL - グルタミン酸 - エチルとのコポリマー（Sidman et al., *Biopolymers* 22:547, 1983）、非分解性エチレン - 酢酸ビニル（Langer et al., *J. Bio. med. Mater. Res.* 15:167, 1981）、LUPRON DEPOT（商標）（乳酸 - グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドからなる注射可能なミクロスフェア）のような分解性乳酸 - グリコール酸コポリマー、及びポリ - D - ( - ) - 3 - ヒドロキシ酪酸（欧州特許出願公開第133,988号明細書）を含む。徐放性組成物はまた、自体公知の方法によって調製することができるリポソーム封入化合物を含む（Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 82:3688, 1985；Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77:4030, 1980；米国特許第4,485,045号及び第4,544,545号；並びに欧州特許出願公開第102,324号明細書）。通常、リポソームは小さい（約200～800オングストローム）単層型のものであり、その脂質含量は、約30モル%コレステロールを超えるが、選択される比率は最適な治療のために調整される。

10

#### 【0080】

一例において、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様は、周囲温度、適切なpH、所望の純度で、生理学的に許容し得る担体（即ち、用いられる用量及び濃度でレシピエントに無毒の担体）と混合することによって、ガレヌス投与形態に処方化してもよい。処方物のpHは、主に特定の用途及び化合物の濃度に依存するが、好ましくは約3～約8のいずれかの範囲である。一例において、式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）は、pH5の酢酸緩衝液中で処方化される。別の実施態様において、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様は無菌である。化合物は、例えば、固体又は非晶質組成物として、凍結乾燥処方物として、又は水溶液として保存してもよい。

20

#### 【0081】

経口投与に好適な本発明の化合物（例えば、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様）の処方物は、それぞれ所定量の本発明の化合物を含有する、丸剤、カプセル剤、カシエ剤又は錠剤のような別個の単位として調製することができる。

30

#### 【0082】

圧縮錠剤は、場合により結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、保存料、界面活性剤又は分散剤と混合された、粉末又は顆粒のような自由流動形の活性成分を好適な機械で圧縮することにより調製できる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末活性成分の混合物を好適な機械で成形することによって製造することができる。錠剤は、場合によりコーティングするか又は刻み目を入れることができ、場合によりそこからの活性成分の緩徐又は制御放出を提供するように処方化される。

#### 【0083】

錠剤、トローチ剤、舐剤、水性又は油性懸濁剤、分散性散剤又は顆粒剤、乳剤、硬又は軟カプセル剤（例えば、ゼラチンカプセル剤）、シロップ剤又はエリキシル剤を、経口使用のために調製することができる。経口使用を意図した本発明の化合物（例えば、式（Ⅰ）で示される化合物又はその実施態様）の処方物は、医薬組成物の製造に関して当技術分野で公知の任意の方法により調製することができ；そしてこのような組成物は、口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤を含む1種以上の剤を含有することができる。錠剤の製造に好適な無毒の薬学的に許容し得る賦形剤と混合した活性成分を含有する錠剤は、許容され得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；トウモロコシデンプン、又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；デンプン、ゼラチン又はアラビアゴムなどの結合剤；並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタ

40

50

ルクなどの滑沢剤であってよい。錠剤はコーティングされていなくとも、又は胃腸管内での崩壊及び吸着を遅らせ、それにより長期間にわたって持続作用を提供するためのマイクロカプセル化を含む既知の手法によってコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルのような時間遅延物質を単独で又はワックスと共に用いることができる。

#### 【 0 0 8 4 】

好適な経口投与剤形の例は、約 9 0 ~ 3 0 mg の乳糖無水物、約 5 ~ 4 0 mg のクロスカルメロースナトリウム、約 5 ~ 3 0 mg のポリビニルピロリドン ( P V P ) K30、及び約 1 ~ 1 0 mg のステアリン酸マグネシウムと配合された、約 1 mg、5 mg、1 0 mg、2 5 mg、3 0 mg、5 0 mg、8 0 mg、1 0 0 mg、1 5 0 mg、2 5 0 mg、3 0 0 mg 及び 5 0 0 mg の本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末成分を最初に一緒に混合し、次に P V P の溶液と混合する。得られた組成物を乾燥し、造粒し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、そして従来装置を用いて錠剤の形に打錠することができる。エアゾール処方物の一例は、本発明の化合物 ( 例えば、5 ~ 4 0 0 mg ) を好適な緩衝液 ( 例えば、リン酸緩衝液 ) に溶解し、必要に応じて、等張化剤 ( 例えば、塩化ナトリウムのような塩 ) を添加することによって調製することができる。溶液は、不純物及び混入物質を除去するために、例えば、0 . 2 ミクロンのフィルターを用いて濾過することができる。

#### 【 0 0 8 5 】

眼又は他の外部組織 ( 例えば、口及び皮膚 ) の処置には、処方物は、例えば、0 . 0 7 5 ~ 2 0 % w / w の量の活性成分を含有する局所用軟膏剤又はクリーム剤として好ましくは適用される。軟膏剤に処方される場合、活性成分はパラフィン系軟膏基剤又は水混和性軟膏基剤のいずれかと共に使用することができる。或いは、活性成分は、水中油型クリーム基剤を用いてクリーム剤に処方することができる。必要に応じて、クリーム基剤の水相は、多価アルコール ( 即ち、プロピレングリコール、ブタン 1 , 3 - ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール及びポリエチレングリコール ( PEG 400 を含む ) 及びこれらの混合物のような 2 個以上のヒドロキシル基を有するアルコール ) を含み得る。局所処方物は、望ましくは、皮膚又は他の患部を介しての活性成分の吸収又は浸透を促進する化合物を含み得る。そのような皮膚浸透促進剤の例は、ジメチルスルホキシド及び関連類似体を含む。

#### 【 0 0 8 6 】

局所処方物に関して、処置される末梢ニューロンに隣接する標的領域 ( 例えば、皮膚表面、粘膜など ) に有効量の本発明の医薬組成物を投与することが望ましい。この量は、処置される面積、使用が診断的、予防的又は治療的であるかどうか、症候の重症度、及び使用される局所ビヒクルの性質に応じて、一般に適用当たり本発明の化合物 約 0 . 0 0 0 1 mg ~ 約 1 g の範囲であろう。好ましい局所製剤は、軟膏剤であって、軟膏基剤 1 cc 当たり約 0 . 0 0 1 ~ 約 5 0 mg の活性成分が使用される軟膏剤である。医薬組成物は、経皮組成物又は経皮送達デバイス ( 「パッチ」 ) として処方化することができる。そのような組成物は、例えば、バッキング、活性化合物貯留層、制御膜、ライナー及びコンタクト型接着剤を含む。そのような経皮パッチは、必要に応じて本発明の化合物の継続的パルス送達、又はオンデマンド送達を提供するために使用してもよい。

#### 【 0 0 8 7 】

処方物は、単位用量又は複数回用量の容器 ( 例えば、密閉アンプル及びバイアル ) に包装することができ、そして使用直前に、注射用無菌液体担体 ( 例えば、水 ) の添加のみを必要とする凍結乾燥 ( freeze-dried ) ( 凍結乾燥 ( lyophilized ) ) 状態で保存することができる。即時注射剤及び懸濁剤は、先に記載した種類の無菌散剤、顆粒剤及び錠剤から調製される。好ましい単位用量処方物は、本明細書中に上記のような 1 日用量若しくは単位 1 日サブドーズ ( sub-dose ) 、又はその適切な割合の活性成分を含有するものである。

#### 【 0 0 8 8 】

結合標的が脳内に位置する場合、本発明のある実施態様は、血液脳関門を通過するための式 ( I ) で示される化合物 ( 又はその実施態様 ) を提供する。ある種の神経変性疾患は

10

20

30

40

50

、血液脳関門の透過性の上昇と関連しているため、式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）を脳に容易に導入することができる。血液脳関門がインタクトのままである場合、これらに限定されるものではないが、物理的方法、脂質ベースの方法、並びに受容体及びチャネルベースの方法を含む、血液脳関門を越えて分子を輸送するための幾つかの当該分野で公知のアプローチが存在する。

【 0 0 8 9 】

血液脳関門を越えて式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）を輸送する物理的方法は、これらに限定されるものではないが、血液脳関門を完全に迂回すること、又は血液脳関門に開口部を形成することによる方法を含む。

【 0 0 9 0 】

迂回方法は、これらに限定されるものではないが、脳内への直接注射（例えば、Papanastassiou et al., Gene Therapy 9:398-406, 2002を参照のこと）、間質注入 / 対流強化送達（例えば、Bobo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 :2076-2080, 1994を参照のこと）、及び送達デバイスの脳内留置（例えば、Gill et al., Nature Med. 9: 589-595, 2003 ; 及びGliadel Wafers（商標）（Guildford）を参照のこと）を含む。

【 0 0 9 1 】

関門に開口部を形成する方法は、これらに限定されるものではないが、超音波（例えば、米国特許出願公開第2002/0038086号明細書を参照のこと）、浸透圧（例えば、高張マンニトールの投与による（Neuwelt, E. A., Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation, Volumes 1 and 2, Plenum Press, N.Y., 1989））、及び、例えば、ブラジキニン又は透過剤A-7による透過処理（例えば、米国特許第5,112,596号明細書、同第5,268,164号明細書、同第5,506,206号明細書及び同第5,686,416号明細書を参照のこと）を含む。

【 0 0 9 2 】

血液脳関門を越えて式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）を輸送する脂質ベースの方法は、これらに限定されるものではないが、血液脳関門の血管内皮上の受容体に結合する抗体結合フラグメントに結合しているリポソームに式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）を封入すること（例えば、米国特許出願公開第2002/0025313号明細書を参照のこと）、及び低密度リポタンパク質粒子（例えば、米国特許出願公開第2004/0204354号明細書を参照のこと）又はアポリポタンパク質E（例えば、米国特許出願公開第2004/0131692号明細書を参照のこと）中に式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）をコーティングすることを含む。

【 0 0 9 3 】

血液脳関門を越えて式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）を輸送する受容体及びチャネルベースの方法は、これらに限定されるものではないが、血液脳関門の透過性を上昇させるためのグルココルチコイド遮断薬の使用（例えば、米国特許出願公開第2002/0065259号明細書、同第2003/0162695号明細書、及び同第2005/0124533号明細書を参照のこと）；カリウムチャネルを活性化すること（例えば、米国特許出願公開第2005/0089473号明細書を参照のこと）、A B C 薬物輸送体を阻害すること（例えば、米国特許出願公開第2003/0073713号明細書を参照のこと）；式（Ⅰ）で示される化合物（又はその実施態様）をトランスフェリンでコーティングすること、及び1つ以上のトランスフェリン受容体の活性を調節すること（例えば、米国特許出願公開第2003/0129186号明細書を参照のこと）、及び抗体をカチオン化すること（例えば、米国特許第5,004,697号明細書を参照のこと）を含む。

【 0 0 9 4 】

脳内使用のために、ある実施態様において、ボーラス注射が許容され得るかもしれないが、化合物は、C N S の流体貯留層への注入によって継続的に投与することができる。阻害剤は、脳室に投与することができるか、さもなければC N S 又は髄液に導入することができる。投与は、留置カテーテル及びポンプなどの継続的な投与手段を用いて行うことができるか、又は徐放性ビヒクルの埋め込み（例えば、脳内埋め込み）によって投与するこ

10

20

30

40

50

とができる。より具体的には、阻害剤は、長期に埋め込まれたカニューレを通して注入することができるか、又は浸透圧ミニポンプの助けを借りて長期に注入することができる。小径管を通してタンパク質を脳室に送達する皮下ポンプが利用可能である。非常に高性能のポンプは皮膚を通して再充填することができ、そしてそれらの送達速度は外科的介入なしに設定することができる。皮下ポンプデバイス又は全体に埋め込まれた薬物送達システムを介する継続的な脳室内注入を伴う、好適な投与プロトコール及び送達システムの例は、Harbaugh, J. Neural Transm. Suppl. 24:271, 1987; and DeYebenes et al., Mov. Disord. 2: 143, 1987により報告されるとおり、アルツハイマー病患者及びパーキンソン病の動物モデルへのドーパミン、ドーパミンアゴニスト及びコリンアゴニストの投与に使用されるものである。

10

【 0 0 9 5 】

#### 適応症及び処置方法

【 0 0 9 6 】

本発明の代表的な化合物は、TRPA1活性を調節することが示されている。したがって、本発明の化合物は、TRPA1活性が介在する疾患及び症状を処置するのに有用である。そのような疾患及び症状は、これらに限定されるものではないが、以下を含む：疼痛（急性、慢性、炎症性、又は神経因性疼痛）；搔痒又は種々の炎症性障害；内耳障害；発熱又はその他の体温調節障害；気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害；胃腸の若しくは尿路の障害；慢性閉塞性肺疾患；失禁；及びCNSへの血流低下に関連する疾患又はCNS低酸素症。

20

【 0 0 9 7 】

具体的な実施態様において、本発明の化合物は、特に、これらに限定されるものではないが、神経因性及び炎症性疼痛を含む疼痛を処置するために投与することができる。ある種類の疼痛は、疾患又は障害と考慮されるが、他の種類の疼痛は、種々の疾患又は障害の症状と考慮され、そして疼痛は、種々の病因を含み得る。本発明のTRPA1調節剤で処置可能な疼痛の例示的な種類は、変形性関節症、回旋腱板障害、関節炎（例えば、関節リウマチ又は炎症性関節炎；Barton et al. Exp. Mol. Pathol. 2006, 81(2), 166-170を参照のこと）、線維筋痛、片頭痛及び頭痛（例えば、群発性頭痛、副鼻腔炎による頭痛、又は緊張性頭痛；Goadsby Curr. Pain Headache Reports 2004, 8, 393を参照のこと）、副鼻腔炎、口腔粘膜炎、歯痛、歯科外傷、抜歯、歯科感染、火傷（Bolcskei et al., Pain 2005, 117(3), 368-376）、日焼け、皮膚炎、乾癬、湿疹、昆虫の刺咬傷、筋骨格障害、骨折、靱帯捻挫、足底筋膜炎、肋軟骨炎、腱炎、滑液包炎、テニス肘、ピッチャー肘、膝蓋腱炎、反復運動損傷、筋筋膜症候群、筋挫傷、筋炎、顎関節障害、切断術、腰痛、脊髄損傷、頸部痛、頸椎捻挫、膀胱痙攣、胃腸管障害、膀胱炎、間質性膀胱炎、胆嚢炎、尿路感染症、尿道疝痛、腎疝痛、咽頭炎、口唇ヘルペス、口内炎、外耳炎、中耳炎（Chan et al., Lancet, 2003, 361, 385）、口腔灼熱症候群、粘膜炎、食道痛、食道痙攣、腹部疾患、胃食道逆流症、脾炎、腸炎、過敏性腸疾患、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、結腸拡張、腹部収縮、憩室症、憩室炎、腸内ガス、痔核、裂肛、肛門直腸障害、前立腺炎、精巣上体炎、精巣痛、直腸炎、直腸痛、分娩、出産、子宮内膜症、月経痛、骨盤痛、外陰痛、膣炎、口唇及び性器感染症（例えば、単純ヘルペス）、胸膜炎、心外膜炎、非心臓性胸痛、挫傷、擦過傷、皮膚切開（Honore, P. et al., J Pharmacol Exp Ther., 2005, 314, 410-21）、術後疼痛、末梢神経障害、中枢性神経障害、糖尿病性神経障害、急性ヘルペス性神経痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、舌咽神経痛、非定型顔面痛、神経根障害、HIV関連神経障害、物理的神経損傷、灼熱痛、反射性交感神経性ジストロフィー、坐骨神経痛、頸椎、胸椎又は腰椎神経根障害、上腕神経叢障害、腰部神経叢障害、神経変性疾患、後頭神経痛、肋間神経痛、眼窩上神経痛、鼠径神経痛、知覚異常性大腿神経痛、陰部大腿神経痛、手根管症候群、モートン神経腫、乳房切除後症候群、開胸術後症候群、ポリオ後症候群、ギラン・バレー症候群、レイノー症候群、冠動脈攣縮（プリンツメタル型又は異型狭心症）、内臓痛覚過敏（Pomonis, J.D. et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003, 306, 387; Walker, K.M. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 20

30

40

50

03, 304(1), 56-62)、視床痛、ガン(例えば、溶骨性肉腫を含むガンにより、放射線若しくは化学療法によるガンの処置により、又はガンに関連する神経若しくは骨病変部により引き起こされる疼痛(Menendez, L. et al., *Neurosci. Lett.* 2005, 393 (1), 70-73; Asai, H. et al., *Pain* 2005, 117, 19-29を参照のこと)、或いは骨破壊痛(Ghilar di, J.R. et al., *J. Neurosci.* 2005, 25, 3126-31を参照のこと)、感染症、又は代謝性疾患に関連するか、これらから生じるか、又はこれらに起因する疼痛を含む。更には、本化合物は、内臓痛、眼痛、熱痛、歯痛、カプサイシン誘発性疼痛(並びに咳、流涙、及び気管支痙攣などの他のカプサイシン誘発症状)のような、疼痛適応症を処置するために使用してもよい。

【0098】

別の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、皮膚科学的障害又は炎症性障害などの、種々の発生源から生じ得る掻痒を処置するために投与することができる。

【0099】

別の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、腎臓又は肝胆障害、免疫学的障害、投薬反応及び未知/特異性症状からなる群より選択される障害を含む、炎症性障害を処置するために投与することができる。本発明の剤で処置可能な炎症性障害は、例えば、炎症性腸疾患(IBO)、クローン病、及び潰瘍性大腸炎(Geppetti, P. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 141, 1313-20; Yiangou, Y. et al., *Lancet* 2001, 357, 1338-39; Kimball, E.S. et al., *Neurogastroenterol. Motif.*, 2004, 16, 811)、変形性関節症(Szabo, A. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, 314, 111-119)、乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ、重症筋無力症、多発性硬化症、強皮症、糸球体腎炎、膵炎、炎症性肝炎、喘息、慢性閉塞性肺疾患、アレルギー性鼻炎、ブドウ膜炎、並びに炎症の心血管症状(アテローム動脈硬化、心筋炎、心膜炎、及び血管炎を含む)を含む。

【0100】

別の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、内耳障害を処置するために投与することができる。このような疾患は、例えば、聴覚過敏、耳鳴、前庭過敏症、及びめまい発作を含む。

【0101】

例えば、本発明の化合物は、例えば、喘息及びアレルギー関連免疫反応(Agopyan, N. et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 286, L563-72; Agopyan, N. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2003, 192, 21-35)、咳(例えば、急性若しくは慢性の咳、又は胃食道逆流症による刺激に起因する咳; Laloo, U.G. et al., *J. Appl. Physiol.* 1995, 79(4), 1082-7を参照のこと)、気管支痙攣、慢性閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、肺気腫、及びしゃっくり(hiccups)(しゃっくり(hiccoughs)、しゃっくり(singlatus))を含む、気管気管支の及び横隔膜の機能障害を処置するために投与することができる。

【0102】

別の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、膀胱過活動、炎症性痛覚過敏、膀胱の内臓反射亢進、出血性膀胱炎(Dinis, P. et al., *J. Neurosci.*, 2004, 24, 11253-11263)、間質性膀胱炎(Sculptoreanu, A. et al., *Neurosci Lett.*, 2005, 381, 42-46)、炎症性前立腺疾患、前立腺炎(Sanchez, M. et al., *Eur J Pharmacol.*, 2005, 515, 20-27)、悪心、嘔吐、腸痙攣、腸の膨満感、膀胱痙攣、尿意切迫、排便切迫及び切迫性尿失禁のような、胃腸の及び尿路の障害を処置するために投与することができる。

【0103】

別の具体的な実施態様において、本発明の化合物は、CNSへの血流低下又はCNSの低酸素症に関連する疾患を処置するために投与することができる。このような疾患は、例えば、頭部外傷、脊髄損傷、血栓塞栓性又は出血性脳卒中、一過性虚血性発作、脳血管攣縮、低血糖、心停止、てんかん重積、周産期仮死、アルツハイマー病、及びハンチントン病を含む。

【0104】

10

20

30

40

50



他の実施態様において、本発明の化合物は、不安；学習障害又は記憶障害；眼に関する疾患（緑内障、失明、眼圧上昇、及び結膜炎など）；脱毛症（例えば、脱毛を刺激することによる）；糖尿病（インスリン抵抗性糖尿病、又はインスリンの感受性若しくは分泌が介在する糖尿病状態を含む）；肥満（例えば、食欲抑制による）；消化不良；胆石症；腎臓痛；疼痛性膀胱症候群；食道炎；上気道疾患；尿失禁；急性膀胱炎；及び毒物注入（クラゲ、クモ、又はアカエイの毒物注入を含む、海洋毒性、蛇毒、又は昆虫の刺咬傷など）のような、TRPA1活性が介在する他の疾患、障害又は症状を処置するために投与することができる。

【0105】

1つの具体的な実施態様において、本発明の化合物は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、関節炎、掻痒、咳、喘息、又は炎症性腸疾患を処置するために投与される。

10

【0106】

別の実施態様において、本発明は、神経因性疼痛又は炎症性疼痛を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書中に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0107】

別の実施態様において、本発明は、TRPA1活性を調節するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

【0108】

20

別の実施態様において、本発明は、内科治療において使用するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

【0109】

別の実施態様において、本発明は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、喘息、アレルギー性鼻炎及び気管支痙攣から選択される呼吸器障害を処置するための方法であって、治療有効量の本明細書中に記載の化合物を、それを必要とする対象に投与する工程を含む、方法を提供する。

【0110】

別の実施態様において、本発明は、呼吸器障害を処置又は予防するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。

30

【0111】

別の実施態様において、本発明は、呼吸器障害の処置用又は予防用の医薬を調製するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩の使用を提供する。

【0112】

別の実施態様において、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）における呼吸器障害を処置するための方法であって、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。

【0113】

別の実施態様において、本発明は、TRPA1活性を調節するための方法であって、TRPA1と本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩とを接触させることを含む、方法を提供する。

40

【0114】

別の実施態様において、本発明は、TRPA1活性が介在する疾患又は症状を処置又は予防するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を提供する。本実施態様の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素症に関連する障害である。本実施態様の特定の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、関節炎、掻痒、咳

50

、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

【0115】

別の実施態様において、本発明は、TRPA1活性が介在する疾患又は症状の処置用又は予防用の医薬を調製するための、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩の使用を提供する。本実施態様の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素症に関連する障害である。本実施態様の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。

10

【0116】

別の実施態様において、本発明は、哺乳動物（例えば、ヒト）におけるTRPA1活性が介在する疾患又は症状を処置するための方法であって、本明細書中に記載の化合物又は薬学的に許容し得るその塩を哺乳動物に投与することを含む、方法を提供する。本実施態様の特定の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、掻痒、炎症性障害、内耳障害、発熱若しくは別の体温調節障害、気管気管支の若しくは横隔膜の機能障害、胃腸の若しくは尿路の障害、慢性閉塞性肺疾患、失禁、又はCNSへの血流低下若しくはCNSの低酸素症に関連する障害である。本実施態様の特定の態様内で、疾患又は症状は、疼痛（これらに限定されるものではないが、急性、慢性、神経因性及び炎症性疼痛を含む）、関節炎、掻痒、咳、喘息、炎症性腸疾患、又は内耳障害である。幾つかの実施態様において、疾患又は症状は、喘息である。

20

【0117】

併用療法

【0118】

本発明の化合物は、イオンチャネル介在性疾患及び症状の処置において、本発明の1種以上の他の化合物若しくは1種以上の他の治療剤と、又はこれらの任意の組合せとして有用に併用してもよい。例えば、本発明の化合物は、これらに限定されるものではないが、以下を含む他の治療剤と併用して、同時に、逐次的に又は別々に投与してもよい。

30

【0119】

麻薬性鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファンール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、メリピジン（meripidine）、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブブレノルフィン、ブトルファンール、ナルブフィン及びペンタゾシン。

【0120】

非オピオイド性鎮痛薬、例えば、アセトメニフェン（acetomeniphen）、及びサリチル酸類（例えば、アスピリン）。

【0121】

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル（diflusal）、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン及びゾメピラク。

40

【0122】

抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピン、オクスカルバゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸、トピラマート、ガバペンチン及びプレガバリン。

50

## 【 0 1 2 3 】

三環系抗鬱薬のような抗鬱薬、例えば、アミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン (despramine)、イミプラミン及びノルトリプチリン。

## 【 0 1 2 4 】

C O X - 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、及びルミラコキシブ。

## 【 0 1 2 5 】

アドレナリン作用薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスメタトミジン (dexmetatomidine)、モダフィニル、及び 4 - アミノ - 6 , 7 - ジメトキシ - 2 - ( 5 - メタンスルホンアミド - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノール - 2 - イル ) - 5 - ( 2 - ピリジル ) キナゾリン。

10

## 【 0 1 2 6 】

バルピツール酸系鎮静薬、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタピタール (butabital)、メホバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミラール (theamylal) 及びチオペンタール。

## 【 0 1 2 7 】

タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に NK - 3、NK - 2 又は NK - 1 アンタゴニスト、例えば、( a R , 9 R ) - 7 - [ 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 8 , 9 , 10 , 11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - ( 4 - メチルフェニル ) - 7 H - [ 1 , 4 ] ジアゾシノ [ 2 , 1 - g ] [ 1 , 7 ] - ナフチリジン - 6 - 13 - ジオン (TAK - 637)、5 - [ ( 2 R , 3 S ) - 2 - [ ( 1 R ) - 1 - [ 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチルフェニル) エトキシ - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 4 - モルホリニル ] - メチル ] - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - オン (MK-869)、アプレピタント、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント又は 3 - [ [ 2 - メトキシ 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] - メチルアミノ ] - 2 - フェニルピペリジン ( 2 S , 3 S )。

20

## 【 0 1 2 8 】

コールタール鎮痛薬、例えば、パラセタモール。

## 【 0 1 2 9 】

セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、パロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝物)、代謝物デメチルセルトラリン、' 3 フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d , 1 - フェンフルラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドン及びフルオキセチン。

30

## 【 0 1 3 0 】

ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン (mirtazepine)、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン (tomoxetine)、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン及びピロキサジン (Vivalan (登録商標))、特に、レボキセチン、とりわけ ( S , S ) - レボキセチンのような選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、及びベンラファキシン デュロキセチン 神経弛緩薬 鎮静薬 / 抗不安薬。

40

## 【 0 1 3 1 】

セロトニン - ノルアドレナリン二重再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝物 O - デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシبران及びイミプラミン。

## 【 0 1 3 2 】

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル。

## 【 0 1 3 3 】

50

- 5 - H T 3 アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン。
- 【 0 1 3 4 】  
代謝型グルタミン酸受容体 ( m G l u R ) アンタゴニスト。
- 【 0 1 3 5 】  
局所麻酔薬、例えば、メキシレチン及びリドカイン。
- 【 0 1 3 6 】  
コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン。
- 【 0 1 3 7 】  
抗不整脈薬、例えば、メキシレチン及びフェニトイン。
- 【 0 1 3 8 】  
ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロスピウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン及びイプラトロピウム。
- 【 0 1 3 9 】  
カンナビノイド。
- 【 0 1 4 0 】  
バニロイド受容体アゴニスト ( 例えば、レシニフェラトキシン ) 又はアンタゴニスト ( 例えば、カプサゼピン ) 。
- 【 0 1 4 1 】  
鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、及びジクロラルフェナゾン。
- 【 0 1 4 2 】  
抗不安薬、例えば、ベンゾジアゼピン類。
- 【 0 1 4 3 】  
抗鬱薬、例えば、ミルタザピン。
- 【 0 1 4 4 】  
局所剤、例えば、リドカイン、カプサイシン及びレシニフェラトキシン。
- 【 0 1 4 5 】  
筋弛緩剤、例えば、ベンゾジアゼピン類、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール及びオルフレナジン ( orphrenadine ) 。
- 【 0 1 4 6 】  
抗ヒスタミン薬又は H 1 アンタゴニスト。
- 【 0 1 4 7 】  
N M D A 受容体アンタゴニスト。
- 【 0 1 4 8 】  
5 - H T 受容体アゴニスト / アンタゴニスト。
- 【 0 1 4 9 】  
P D E V 阻害剤。
- 【 0 1 5 0 】  
トラマドール ( Tramadol ) ( 登録商標 )
- 【 0 1 5 1 】  
コリン作動性 ( ニコチン ) 鎮痛薬。
- 【 0 1 5 2 】  
- 2 - リガンド。
- 【 0 1 5 3 】  
プロスタグランジン E 2 サブタイプアンタゴニスト。
- 【 0 1 5 4 】  
ロイコトリエン B 4 アンタゴニスト。
- 【 0 1 5 5 】  
5 - リポキシゲナーゼ阻害剤

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 6 】

5 - H T 3 アンタゴニスト。

## 【 0 1 5 7 】

本明細書中で使用される場合、「併用 (combination)」とは、本発明の 1 種以上の化合物と本発明の 1 種以上の他の化合物又は 1 種以上の追加の治療剤との任意の混合物又は並び替えのことをいう。文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、「併用」は、本発明の化合物と 1 種以上の治療剤との同時又は逐次的送達を含み得る。文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、「併用」は、本発明の化合物と別の治療剤との投与剤形を含み得る。文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、「併用」は、本発明の化合物と別の治療剤との投与経路を含み得る。文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、「併用」は、本発明の化合物と別の治療剤との処方物を含み得る。投与剤形、投与経路及び医薬組成物としては、これらに限定されるものではないが、本明細書中に記載のものが挙げられる。

10

## 【実施例】

## 【 0 1 5 8 】

式 ( I ) で示される化合物の一般的調製法

## 【 0 1 5 9 】

これらの化合物を調製するのに使用される出発物質及び試薬は、一般に、Aldrich Chemical Co.のような供給業者から入手可能であるか、又はFieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-15 ; Rodd ' s Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volumes 1-5 and Supplementals ; 及び Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, Volumes 1-40のような参考文献に記載される手順に従って当業者には公知の方法により調製されるかのいずれかである。

20

## 【 0 1 6 0 】

以下の合成反応スキームは、本発明の化合物を合成することができる幾つかの方法の単なる説明であり、これらの合成反応スキームに対する種々の変更が、本出願に含まれる開示を参照した当業者によって、加えられ得るし、示唆されるであろう。

## 【 0 1 6 1 】

合成反応スキームの出発物質及び中間体は、必要に応じて、これらに限定されるものではないが、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィーなどを含む従来の手法を用いて単離及び精製することができる。このような物質は、物理定数及びスペクトルデータを含む従来の手段を用いて特徴付けられ得る。

30

## 【 0 1 6 2 】

ある例示的な実施態様が本明細書中に描かれ、記載されているが、本明細書中に一般的に記載された方法によるか、及び / 又は当業者に利用可能な方法によって、適切な出発物質を用いて本発明の化合物を調製できる。

## 【 0 1 6 3 】

中間体及び最終化合物は、フラッシュクロマトグラフィーによるか、及び / 又は逆相分取 H P L C ( 高性能液体クロマトグラフィー ) によるか、及び / 又は超臨界流体クロマトグラフィーによるかのいずれかで精製してもよい。特に断りない限り、フラッシュクロマトグラフィーは、ISCO CombiFlash ( 登録商標 ) クロマトグラフィー機器 ( Teledyne Isco, Inc. 製 ) 上のISCO又はSiliCycle製のいずれかのプレバックシリカゲルカートリッジを用いて実施してもよい。逆相分取 H P L C は、( 1 ) Polaris C-18 5  $\mu$  M カラム ( 50  $\times$  21 mm )、又は ( 2 ) XBridge Prep C-18 OBD 5  $\mu$  M カラム ( 19  $\times$  150 mm ) を用いて実施してもよい。超臨界流体クロマトグラフィーは、( 1 ) 4 . 6 cm  $\times$  5 cm、3  $\mu$  M、( 2 ) 4 . 6 cm  $\times$  5 cm、5  $\mu$  M、又は ( 3 ) 15 cm  $\times$  21 . 2 mm、5  $\mu$  M などのカラム寸法を有する、Chiral Technologiesによる充填カラムの、Chiralpak AD、Chiralpak AS、Chiralpak IA、Chiralpak IB、Chiralpak IC、Chiralcel OD、又はChiralcel OJを用いて実施してもよい。

40

50

## 【 0 1 6 4 】

質量分析 (MS) は、( 1 ) E S + モードのSciex 15質量分析計、又は( 2 ) E S I + モードのShimadzu LCMS 2020質量分析計を使用して実施してもよい。質量スペクトルデータは、特に断りない限り、一般に親イオンのみを示す。MS又はHRMSデータは、指示がある場合に特定の間mediate又は化合物について提供される。

## 【 0 1 6 5 】

核磁気共鳴分光法 (NMR) は、( 1 ) Bruker AV III 300 NMR 分光計、( 2 ) Bruker AV III 400 NMR 分光計、又は( 3 ) Bruker AV III 500 NMR 分光計を使用し、テトラメチルシランを参照して実施してもよい。NMR データは、指示がある場合に特定の間mediate又は化合物について提供される。

10

## 【 0 1 6 6 】

空気感受性試薬を伴う全ての反応は、不活性雰囲気下で行われた。特に断りない限り、試薬は供給業者から受け取ったまま使用された。

## 【 0 1 6 7 】

本開示の種々の化合物は、化学構造及び化学名によって記載されている。化学構造と化学名の間にはいかなる矛盾がある場合は、化学構造を優先させる。

## 【 0 1 6 8 】

実施例 1 : 実施例化合物の調製

## 【 0 1 6 9 】

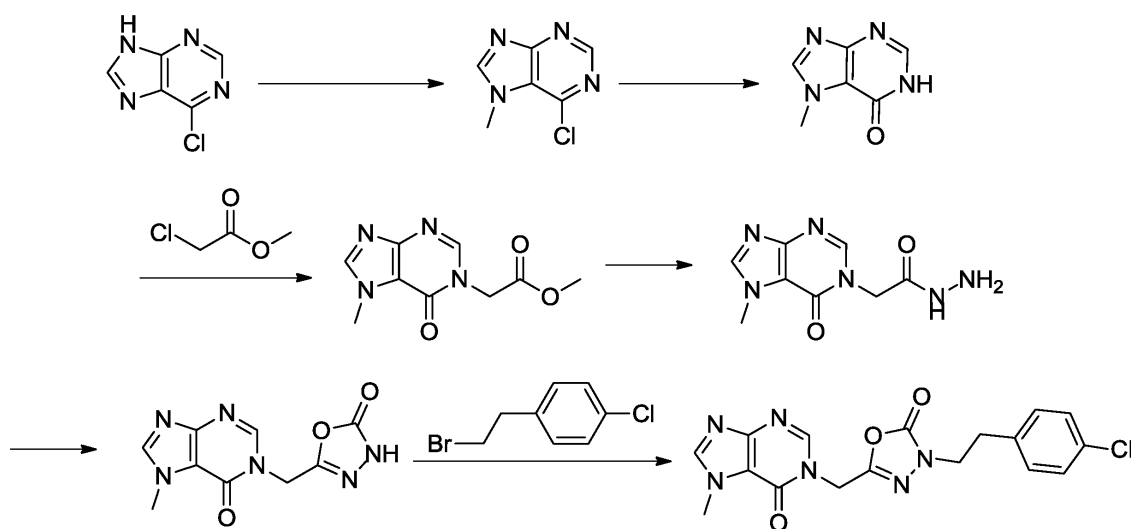
実施例化合物 1 : 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

20

## 【 0 1 7 0 】

実施例化合物 1 の全反応スキームは、以下のとおりである :

## 【 化 1 4 】



30

## 【 0 1 7 1 】

工程 1 : 6 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - プリンの調製

40

## 【 化 1 5 】



窒素の不活性雰囲気下でパージし、維持した 1 L の 3 口丸底フラスコに、6 - クロロ - 9 H - プリン ( 1 5 . 4 g , 0 . 1 m o l , 1 当量 ) 及びテトラヒドロフラン ( 1 5 5 m L ) を 0 で入れ、続いて M e M g C l ( 3 6 . 6 m L , 1 . 0 M T H F 溶液、1 . 1 当量 )

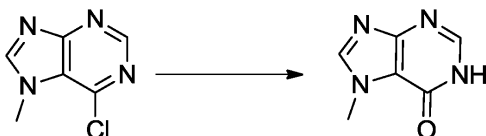
50

を撈拌しながら滴加した。混合物を 0 で 30 分間撈拌した。これに、ヨードメタン (42.6 g、3 当量) を撈拌しながら滴加した。得られた溶液を油浴中で 50 にて 5 時間撈拌し、 $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (50 mL) の添加によりクエンチし、そしてジクロロメタン ( $3 \times 50 \text{ mL}$ ) で抽出した。合わせた有機層をブライン ( $2 \times 50 \text{ mL}$ ) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、1 : 10 の比率の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / 石油エーテルから再結晶化して、所望の生成物 (7 g、42%) を帯緑色の固体として得た。

【0172】

工程 2 : 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 (7 H) - オンの調製

【化 16】



10

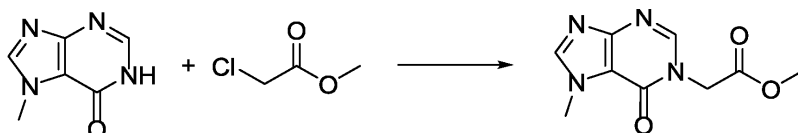
1 L の 3 口丸底フラスコに、6 - クロロ - 7 - メチル - 7 H - プリン (100 g、590 mmol、1 当量) 及びギ酸 (1 L) を入れた。得られた溶液を 70 で 3 時間撈拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、残留物を水 (500 mL) で希釈した。得られた溶液をエーテル / 酢酸エチル (20 : 1) ( $3 \times 250 \text{ mL}$ ) で抽出し、水層をトルエンと共に減圧下で濃縮して、水及びギ酸を除去した。残留物を水中に溶解した。溶液の pH 値を  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (25%) で 9 に調整し、水層を減圧下で濃縮した。固体を濾過により集め、水で 2 回洗浄し、乾燥して、所望の生成物 (55 g、62%) を黄色の固体として得た。

20

【0173】

工程 3 : 2 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル) 酢酸メチルの調製

【化 17】



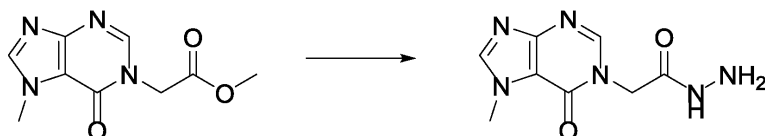
30

7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン (2 g、13.32 mmol)、2 - クロロ酢酸メチル (1.44 g、13.27 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6.5 g、19.95 mmol)、及び TBAI (49 mg、0.13 mmol) の混合物を、60 で 1 時間撈拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール (10 / 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (1.3 g、44%) を淡黄色の固体として得た。LCMS [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 223。

【0174】

工程 4 : 2 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル) アセトヒドラジドの調製

【化 18】



40

2 - (7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル) 酢酸メチル (666 mg、3.00 mmol)、メタノール (10 mL)、及びヒドラジン水和物 (1.55 g、80%) の混合物を、80 で一晩撈拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (550 mg、83%) を淡黄色の固体として得た。LCMS [ $\text{M} +$

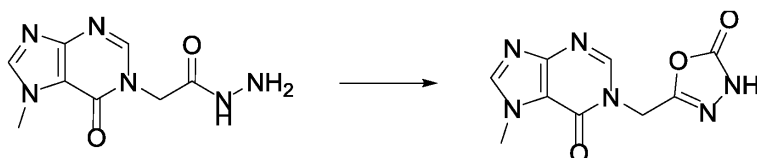
50

$H^+$  ] 223。

【0175】

工程5：7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オンの調製

【化19】



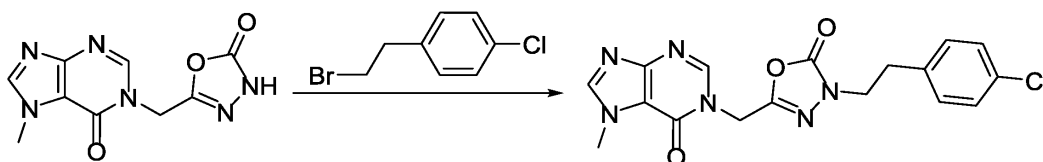
10

2-(7-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル)アセトヒドラジド(222 mg、1.00 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、及びCDI(178 mg、1.10 mmol)の混合物を、室温で3時間撹拌した。これが、DMF中の標題化合物の淡褐色の溶液をもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [ $M+H^+$ ] 249。

【0176】

工程6：3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

【化20】



20

7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン(〜0.2 M、4.5 mL、工程3から調製)の溶液を、1-(2-ブロモエチル)-4-クロロベンゼン(216 mg、0.98 mmol)、 $Cs_2CO_3$ (396 mg、1.22 mmol)、TBAI(31 mg、0.08 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合物に室温で滴加した。混合物を60℃で1時間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を、 $CH_3CN/H_2O$ (10 mmol/L  $NH_4HCO_3$ 、5%〜95%、30分)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(37.3 mg、11%)を白色の固体としてもたらした。LCMS [ $M+H^+$ ] 387。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO) 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H)。

30

【0177】

実施例化合物2：3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

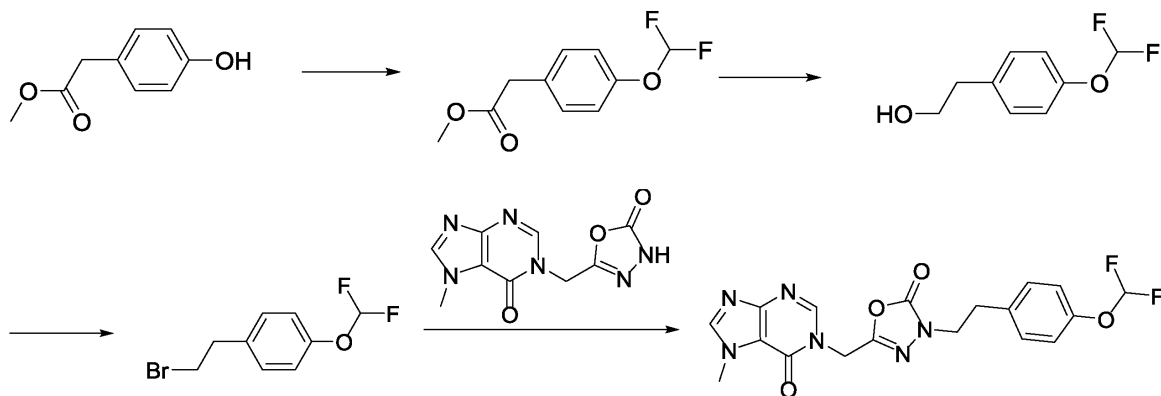
40

【0178】

実施例化合物2の全反応スキームは、以下のとおりである：



## 【化 2 1】

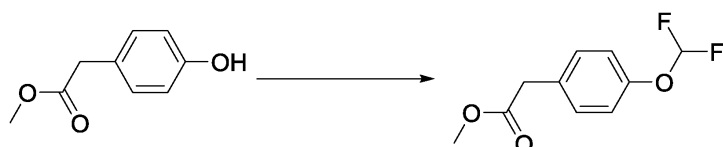


10

## 【 0 1 7 9】

工程 1： 2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]酢酸メチルの調製

## 【化 2 2】



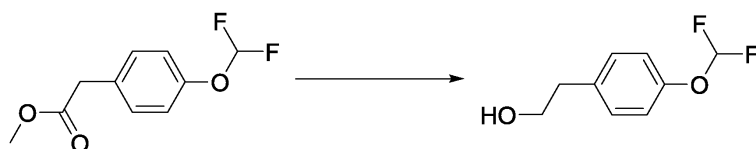
20

2 - (4 - ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (2 g、12.04 mmol)、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (2.19 g、14.36 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.71 g、14.46 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を、油浴中で 80 にて 3 時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル / 酢酸エチル (10 : 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (2 g、77%) を褐色の油状物として得た。

## 【 0 1 8 0】

工程 2： 2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン - 1 - オールの調製

## 【化 2 3】



$\text{LiAlH}_4$  (704 mg、18.55 mmol) を、氷 / 塩浴中、窒素下で、2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]酢酸メチル (2 g、9.25 mmol) とテトラヒドロフラン (50 mL) との混合物に 0 で滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。次に、反応物を 1 g の  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  の添加によりクエンチした。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (1.2 g、69%) を無色の油状物として得た。

40

## 【 0 1 8 1】

工程 3： 1 - (2 - ブロモエチル) - 4 - (ジフルオロメトキシ)ベンゼンの調製

## 【化 2 4】



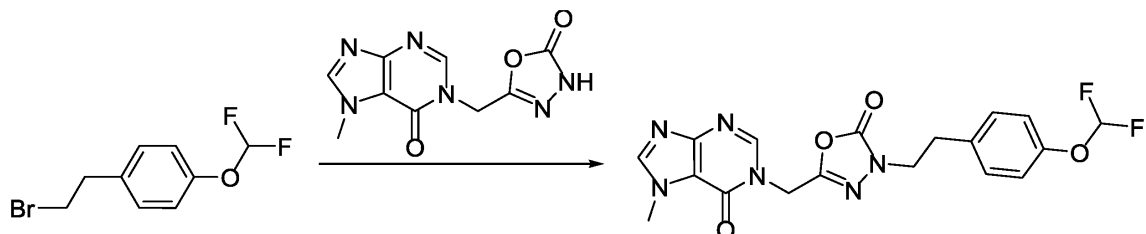
50

2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エタン - 1 - オール ( 1 g、5 . 3 1 m mol )、ジクロロメタン ( 5 0 mL )、 $\text{PPh}_3$  ( 2 . 7 9 g、1 0 . 6 4 mmol )、及び  $\text{CBr}_4$  ( 2 . 6 7 g、8 . 0 5 mmol ) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 1 0 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 . 0 6 g、7 9 % ) を白色の固体として得た。

【 0 1 8 2 】

工程 4 : 3 - ( 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 2 5 】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M、1 . 6 mL、実施例化合物 1、工程 3 に従って調製 ) の溶液を、1 - ( 2 - ブロモエチル ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) ベンゼン ( 8 9 mg、0 . 3 5 mmol )、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 3 1 5 mg、0 . 9 6 mmol )、 $\text{TBAI}$  ( 1 6 mg、0 . 0 4 mmol )、及び  $N,N$ -ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物に室温で滴加した。得られた溶液を 5 0 で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 ) で溶離する  $\text{C}18$  シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 2 7 . 1 mg、2 0 . 3 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS  $[\text{M} + \text{H}^+] = 4 1 9$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 - 6.90 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H)。

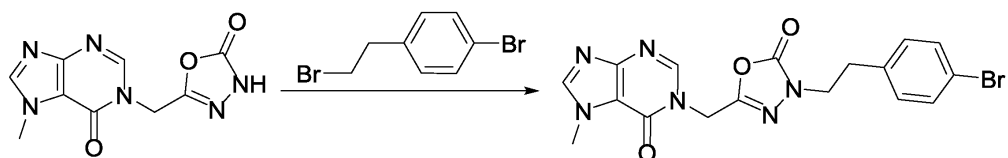
【 0 1 8 3 】

実施例化合物 3 : 3 - ( 4 - ブロモフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 0 1 8 4 】

実施例化合物 3 の反応スキームは、以下のとおりである :

【 化 2 6 】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M、1 . 5 mL、実施例化合物 1、工程 3 に従って調製 ) の溶液を、 $\text{TBAI}$  ( 1 2 mg、0 . 0 3 mmol )、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  ( 2 2 2 mg、0 . 6 8 mmol )、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド ( 1 0 mL )、及び 1 - ブロモ - 4 - ( 2 - ブロモエチル ) ベンゼン ( 8 8 mg、0 . 3 3 mmol ) の混合物に室温で滴加した。混合物を 6 0 で 1 . 5 時間撹拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$

で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(21.3 mg、15%)を灰色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 431。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

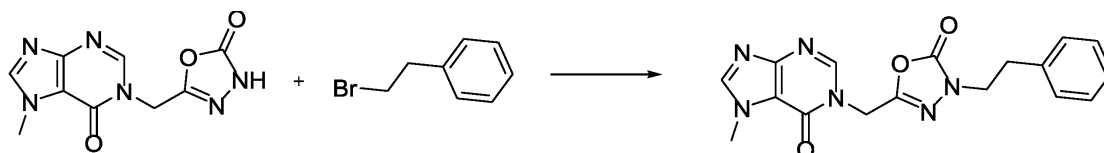
【0185】

実施例化合物4：5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 3 - フェネチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

【0186】

実施例化合物4の反応スキームは、以下のとおりである：

【化27】



7 - メチル - 1 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン (~ 0.2 M、2 mL、実施例化合物1、工程3に従って調製)の溶液を、(2 - プロモエチル)ベンゼン(77 mg、0.42 mmol)、TBAI(1.5 mg、0.004 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(269 mg、0.83 mmol)、及びN, N - ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合物に室温で滴加した。得られた溶液を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を、30分で5% ~ 95%に増加するCH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(35.8 mg、24%)をオフホワイト色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 353。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H)。

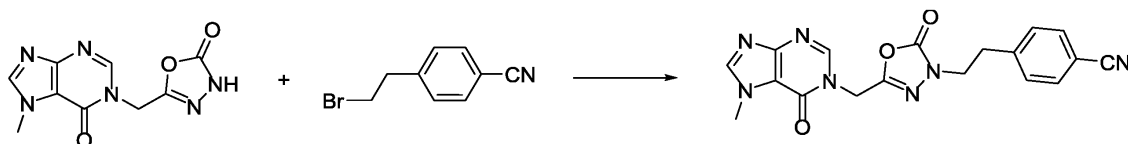
【0187】

実施例化合物5：4 - (2 - ((5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 (2 H) - イル)エチル)ベンゾニトリルの調製

【0188】

実施例化合物5の反応スキームは、以下のとおりである：

【化28】



7 - メチル - 1 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン (~ 0.2 M、5 mL、実施例化合物1、工程3に従って調製)の溶液を、4 - (2 - プロモエチル)ベンゾニトリル(222 mg、1.06 mmol)、TBAI(36.9 mg、0.100 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(658 mg、2.02 mmol)、及びN, N - ジメチルホルムアミド(10 mL、129.22 mmol)の混合物中に室温で滴加した。得られた溶液を60℃で3時間撹拌した。反応混合物を30分で5% ~ 95%に増加するCH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(41.1 mg、9%)を淡黄色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 378。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

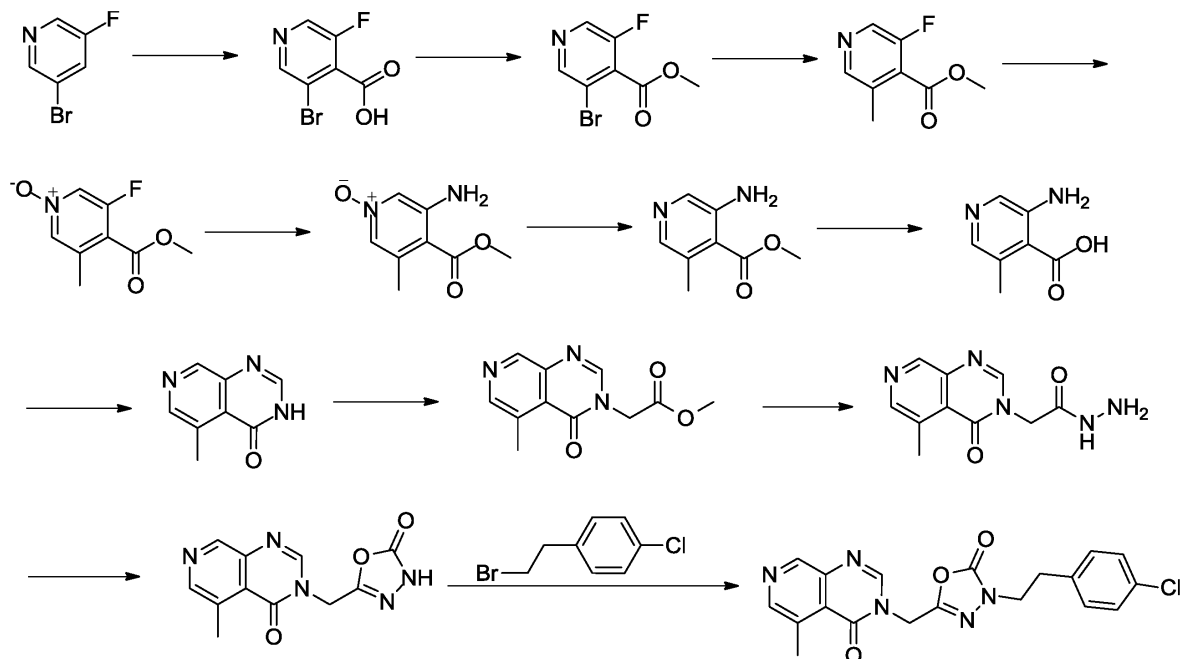
## 【 0 1 8 9 】

実施例化合物 6 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 5 - メチル - 4 - オキソピリ  
ド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾ  
ール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 1 9 0 】

実施例化合物 6 の全反応スキームは、以下のとおりである :

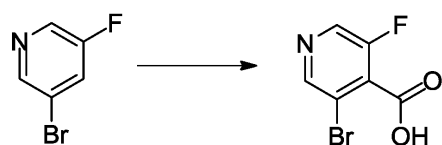
## 【 化 2 9 】



## 【 0 1 9 1 】

工程 1 : 3 - ブロモ - 5 - フルオロイソニコチン酸の調製

## 【 化 3 0 】



n - B u L i ( 2 5 0 m L 、 0 . 6 2 m o L 、 2 . 5 当量 ) を、窒素下、0 で、ビス ( プロパン - 2 - イル ) アミン ( 7 6 g 、 0 . 7 5 m m o l 、 3 当量 ) 及びテトラヒドロフラン ( 1 L ) の溶液中に滴加した。混合物を 0 で 3 0 分間撹拌した。これに、3 - ブロモ - 5 - フルオロピリジン ( 4 4 g 、 0 . 2 5 m o L 、 1 当量 ) を - 7 0 で撹拌しながら滴加した。得られた溶液を - 7 0 で 1 時間撹拌した。次に、反応混合物を T H F ( 5 0 0 m L ) 中のドライアイスの混合物に注いだ。得られた混合物を 3 0 分間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を水中に溶解した。溶液の p H 値を塩化水素 ( 1 m o l / L ) で 3 に調整した。混合物を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮して、生成物 ( 4 0 g 、 7 2 % ) を黄色の固体として得た。

## 【 0 1 9 2 】

工程 2 : 3 - ブロモ - 5 - フルオロイソニコチン酸メチルの調製

10

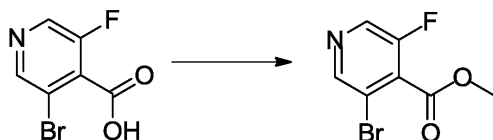
20

30

40

50

## 【化 3 1】



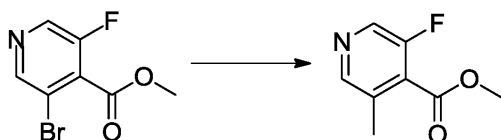
TMSCHN<sub>2</sub> (180 mL、360 mmol、2 当量) を、窒素下、0 で、3 - ブロモ - 5 - フルオロイソニコチン酸 (40 g、182 mmol、1 当量)、THF (240 mL)、及び MeOH (80 mL) の溶液中に撹拌しながら滴加した。得られた溶液を室温で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 9) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (35 g、83%) を黄色の油状物として得た。

10

## 【0193】

工程 3 : 3 - フルオロ - 5 - メチルイソニコチン酸メチルの調製

## 【化 3 2】



20

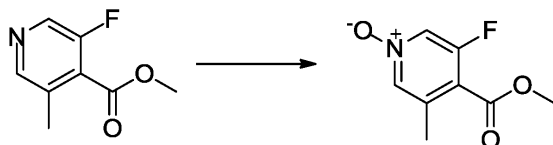
Zn(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (225 mL、0.22 mol、1.5 当量) を、窒素下、室温で、3 - ブロモ - 5 - フルオロイソニコチン酸 (35 g、0.15 mol、1 当量)、ジオキサン (1 L)、及び Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (11 g、15 mmol、0.1 当量) の混合物中に加えた。得られた溶液を 50 で3時間撹拌した。次に、反応物をメタノールの添加によりクエンチした。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチル中に溶解し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、生成物 (17 g、69%) を得た。

## 【0194】

工程 4 : 3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピリジン 1 - オキシドの調製

30

## 【化 3 3】



m-CPBA (96 g、0.56 mol、1.5 当量) を、窒素下、0 で、ジクロロメタン (1.7 L) 中の 5 - フルオロ - 3 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸メチル (63 g、0.37 mol、1 当量) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で15時間撹拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / ヘプタン (9 / 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (62 g、89%) を黄色の固体として得た。

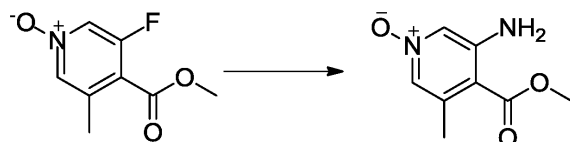
40

## 【0195】

工程 5 : 3 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピリジン 1 - オキシドの調製

50

## 【化 3 4】



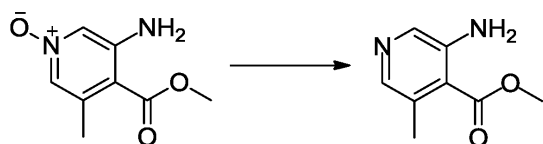
DMSO (600 mL) 中の 3 - フルオロ - 4 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピリジン 1 - オキシド (62 g、0.34 mol、1 当量) の混合物に、NH<sub>3</sub> (g) をバブリングし、混合物を 80℃ で 12 時間撹拌した。完了後、混合物を水 (1500 mL) で希釈し、EA (800 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで 2 回洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (62 g、粗製物) を黄色の固体として得、これを更に精製することなく次の工程に用いた。

10

## 【0196】

工程 6：3 - アミノ - 5 - メチルイソニコチン酸メチルの調製

## 【化 3 5】



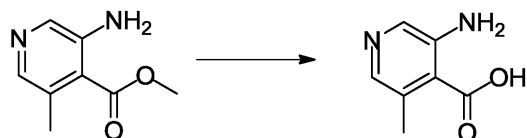
20

3 - アミノ - 4 - (メトキシカルボニル) - 5 - メチルピリジン 1 - オキシド (62 g、0.34 mol、1 当量)、メタノール (400 mL)、及びラネーニッケル (10 g) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 30 分間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (40 g、2 工程で 71%) を黄色の固体として得た。

## 【0197】

工程 7：3 - アミノ - 5 - メチルイソニコチン酸の調製

## 【化 3 6】



30

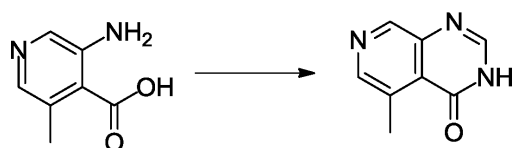
3 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸メチル (40 g、0.24 mol、1 当量)、メタノール (450 mL)、水 (90 mL)、及び水酸化ナトリウム (38 g、0.96 mol、4 当量) の混合物を、室温で 12 時間撹拌した。溶液の pH 値を塩化水素 (1 mol/L) で 3 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をエタノール中に溶解した。固体を濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (35 g、95%) を黄色の固体として得た。

## 【0198】

工程 8：5 - メチルピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製

40

## 【化 3 7】



3 - アミノ - 5 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸 (35 g、0.23 mol、1 当量)、エタノール (450 mL)、及び酢酸の混合物、メタンイミドアミド (35 g、0.34 mol、1.5 当量) を、80℃ で 3 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール (5 / 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製し

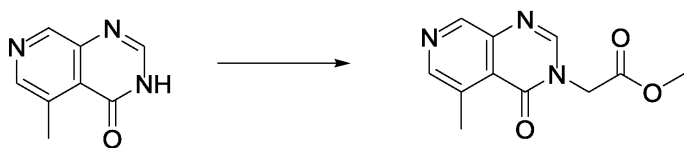
50

て、標題化合物 ( 2.2 g、5.9% ) を黄色の固体として得た。

【 0199 】

工程 9 : 2 - [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] 酢酸メチルの調製

【 化 38 】

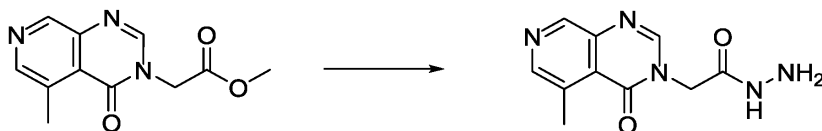


5 - メチル - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 300 mg、1.86 mmol )、2 - クロロ酢酸メチル ( 240 mg、2.21 mmol )、炭酸カリウム ( 520 mg、3.76 mmol )、TBAI ( 70 mg、0.19 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を、30 分で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 250 mg、58% ) を黄色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 234。

【 0200 】

工程 10 : 2 - [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] アセトヒドラジドの調製

【 化 39 】

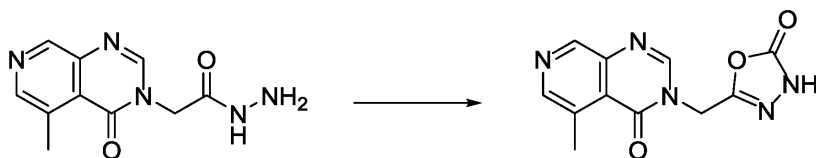


2 - [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] 酢酸メチル ( 250 mg、1.07 mmol )、ヒドラジン水和物 ( 2 mL、80% )、及びメタノール ( 5 mL ) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 200 mg、80% ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 234。

【 0201 】

工程 11 : 5 - ( [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 化 40 】



2 - [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] アセトヒドラジド ( 200 mg、0.86 mmol )、CDI ( 208 mg、1.28 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。これが、DMF 中の標題化合物の淡褐色の溶液をもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 260。

【 0202 】

工程 12 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 5 - メチル - 4 - オキソピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

10

20

30

40

50

2 L の丸底フラスコに、2 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボニトリル ( 50

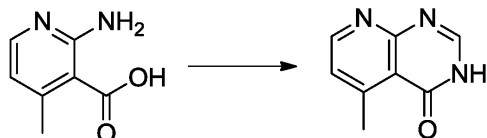


g、375.51 mmol、1.00 当量) 及び水酸化カリウム水溶液 (20%、700 mL) を入れた。得られた溶液を油浴中で 110 にて一晚攪拌し、室温まで冷やした。混合物の pH 値を HCl 水溶液 (2N) で 3 に調整した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物をエタノール (2 × 400 mL) で洗浄した。固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、2 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸 (40 g (粗製物)) を黄色の固体として得、これを次の工程でそのまま用いた。

【0206】

工程 2 : 5 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オンの調製

【化 4 4】



10

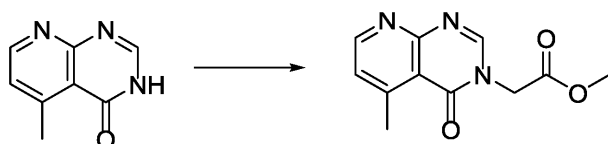
1 L の丸底フラスコに、エタノール (500 mL) 中の 2 - アミノ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸 (40 g、262.90 mmol、1.00 当量) 及びホルムアミジンアセタート (82.11 g、788.69 mmol、3.00 当量) の溶液を入れた。得られた溶液を油浴中で 100 にて一晚攪拌し、室温まで冷やした。固体を濾過により集め、MeOH (3 × 100 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥して、5 - メチル - 3H, 4H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン 21 g (50%) を白色の固体として得た。

20

【0207】

工程 3 : 2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 3H, 4H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] 酢酸メチルの調製

【化 4 5】



5 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - オン (300 mg、1.86 mmol)、2 - クロロ酢酸メチル (240 mg、2.21 mmol)、炭酸カリウム (520 mg、3.76 mmol)、TBAI (70 mg、0.19 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を、30 分で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (220 mg、51%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 234。

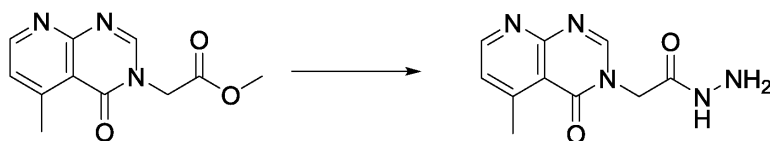
30

【0208】

工程 4 : 2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 3H, 4H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] アセトヒドラジドの調製

40

【化 4 6】



2 - [5 - メチル - 4 - オキソ - 3H, 4H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 - イル] 酢酸メチル (220 mg、0.94 mmol)、メタノール (5 mL)、及びヒドラジン水和物 (2 mL、80%) の混合物を、室温で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (200 mg、91%) を白色の固体としてもたらした。

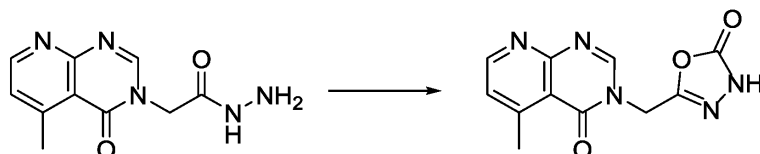
50

LCMS  $[M + H^+]$  234。

【0209】

工程5：5 - ( [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【化47】



10

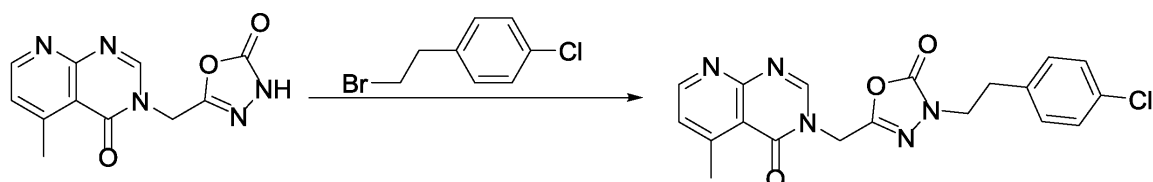
2 - [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] アセトヒドラジド ( 200 mg、0.86 mmol )、C D I ( 208 mg、1.28 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) の混合物を、室温で5時間撹拌した。これが、DMF中の標題化合物の淡褐色の溶液をもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS  $[M + H^+]$  260。

【0210】

工程6：3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - [ ( 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

20

【化48】



5 - ( [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( ~ 0.09 M、10 mL、工程3から調製 ) の溶液を、1 - ( 2 - ブロモエチル ) - 4 - クロロベンゼン ( 158 mg、0.72 mmol )、炭酸カリウム ( 167 mg、1.21 mmol )、T B A I ( 22 mg、0.06 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物中に室温で滴加した。混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を、30分で5% ~ 95%に増加する  $CH_3CN / H_2O$  ( 10 mmol/L  $NH_4HCO_3$  ) で溶離する C 18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 46.4 mg、20% ) を白色の固体としてもたらしした。LCMS  $[M + H^+]$  398。 $^1H$ -NMR ( 400 MHz, DMSO- $d_6$  ) 8.79 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.82 (s, 3H)。

30

【0211】

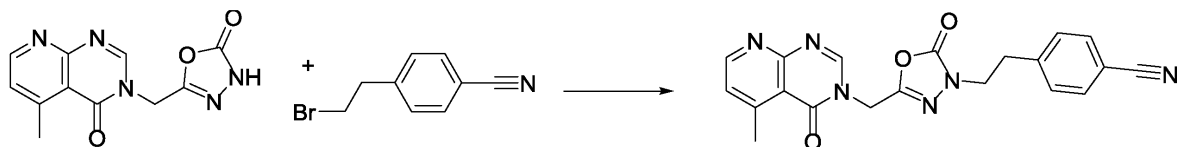
実施例化合物8：4 - [ 2 - [ 5 - [ ( 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] エチル ] ベンゾニトリルの調製

【0212】

実施例化合物8の反応スキームは、以下のとおりである：

40

## 【化 4 9】

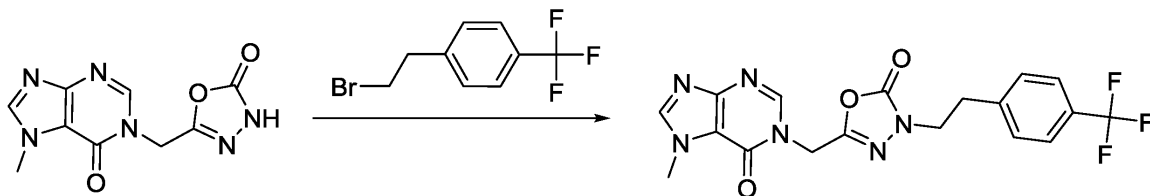


5 - ( [ 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( ~ 0 . 0 9 M 、 9 mL 、 実施例 7 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、4 - ( 2 - プロモエチル ) ベンゾニトリル ( 2 0 4 mg 、 0 . 9 7 mmol ) 、炭酸カリウム ( 3 3 6 mg 、 2 . 4 3 mmol ) 、T B A I ( 3 0 mg 、 0 . 0 8 mmol ) 、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物中に室温で滴加した。混合物を室温で 5 時間撹拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 4 1 . 7 mg 、 1 3 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 3 8 9 。 $^1\text{H}$  NMR 8.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 3H)。

## 【 0 2 1 3 】

実施例化合物 9 : 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェネチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 5 0】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M 、 2 mL 、 実施例化合物 1 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、1 - ( 2 - プロモエチル ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンゼン ( 1 0 2 mg 、 0 . 4 0 mmol ) 、炭酸カリウム ( 1 6 7 mg 、 1 . 2 1 mmol ) 、T B A I ( 1 5 mg 、 0 . 0 4 mmol ) 、及び DMF ( 3 mL ) の混合物中に室温で滴加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 2 5 . 3 mg 、 1 5 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 4 2 1 。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO ) 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

## 【 0 2 1 4 】

実施例化合物 1 0 : 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 3 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェネチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 2 1 5 】

実施例化合物 1 0 の全反応スキームは、以下のとおりである :

10

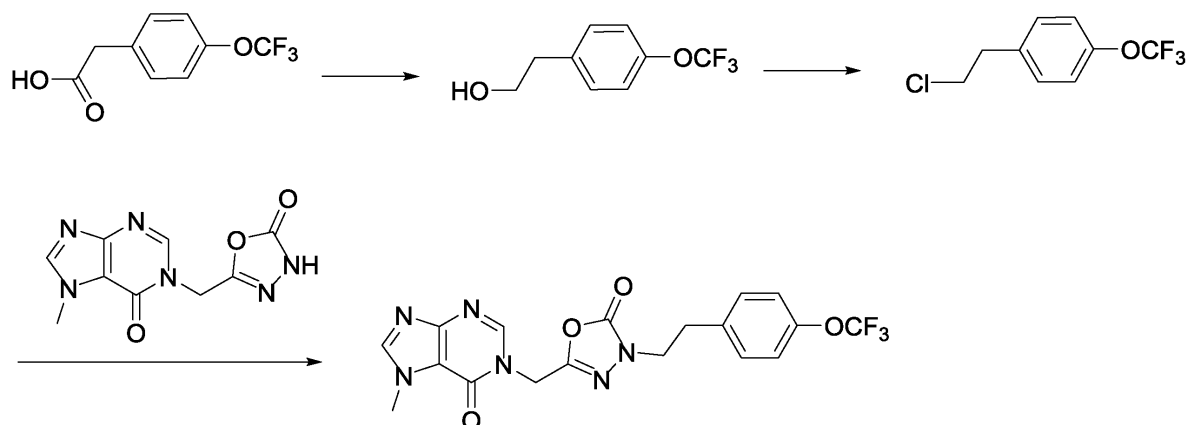
20

30

40

50

## 【化 5 1】

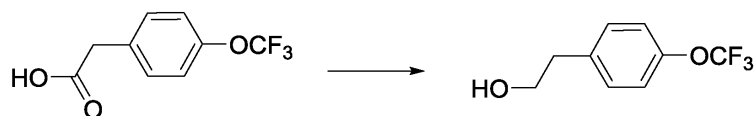


10

## 【 0 2 1 6】

工程 1：2 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エタン - 1 - オールの調製

## 【化 5 2】



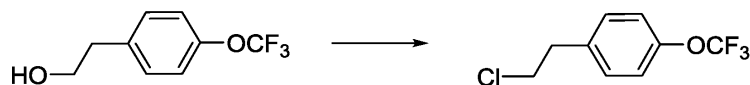
20

BH<sub>3</sub>・THF (13.6 mL、THF 中 1 M) を、窒素下、0 で、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] 酢酸 (1 g、4.54 mmol) の混合物中に滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。次に、反応物を水の添加によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (1 g、粗製物) を白色の固体としてもたらした。

## 【 0 2 1 7】

工程 2：1 - ( 2 - クロロエチル ) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンの調製

## 【化 5 3】



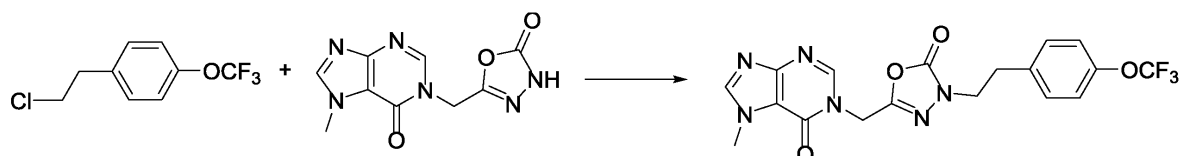
30

MsCl (199 mg、1.74 mmol) を、窒素下、2 - [ 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル ] エタン - 1 - オール (300 mg、1.46 mmol)、ジクロロメタン (10 mL)、及び TEA (439 mg、4.34 mmol) の混合物中に 0 で、5 分で滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (410 mg、粗製物) を白色の固体としてもたらした。

## 【 0 2 1 8】

工程 3：5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 3 - ( 4 - (トリフルオロメトキシ) フェネチル ) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 5 4】



40

7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール

50

- 2 - イル) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M 、 2 mL 、 実施例化合物 1 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、 1 - ( 2 - クロロエチル ) - 4 - ( トリフルオロメトキシ ) ベンゼン ( 90 . 2 mg 、 0 . 40 mmol ) 、 炭酸カリウム ( 167 mg 、 1 . 21 mmol ) 、 TBAI ( 15 mg 、 0 . 04 mmol ) 、 及び DMF ( 3 mL ) の混合物中に室温で滴加した。混合物を室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を、 30 分で 5 % ~ 95 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 55 . 4 mg 、 32 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 437。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz, DMSO ) 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

10

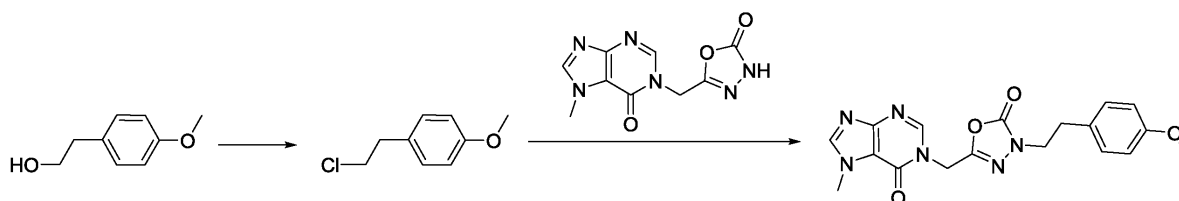
【 0219 】

実施例化合物 11 : 3 - ( 4 - メトキシフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 0220 】

実施例化合物 11 の全反応スキームは、以下のとおりである :

【 化 55 】

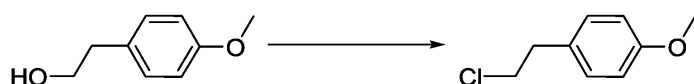


20

【 0221 】

工程 1 : 1 - ( 2 - クロロエチル ) - 4 - メトキシベンゼンの調製

【 化 56 】



30

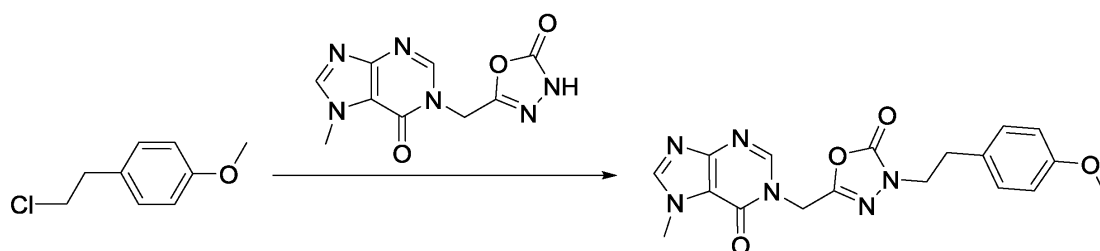
MscI ( 270 mg 、 2 . 36 mmol ) を、窒素下、 2 - ( 4 - メトキシフェニル ) エタン - 1 - オール ( 300 mg 、 1 . 97 mmol ) 、 ジクロロメタン ( 10 mL ) 、 及び TEA ( 596 . 9 mg 、 5 . 90 mmol ) の混合物中に 0 で、 5 分で滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 430 mg 、 粗製物 ) を白色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。

【 0222 】

工程 2 : 3 - ( 4 - メトキシフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

40

【 化 57 】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール

50

- 2 - イル) メチル] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M 、 2 mL 、 実施例化合物 1 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、 1 - ( 2 - クロロエチル ) - 4 - メトキシベンゼン ( 68 . 5 mg 、 0 . 40 mmol ) 、 炭酸カリウム ( 167 mg 、 1 . 21 mmol ) 、 TBAI ( 15 mg 、 0 . 04 mmol ) 、 及び DMF ( 3 mL ) の混合物中に室温で滴加した。反応物を 50 で 12 時間撹拌した。反応混合物を、 30 分で 5 % ~ 95 % に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、 標題化合物 ( 61 . 9 mg 、 40 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + 1 ] 383 . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO ) 8.36 ( s , 1H ) , 8.24 ( s , 1H ) , 7.15 - 7.01 ( m , 2H ) , 6.86 - 6.73 ( m , 2H ) , 5.23 ( s , 2H ) , 3.99 ( s , 3H ) , 3.81 ( t , J = 7.0 Hz , 2H ) , 3.69 ( s , 3H ) , 2.84 ( t , J = 6.9 Hz , 2H ) 。

10

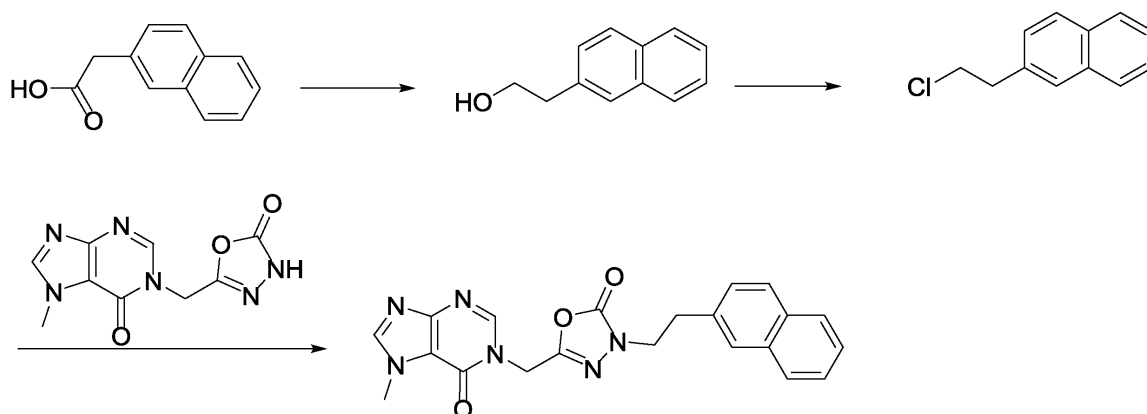
## 【 0 2 2 3 】

実施例化合物 12 : 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 3 - ( 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) エチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 2 2 4 】

実施例化合物 12 の全反応スキームは、以下のとおりである :

## 【 化 5 8 】



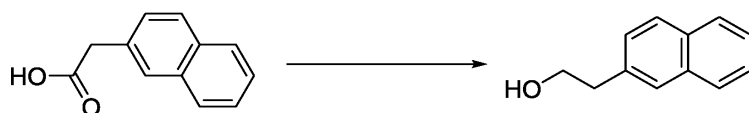
20

## 【 0 2 2 5 】

30

工程 1 : 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) エタン - 1 - オールの調製

## 【 化 5 9 】



BH<sub>3</sub> · THF ( 16 . 1 mL 、 THF 中 1 M ) を、窒素下、 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) 酢酸 ( 300 mg 、 1 . 61 mmol ) 、 テトラヒドロフラン ( 10 mL ) の混合物中に 0 で、 10 分で滴加した。得られた溶液を水 / 氷浴中で 0 にて 1 時間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、 標題化合物 ( 1 g 、 粗製物 ) をオフホワイト色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。

40

## 【 0 2 2 6 】

工程 2 : 2 - ( 2 - クロロエチル ) ナフタレンの調製

## 【 化 6 0 】



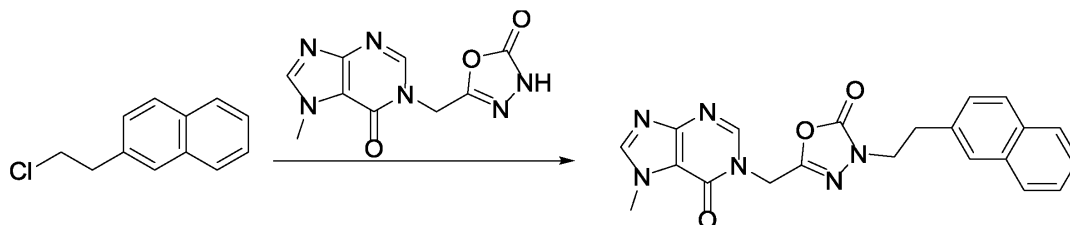
50

MsCl (238 mg、2.08 mmol) を、窒素下、2-(ナフタレン-2-イル)エタン-1-オール (300 mg、1.74 mmol)、ジクロロメタン (10 mL)、及び TEA (527 mg、5.21 mmol) の混合物中に 0 で、5 分で滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (400 mg、粗製物) を白色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。

【0227】

工程 3 : 5-( (7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-3-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

【化 61】



7-メチル-1-[ (5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン (~0.2 M、2 mL、実施例化合物 1、工程 3 に従って調製) の溶液を、1-(2-クロロエチル)ナフタレン (76.5 mg、0.40 mmol)、炭酸カリウム (167 mg、1.21 mmol)、TBAI (15 mg、0.04 mmol)、及び DMF (3 mL) の混合物中に室温で滴加した。反応物を 60 で 12 時間撹拌した。反応混合物を、30 分で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (18.3 mg、11%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 403. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 6.0, 3.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 7.0, 4.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

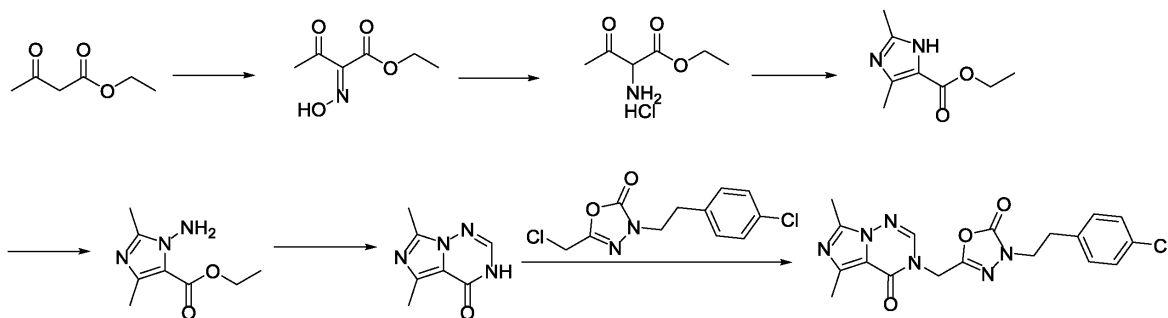
【0228】

実施例化合物 13 : 3-(4-クロロフェネチル)-5-( (5,7-ジメチル-4-オキソイミダゾ [1,5-f] [1,2,4] トリアジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

【0229】

実施例化合物 13 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化 62】



【0230】

工程 1 : 2-(ヒドロキシイミノ)-3-オキソブタン酸エチルの調製

10

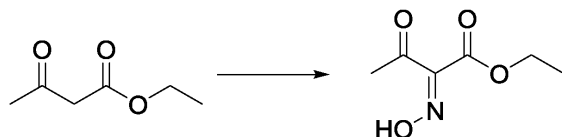
20

30

40

50

## 【化 6 3】



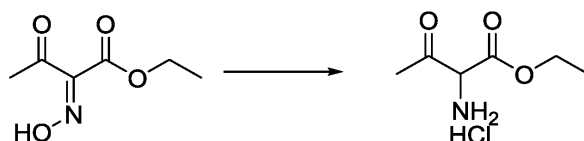
水 ( 6 mL ) 中の  $\text{NaNO}_2$  ( 3 . 6 g 、 52 . 18 mmol ) の溶液を、0 で攪拌しながら、3 - オキソブタン酸エチル ( 5 . 2 g 、 39 . 96 mmol ) 及び  $\text{AcOH}$  ( 6 mL ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌した。溶液の pH 値を重炭酸ナトリウム ( 飽和溶液 ) で 7 ~ 8 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 5 . 2 g 、 82 % ) を無色の油状物としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 160。

10

## 【 0 2 3 1】

工程 2 : 2 - アミノ - 3 - オキソブタン酸エチル塩酸塩の調製

## 【化 6 4】



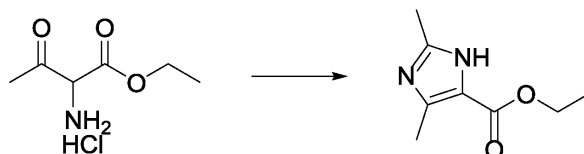
20

2 - ( ヒドロキシイミノ ) - 3 - オキソブタン酸エチル ( 5 . 2 g 、 32 . 68 mmol ) 、エタノール ( 50 mL ) 、濃塩化水素 ( 5 mL ) 、及び  $\text{Pd/C}$  ( 1 g 、 10 % ) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 48 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 5 g 、 84 % ) をオフホワイト色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 146。

## 【 0 2 3 2】

工程 3 : 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルの調製

## 【化 6 5】



30

エタノール ( 10 mL ) 中の 2 - アミノ - 3 - オキソブタン酸エチル塩酸塩 ( 4 . 6 g 、 25 . 33 mmol ) の溶液を、室温で攪拌しながら、エタンカルボキシイミド酸エチル塩酸塩 ( 8 . 1 g 、 65 . 54 mmol ) 、エタノール ( 100 mL ) 、及び TEA ( 8 . 4 g 、 83 . 01 mmol ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール ( 10 / 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 . 3 g 、 31 % ) を淡黄色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 169。

40

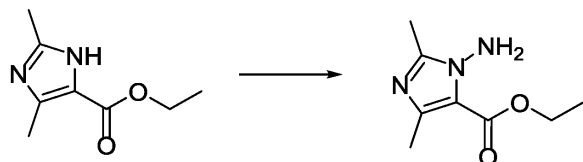
## 【 0 2 3 3】

工程 4 : 1 - アミノ - 2 , 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸エチルの調製

50



## 【化 6 6】



LiHMDS (8.5 mL、THF 中 1 M) を、窒素下、ドライアイス浴中で -10 で攪拌しながら、2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (1.3 g、7.73 mmol) 及び N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) の混合物中に滴加した。得られた溶液を -10 で 30 分間攪拌した。これに、アミノジフェニルホスフィナート (2.2 g、9.43 mmol) を 0 で数回に分けて加えた。得られた溶液を、攪拌しながら、室温で更に 12 時間反応するにまかせた。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (1.0 g、71%) を淡黄色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 184。

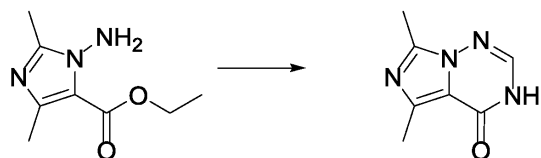
10

## 【0234】

工程 5: 5,7-ジメチル-3H,4H-イミダゾ[4,3-f][1,2,4]トリアジン-4-オンの調製

20

## 【化 6 7】



1-アミノ-2,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸エチル (1.0 g、5.46 mmol)、ホルムアミド (10 mL)、及び MeONa (3.0 mL、MeOH 中 5.4 M) の混合物を、油浴中で 100 にて 1 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈した。溶液の pH 値を塩化水素 (1 N) で 5 に調整した。固体を濾過により集め、減圧下で乾燥して、130 mg の白色の固体を得た。濾液を、30 分以内で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L の NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。画分を集め、濃縮して、370 mg の白色の固体を得た。これが、標題化合物 (合計 500 mg、56%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 165。

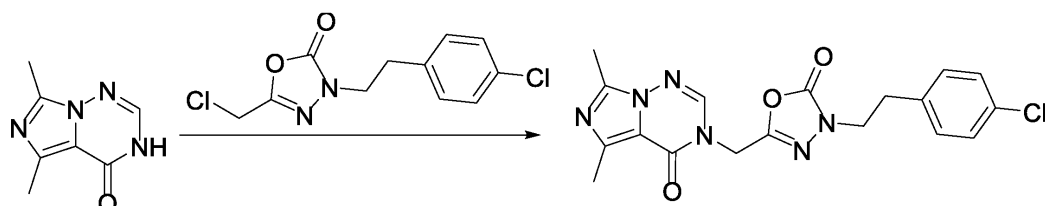
30

## 【0235】

工程 6: 3-(4-クロロフェネチル)-5-((5,7-ジメチル-4-オキソイミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

40

## 【化 6 8】



5,7-ジメチル-3H,4H-イミダゾ[4,3-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (60 mg、0.37 mmol)、5-(クロロメチル)-3-[2-(4-クロロ

50

フェニル)エチル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン(120 mg、0.44 mmol)、炭酸カリウム(153 mg、1.11 mmol)、TBAI(15 mg、0.04 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合物を、室温で1時間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を、30分で5%~95%に増加するCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(40.8 mg、28%)を白色の固体としてもたらしめた。LCMS [M+H]<sup>+</sup> 401。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.11 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.47 (s, 2H)。

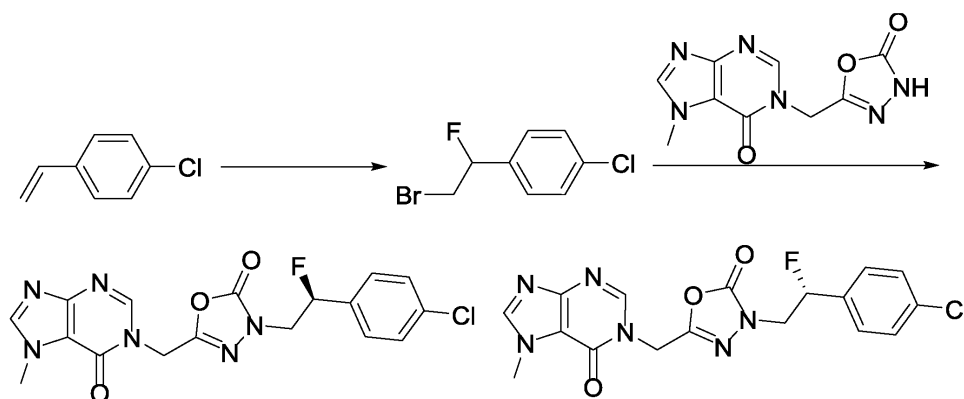
#### 【0236】

実施例化合物14及び15：(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン及び(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

#### 【0237】

実施例化合物14及び15の全反応スキームは、以下のとおりである：

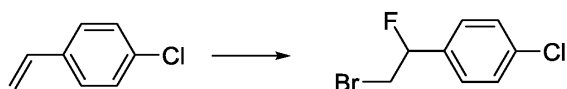
#### 【化69】



#### 【0238】

工程1：1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-クロロベンゼンの調製

#### 【化70】



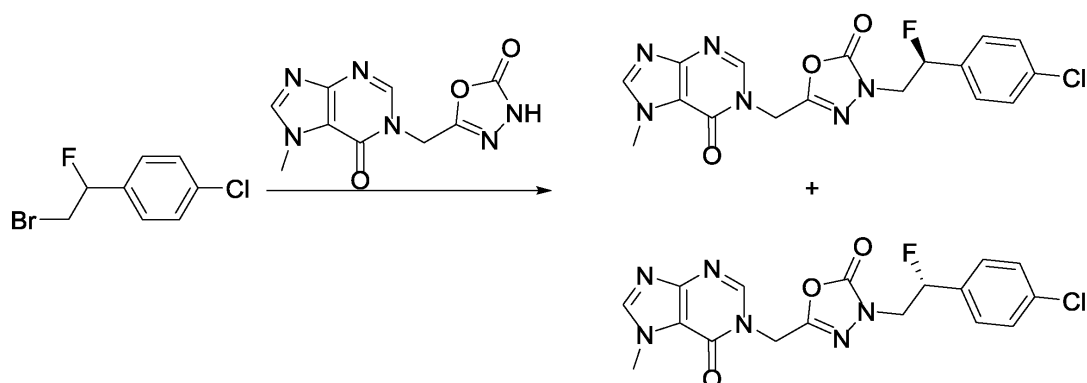
Et<sub>3</sub>N・3HF(4.89 g、30.33 mmol)を、窒素下、0℃で、撹拌しながら、1-クロロ-4-エチニルベンゼン(3.00 g、21.65 mmol)、NBS(5.78 g、32.47 mmol)、及びジクロロメタン(30 mL)の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテルで溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(2.0 g、39%)を黄色の油状物として得た。

#### 【0239】

工程2：(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン及び(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イ

ル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

【化71】



10

7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン(〜0.2M、6mL、実施例化合物1、工程3に従って調製)の溶液を、1-(2-ブロモ-1-フルオロエチル)-4-クロロベンゼン(1.15mg、4.84mmol)、TBAI(45mg、0.12mmol)、炭酸カリウム(1.0g、7.25mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物中に室温で滴加した。混合物を60℃で12時間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を、30分で5%〜95%に増加するCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(10mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、15mgのラセミ混合物をもたらした。次に、生成物を、以下の条件[Prep-HPLC-009]:カラム、Chiralpak IA、2×25cm、5μm;移動相、Hex及びエタノール(28分で50.0%エタノールを保持);検出器、UV 220/254nm]でキラル分取HPLCにより精製した。

20

【0240】

これが、3.9mgの(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンを白色の固体としてもたらした。LCMS[M+H<sup>+</sup>]405。保持時間=4.63分(Repaired IA、0.46×10cm、5μm、(Hex:DCM=5:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50、1.0ml/分)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) 8.09(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.45-7.39(m, 4H), 8.86-5.72(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.20-4.10(m, 1H), 4.05-3.93(m, 4H)。

30

【0241】

これはまた、3.4mgの(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンを白色の固体としてもたらした。LCMS[M+H<sup>+</sup>]405。保持時間=6.69分(Repaired IA、0.46×10cm、5μm、(Hex:DCM=5:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50、1.0ml/分)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CD<sub>3</sub>CN) 8.09(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.45-7.39(m, 4H), 8.86-5.72(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.20-4.10(m, 1H), 4.05-3.93(m, 4H)。

40

【0242】

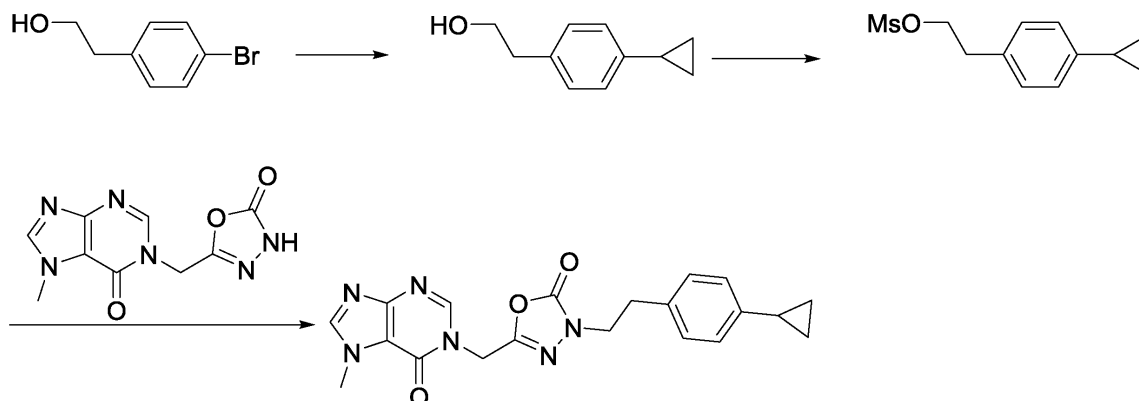
実施例化合物16:3-(4-シクロプロピルフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

【0243】

実施例化合物16の全反応スキームは、以下のとおりである:

50

## 【化 7 2】

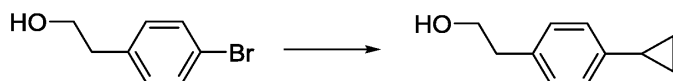


10

## 【 0 2 4 4】

工程 1：2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) エタン - 1 - オールの調製

## 【化 7 3】



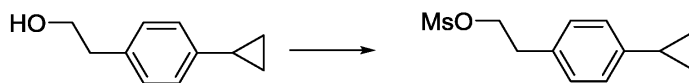
20

2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エタン - 1 - オール ( 1 . 0 0 g、4 . 9 7 mmol )、シクロプロピルボロン酸 ( 5 1 0 mg、5 . 9 4 mmol )、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( 1 1 0 mg、0 . 4 9 mmol )、 $\text{SPhos}$  ( 6 1 0 mg、1 . 4 9 mmol )、 $\text{K}_3\text{PO}_4$  ( 3 . 1 7 g、1 4 . 9 3 mmol )、ジオキサン ( 1 0 mL )、及び水 ( 2 mL ) の混合物を、窒素下、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 0 : 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 8 0 0 mg、9 9 % ) を淡黄色の油状物として得た。

## 【 0 2 4 5】

工程 2：2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) エチル メタンスルホナートの調製

## 【化 7 4】



30

$\text{MsCl}$  ( 2 5 4 . 2 0 mg、2 . 2 2 mmol ) を、窒素下、0 で、撹拌しながら、2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) エタン - 1 - オール ( 3 0 0 mg、1 . 8 5 mmol )、 $\text{TEA}$  ( 5 6 1 . 3 8 mg、5 . 5 5 mmol )、及びジクロロメタン ( 4 mL ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を 0 で 1 0 分間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 2 0 0 mg、4 5 % ) を黄色の油状物としてもたらした。

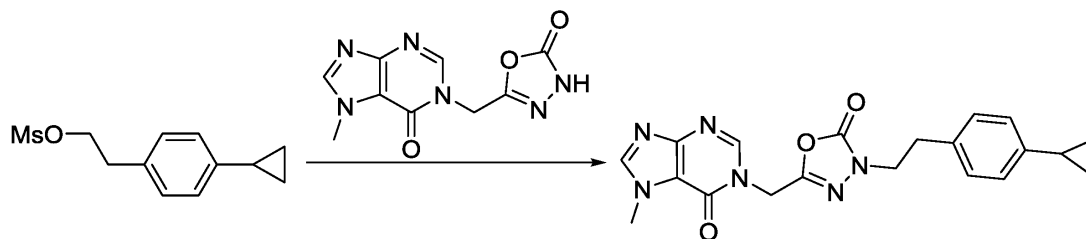
40

## 【 0 2 4 6】

工程 3：3 - ( 4 - シクロプロピルフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

50

## 【化 7 5】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M 、 2 mL 、 実施例化合物 1 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、 2 - ( 4 - シクロプロピルフェニル ) エチル メタンスルホナート ( 116 mg 、 0 . 48 mmol ) 、 TBAI ( 15 mg 、 0 . 04 mmol ) 、 炭酸カリウム ( 167 mg 、 1 . 21 mmol ) 、 及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) の混合物中に室温で滴加した。混合物を 50 で 2 時間攪拌した。固体を濾過した。得られた溶液を、 30 分で 5 % ~ 95 % に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 24 . 3 mg 、 15 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 393 . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.35 ( s , 1H ) , 8.24 ( s , 1H ) , 7.04 - 6.91 ( m , 4H ) , 5.23 ( s , 2H ) , 3.99 ( s , 3H ) , 3.81 ( t , J = 7.0 Hz , 2H ) , 2.85 ( t , J = 7.0 Hz , 2H ) , 1.86 - 1.82 ( m , 1H ) , 0.93 - 0.86 ( m , 2H ) , 0.61 - 0.59 ( m , 2H ) 。

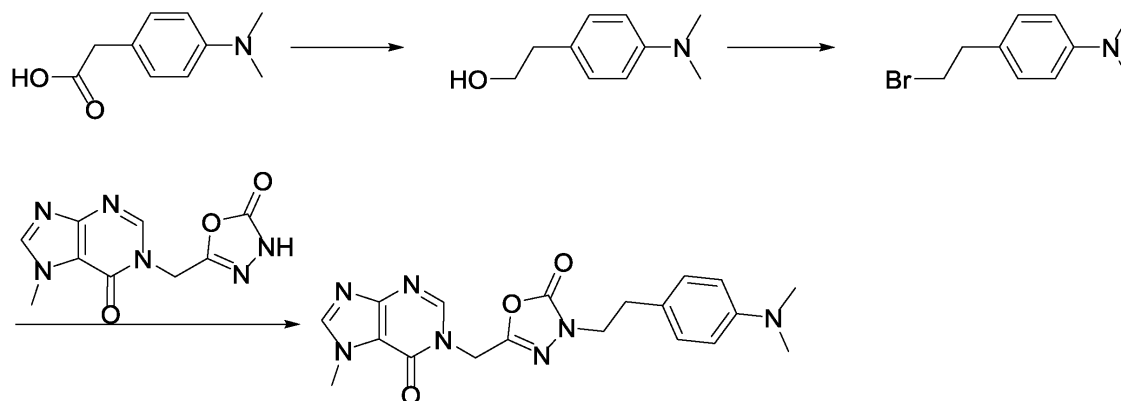
## 【 0 2 4 7 】

実施例化合物 17 : 3 - ( 4 - ( ジメチルアミノ ) フェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 2 4 8 】

実施例化合物 17 の全反応スキームは、以下のとおりである :

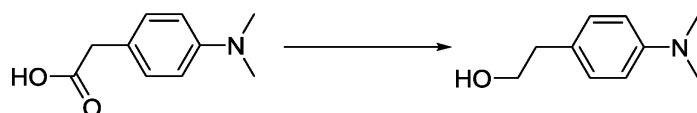
## 【化 7 6】



## 【 0 2 4 9 】

工程 1 : 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] エタン - 1 - オールの調製

## 【化 7 7】



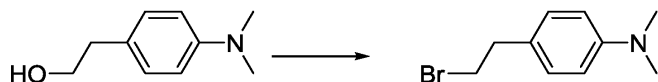
BH<sub>3</sub> · THF ( 5 mL 、 THF 中 1 M ) を、 2 - [ 4 - ( ジメチルアミノ ) フェニル ] 酢酸 ( 300 mg 、 1 . 67 mmol ) とテトラヒドロフラン ( 10 mL ) との混合物中に窒素下、 0 で滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。次に、反応物を水によ

リクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 4) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (190 mg、69%) を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 166。

【0250】

工程2：4 - (2 - ブロモエチル) - N, N - ジメチルアニリンの調製

【化78】



10

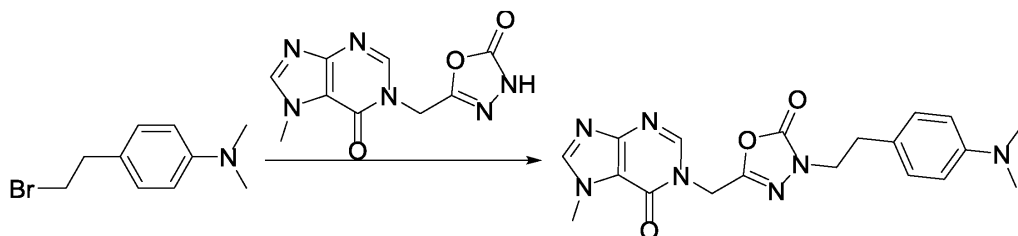
THF (0.5 mL) 中の PPh<sub>3</sub> (79 mg、0.30 mmol) を、2 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]エタン - 1 - オール (50 mg、0.30 mmol)、CBr<sub>4</sub> (149 mg、0.45 mmol)、及びジクロロメタン (3 mL) の混合物中に窒素下、0 で滴加した。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 6) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (33 mg、48%) を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 228。

【0251】

工程3：3 - (4 - (ジメチルアミノ)フェネチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

20

【化79】



7 - メチル - 1 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン (~0.2 M、0.75 mL、実施例化合物1、工程3に従って調製) の溶液を、4 - (2 - ブロモエチル) - N, N - ジメチルアニリン (33 mg、0.15 mmol)、炭酸カリウム (40 mg、0.29 mmol)、TBAI (5 mg、0.014 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) の混合物中に室温で滴加した。混合物を室温で12時間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を、30分で5% ~ 95%に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (7.1 mg、12%) をもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 396。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 - 6.53 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 8H)。

30

【0252】

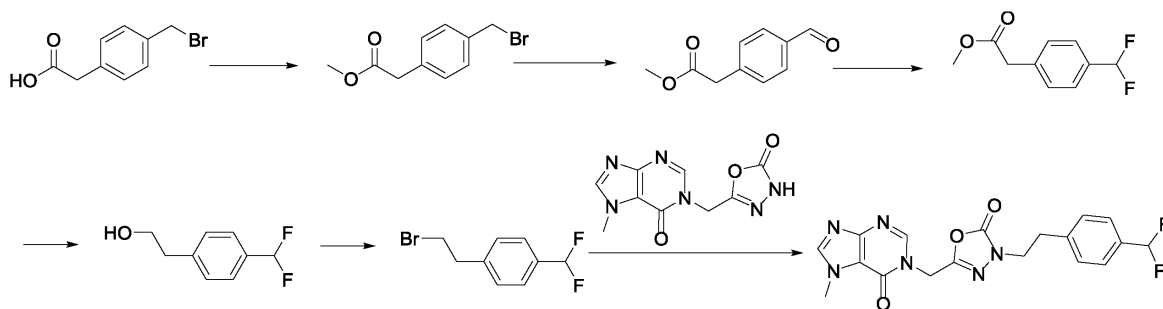
実施例化合物18：3 - (4 - (ジフルオロメチル)フェネチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

40

【0253】

実施例化合物18の全反応スキームは、以下のとおりである：

## 【化 8 0】

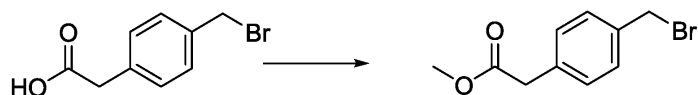


10

## 【 0 2 5 4】

工程 1：2 - [ 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ] 酢酸メチルの調製

## 【化 8 1】



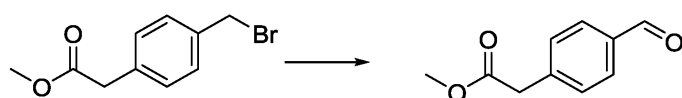
2 - [ 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ] 酢酸 ( 3 g、13.10 mmol )、メタノール ( 100 mL )、塩化チオニル ( 2.3 g、19.33 mmol ) の混合物を、60 で 3 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 2.5 g、79 % ) を無色の油状物としてもたらした。

20

## 【 0 2 5 5】

工程 2：2 - ( 4 - ホルミルフェニル ) 酢酸メチルの調製

## 【化 8 2】



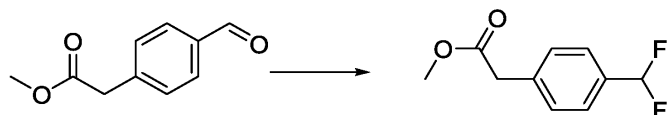
2 - [ 4 - ( ブロモメチル ) フェニル ] 酢酸メチル ( 2.5 g、10.28 mmol )、アセトニトリル ( 50 mL )、及び NMO ( 3.6 g、30.73 mmol ) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 3 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1.2 g、65 % ) を無色の油状物としてもたらした。

30

## 【 0 2 5 6】

工程 3：2 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] 酢酸メチルの調製

## 【化 8 3】



DAST ( 2.2 g、13.65 mmol ) を、窒素下、0 で、2 - ( 4 - ホルミルフェニル ) 酢酸メチル ( 1.2 g、6.74 mmol ) とジクロロメタン ( 30 mL ) との混合物中に滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 10 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 g、74 % ) を無色の油状物としてもたらした。

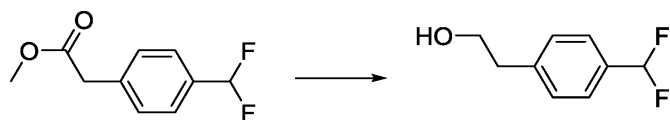
40

## 【 0 2 5 7】

工程 4：2 - [ 4 - ( ジフルオロメチル ) フェニル ] エタン - 1 - オールの調製

50

## 【化 8 4】

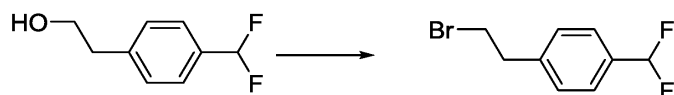


LiAlH<sub>4</sub> (380 mg、10.01 mmol) を、2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]酢酸メチル (1 g、5.00 mmol) とテトラヒドロフラン (20 mL) との混合物中に窒素下、0℃ で数回に分けて加えた。得られた溶液を 0℃ で 1 時間撹拌した。次に、反応物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>・10H<sub>2</sub>O によりクエンチした。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/3) で溶離するシリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (800 mg、93%) を無色の油状物としてもたらした。

## 【0258】

工程 5：1-(2-ブロモエチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼンの調製

## 【化 8 5】

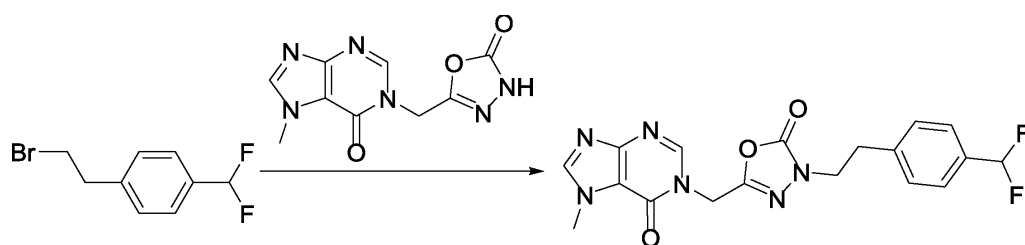


PPh<sub>3</sub> (1.8 g、6.86 mmol) を、2-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]エタン-1-オール (600 mg、3.49 mmol)、CBr<sub>4</sub> (3.2 g、9.65 mmol)、及びジクロロメタン (100 mL) の混合物中に窒素下、0℃ で数回に分けて加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1/10) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (500 mg、61%) を無色の油状物として得た。

## 【0259】

工程 6：3-(4-(ジフルオロメチル)フェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

## 【化 8 6】



7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン (~0.2 M、4 mL、実施例化合物 1、工程 3 に従って調製) の溶液を、1-(2-ブロモエチル)-4-(ジフルオロメチル)ベンゼン (212 mg、0.90 mmol)、炭酸カリウム (236 mg、1.71 mmol)、TBAI (31 mg、0.08 mmol)、及び DMF (3 mL) の混合物中に室温で滴加した。反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を、30 分で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (21.9 mg、7%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 403。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J =



6.9 Hz, 2H)。

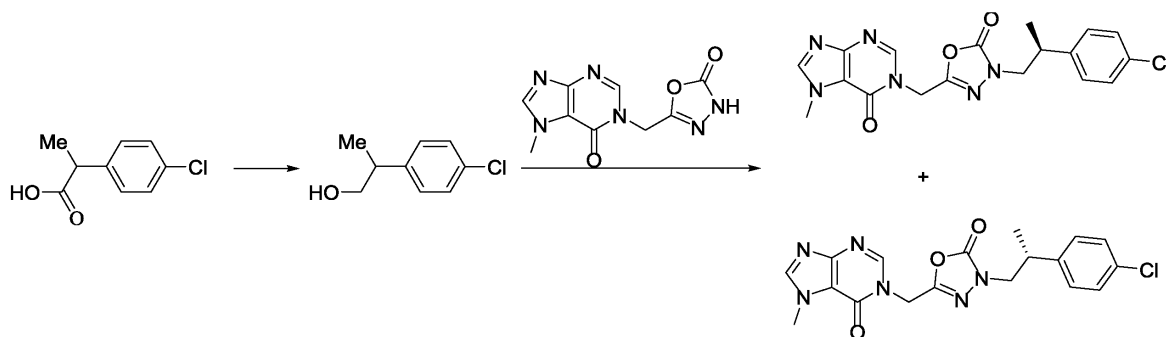
【0260】

実施例化合物19及び20：(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン及び(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

【0261】

実施例化合物19及び20の全反応スキームは、以下のとおりである：

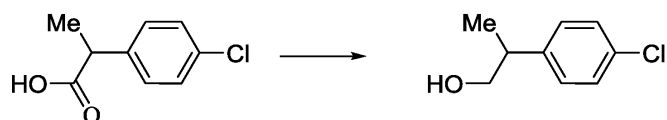
【化87】



【0262】

工程1：2-(4-クロロフェニル)プロパン-1-オールの調製

【化88】



BH<sub>3</sub>・THF(16.3 mL、170.32 mmol)を、窒素下、0 で、2-(4-クロロフェニル)プロパン酸(1 g、5.42 mmol)とテトラヒドロフラン(50 mL)との混合物中に滴加した。得られた溶液を0 で2時間攪拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、プラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物(800 mg、87%)を無色の油状物としてもたらしした。

【0263】

工程2：(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン及び(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)プロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

10

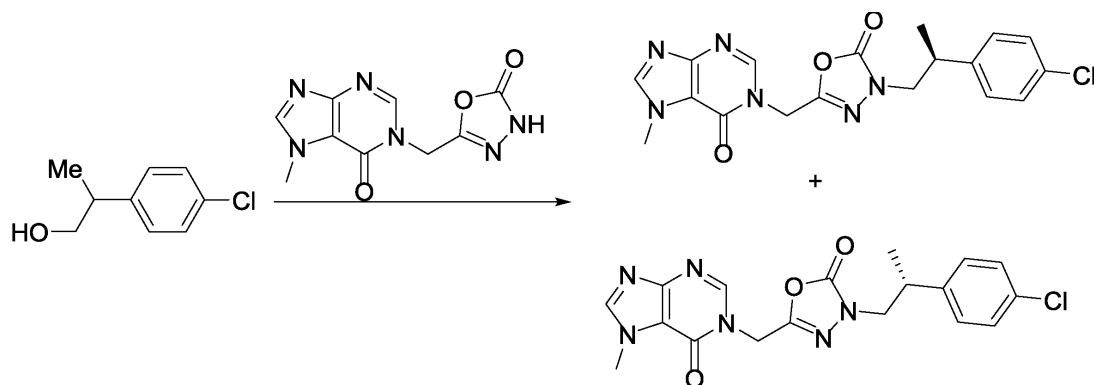
20

30

40

50

## 【化 8 9】



10

D I A D ( 2 3 8 mg、 1 . 1 8 mmol ) を、室素下、0 で、2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロパン - 1 - オール ( 2 0 0 mg、 1 . 1 7 mmol )、7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 1 4 6 mg、 0 . 5 9 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 mL )、及び P P h <sub>3</sub> ( 3 0 8 mg、 1 . 1 7 mmol ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。

20

## 【 0 2 6 4 】

これが、( S ) - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロピル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 3 1 . 5 mg、 1 3 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 4 0 1。保持時間 = 1 . 7 6 分 ( CHIRALPAK IA-3、0 . 4 6 × 5 cm、3 μ m、1 0 0 % M e O H ( 0 . 1 % D E A )、1 . 0 ml / 分 )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.31 ( s, 1 H), 8.22 ( s, 1 H), 7.32 - 7.17 ( m, 4 H), 5.17 ( s, 2 H), 3.9 6 ( s, 3 H), 3.75 ( d, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.13 ( q, J = 7.4 Hz, 1 H), 1.18 ( d, J = 7.0 Hz, 3 H)。

## 【 0 2 6 5 】

更に、これが、( R ) - 3 - ( 2 - ( 4 - クロロフェニル ) プロピル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 3 4 . 4 mg、 1 5 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 4 0 1。保持時間 = 2 . 6 4 分 ( CHIRALPAK IA-3、0 . 4 6 × 5 cm、3 μ m、1 0 0 % M e O H ( 0 . 1 % D E A )、1 . 0 ml / 分 )。<sup>1</sup>H NMR ( 30 0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.30 ( s, 1 H), 8.22 ( s, 1 H), 7.31 - 7.16 ( m, 4 H), 5.17 ( s, 2 H), 3.96 ( s, 3 H), 3.75 ( d, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.12 ( q, J = 7.2 Hz, 1 H), 1.18 ( d, J = 7.0 Hz, 3 H)。

30

## 【 0 2 6 6 】

実施例化合物 2 1 : 3 - ( 2 - ( 5 - クロロチオフェン - 2 - イル ) エチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

40

## 【 0 2 6 7 】

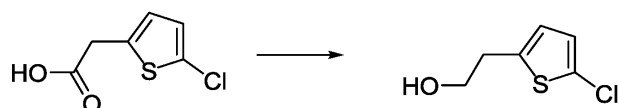
実施例化合物 2 1 の全反応スキームは、以下のとおりである :

Chemical reaction scheme showing the synthesis of a nucleoside derivative:

Starting material: 2-chlorothiophene-3-carboxylic acid reacts to form 2-chlorothiophene-3-ylmethanol, which then reacts with a nucleoside derivative (a pyrimidine base linked to a ribose sugar) to form the final product, a nucleoside derivative where the 2-chlorothiophene-3-ylmethoxy group is attached to the ribose sugar.

【 0 2 6 8 】

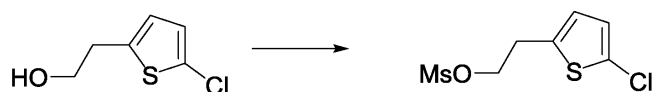
【化 9 1】



BH<sub>3</sub>・THF (5.1 mL、5.1 mmol) を、テトラヒドロフラン (10 mL) 中の 2 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) 酢酸 (300 mg、1.7 mmol) の混合物中に窒素下、0 で滴加した。得られた溶液を、氷 / 塩浴中で 0 にて 3 時間攪拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (200 mg、72 %) を黄色の油状物としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 163。

【 0 2 6 9 】

【化 9 2】

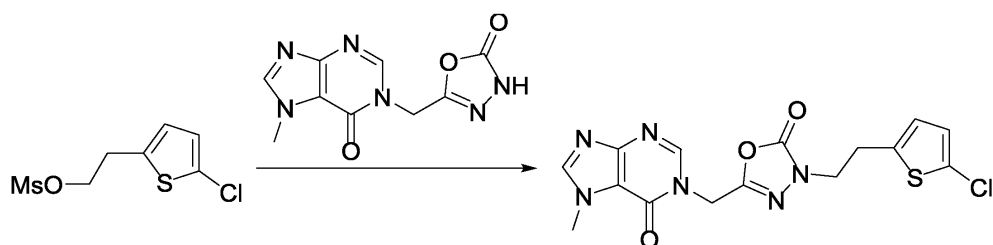


メタンスルホニルクロリド (211 mg、1.85 mmol) を、2 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) エタン - 1 - オール (200 mg、1.23 mmol)、トリエチルアミン (249 mg、2.46 mmol)、及びジクロロメタン (5 mL) の混合物中に窒素下、0 で滴加した。得られた溶液を、氷 / 塩浴中で 0 にて 30 分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (150 mg、67%) を白色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 241。

【 0 2 7 0 】

工程 3 : 3 - ( 2 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) エチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 9 3】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( ~ 0 . 2 M 、 2 mL 、 実施例化合物 1 、 工程 3 に従って調製 ) の溶液を、 2 - ( 5 - クロロチオフエン - 2 - イル ) エチル メタンスルホナート ( 100 . 00 mg 、 0 . 42 mmol ) 、 TBAI ( 15 mg 、 0 . 04 mmol ) 、 炭酸カリウム ( 167 mg 、 1 . 21 mmol ) 、 及び DMF ( 3 mL ) の混合物中に室温で滴加した。反応物を、油浴中で 60 にて 1 時間撹拌した。反応混合物を、 30 分で 5 % ~ 95 % に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 36 . 5 mg 、 22 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H ] 393。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 8.07 ( s, 1H ), 7.87 ( s, 1H ), 6.74 ( d, J = 3.7 Hz, 1H ), 6.62 ( dt, J = 3.7, 0.9 Hz, 1H ), 5.13 ( s, 2H ), 4.12 ( s, 3H ), 3.94 ( t, J = 7.1 Hz, 2H ), 3.16 ( t, J = 7.1 Hz, 2H )。

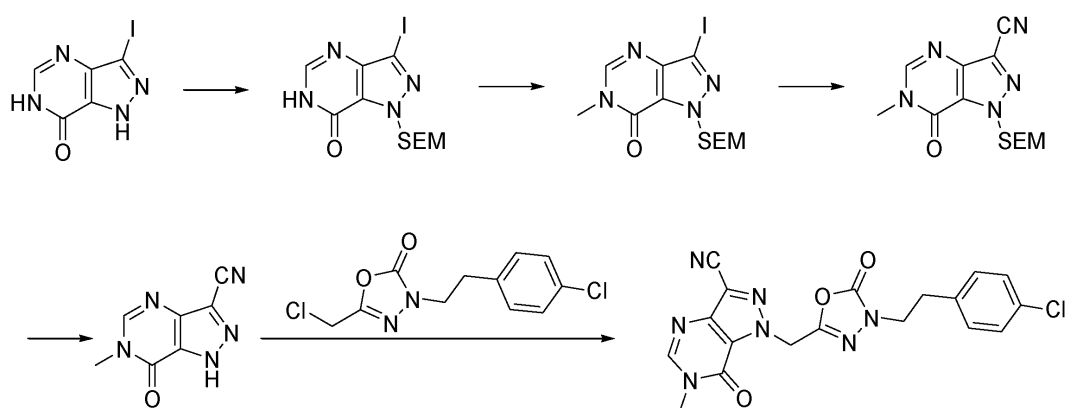
## 【 0 2 7 1 】

実施例化合物 22 : 1 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【 0 2 7 2 】

実施例化合物 22 の全反応スキームは、以下のとおりである :

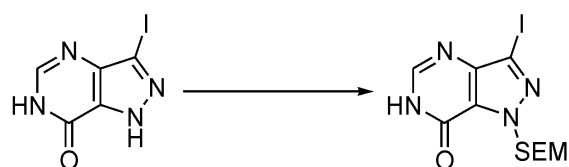
## 【化 9 4】



## 【 0 2 7 3 】

工程 1 : 3 - ヨード - 1 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル ] - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オンの調製

## 【化 9 5】

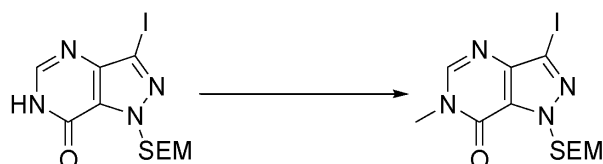


水素化ナトリウム (687 mg、28.62 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の 3 - ヨード - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (1.5 g、5.72 mmol) の溶液に 0 でバッチ式で加えた。SEM - Cl (950 mg、6.22 mmol) を、20 分後に上記の溶液中に滴加した。得られた溶液を室温で 12 時間攪拌し、更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 393。

【0274】

工程 2 : 3 - ヨード - 6 - メチル - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オンの調製

【化 96】



水素化ナトリウム (60 mg 2.50 mmol) を、3 - ヨード - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (DMF 中 ~ 0.11 M、50 mL、工程 1 から調製) の溶液に 0 で加えた。20 分後、CH<sub>3</sub>I (430 mg、3.02 mmol) を滴加し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、30 分) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (250 mg、24%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 407。

【0275】

工程 3 : 6 - メチル - 7 - オキシ - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

【化 97】



3 - ヨード - 6 - メチル - 1 - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (260 mg、0.64 mmol)、Zn(CN)<sub>2</sub> (148 mg、1.26 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> · CHCl<sub>3</sub> (66 mg、0.06 mmol)、dppf (71 mg、0.13 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) の混合物に、マイクロ波放射線を窒素下で 100 にて 1 時間照射した。固体を濾過した。濾液を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、30 分) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (150 mg、77%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 306。

【0276】

工程 4 : 6 - メチル - 7 - オキシ - 1 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

10

20

30

40

50

## 【化 9 8】



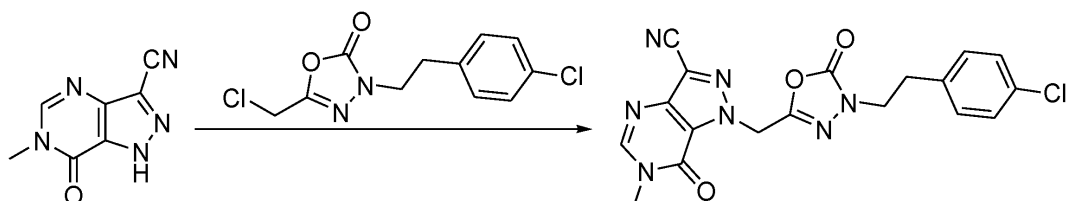
6 - メチル - 7 - オキソ - 1 - [ [ 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ] メチル ] - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリル ( 120 mg、0.39 mmol ) とトリフルオロ酢酸 ( 3 mL ) との混合物を、60 で 18 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 60 mg、87 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 176。

10

## 【 0 2 7 7】

工程 5 : 1 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【化 9 9】



20

5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 93 mg、0.34 mmol )、6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリル ( 60 mg、0.34 mmol )、炭酸カリウム ( 95 mg、0.68 mmol )、TBAI ( 6 mg、0.02 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5 % ~ 95 %、30 分で ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 36.6 mg、26 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 412。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.47 ( s, 1H ), 7.30 - 7.17 ( m, 4H ), 5.91 ( s, 2H ), 3.90 - 3.85 ( m, 2H ), 3.55 ( s, 3H ), 2.94 - 2.90 ( m, 3H )。

30

## 【 0 2 7 8】

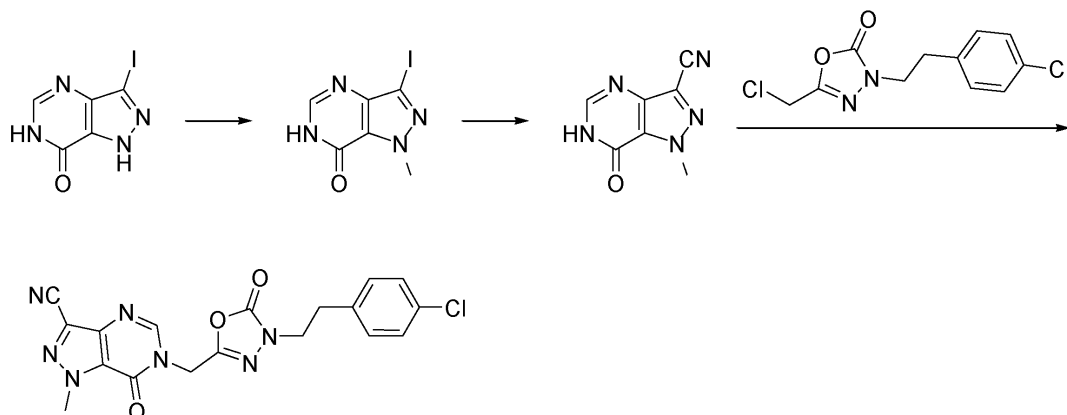
実施例化合物 23 : 6 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 1 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 3 a H , 6 H , 7 H , 7 a H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【 0 2 7 9】

実施例化合物 23 の全反応スキームは、以下のとおりである：

40

## 【化 1 0 0】



10

## 【 0 2 8 0】

工程 1：3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - オンの調製

## 【化 1 0 1】



20

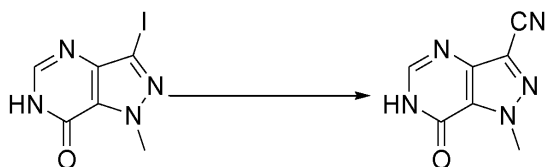
3 - ヨード - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( 2 . 2 g、8 . 3 9 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 0 mL )、炭酸カリウム ( 2 . 3 g、1 6 . 6 4 mmol )、及び  $\text{CH}_3\text{I}$  ( 1 . 2 g、8 . 4 5 mmol ) の混合物を、室温で 3 時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 g、4 3 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 2 7 7。

30

## 【 0 2 8 1】

工程 2：1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【化 1 0 2】



40

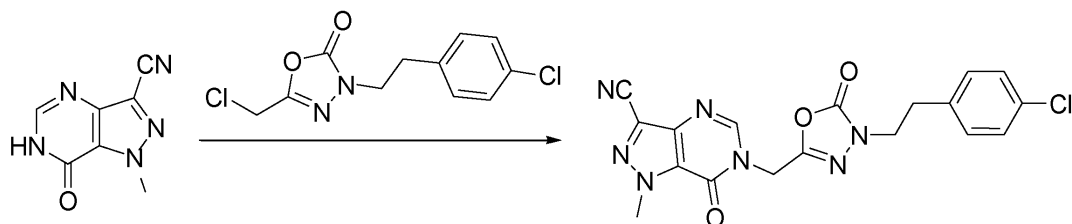
3 - ヨード - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 7 ( 6 H ) - オン ( 3 0 0 mg、1 . 0 8 mmol )、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  ( 2 5 0 mg、2 . 1 3 mmol )、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  ( 1 1 2 mg、0 . 1 1 mmol )、dppf ( 1 2 0 mg、0 . 2 2 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物に、マイクロ波放射線を窒素下で 1 0 0 にて 1 時間照射した。固体を濾過した。濾液を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol / L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 4 0 mg、2 1 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 1 7 6。

## 【 0 2 8 2】

50

工程 3 : 6 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 1 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 3 a H , 6 H , 7 H , 7 a H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

【化 1 0 3】



10

5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 6 2 mg、0 . 2 3 mmol )、1 - メチル - 7 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリル ( 4 0 mg、0 . 2 3 mmol )、炭酸カリウム ( 6 3 mg、0 . 4 6 mmol )、T B A I ( 4 mg、0 . 0 1 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 1 0 mmol / L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 3 4 mg、3 6 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 4 1 2。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.46 ( s, 1H), 7.30 - 7.19 ( m, 4 H), 5.25 ( s, 2H), 4.30 ( s, 3H), 3.88 - 3.85 ( m, 2H), 2.93 - 2.90 ( m, 2H)。

20

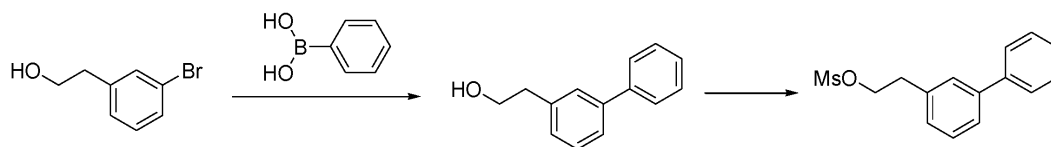
【 0 2 8 3】

実施例化合物 2 4 : 7 - メチル - 1 - ( [ 5 - オキソ - 4 - [ 2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エチル ] - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

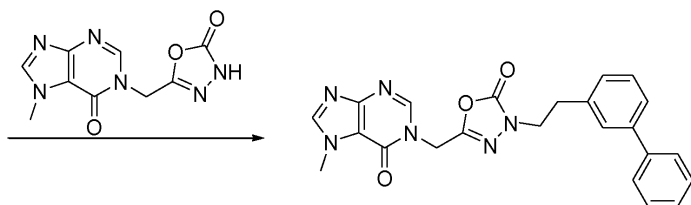
【 0 2 8 4】

実施例化合物 2 4 の全反応スキームは、以下のとおりである :

【化 1 0 4】



30

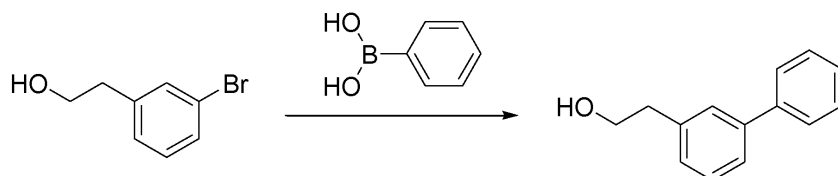


40

【 0 2 8 5】

工程 1 : 2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エタン - 1 - オールの調製

【化 1 0 5】



50

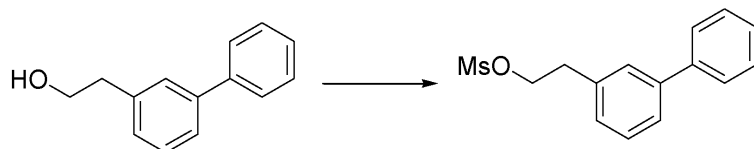


2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エタン - 1 - オール ( 1 g、4.97 mmol )、フェニル  
ボロン酸 ( 915 mg、7.50 mmol )、Pd ( dppf ) Cl<sub>2</sub> ( 366 mg、0.50  
mmol )、炭酸カリウム ( 1.38 g、9.98 mmol )、及びジオキサン ( 20 mL ) の  
混合物を、窒素下、100℃で12時間撹拌した。固体を濾過した。得られた溶液を減圧  
下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 3 ) で溶離するシリカゲルカ  
ラムで精製して、標題化合物 ( 500 mg、51% ) を白色の固体として得た。

【 0 2 8 6 】

工程 2 : 2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エチル メタンサルホナートの調製

【 化 1 0 6 】



10

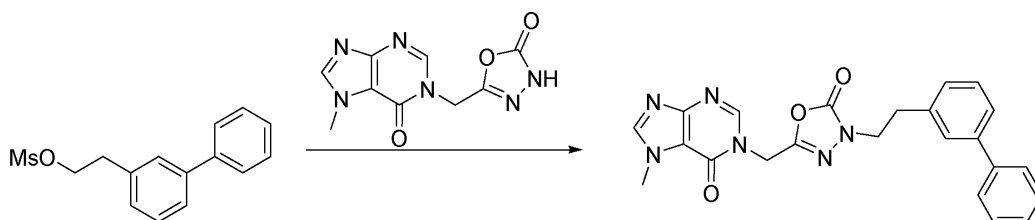
MsCl ( 170 mg、1.48 mmol ) を、2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エタン - 1  
- オール ( 200 mg、1.01 mmol )、ジクロロメタン ( 3 mL )、及びトリエチルア  
ミン ( 204 mg、2.02 mmol ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を 0℃で30分  
間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 280 mg、粗製物 )  
を白色の固体としてもたらした。

【 0 2 8 7 】

20

工程 3 : 7 - メチル - 1 - ( [ 5 - オキソ - 4 - [ 2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エチル  
] - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 6,7 -  
ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オンの調製

【 化 1 0 7 】



30

7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール  
- 2 - イル ) メチル ] - 6,7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オン ( 50 mg、0.20  
mmol )、2 - ( 3 - フェニルフェニル ) エチル メタンサルホナート ( 84 mg、0.30  
mmol )、炭酸カリウム ( 56 mg、0.41 mmol )、TBAI ( 8 mg、0.02 mmol )  
、及び N,N - ジメチルホルムアミド ( 1.5 mL ) の混合物を、50℃で3時間撹拌し  
た。反応混合物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、  
30分 ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 31.  
2 mg、36% ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 429. <sup>1</sup>H NMR  
( 400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.35 ( s, 1H ), 8.24 ( s, 1H ), 7.67 - 7.59 ( m, 2H ), 7.54  
- 7.29 ( m, 6H ), 7.20 - 7.13 ( m, 1H ), 5.23 ( s, 2H ), 3.95 - 3.92 ( m, 5H ), 3.01 -  
2.98 ( t, J = 7.1 Hz, 2H )。

40

【 0 2 8 8 】

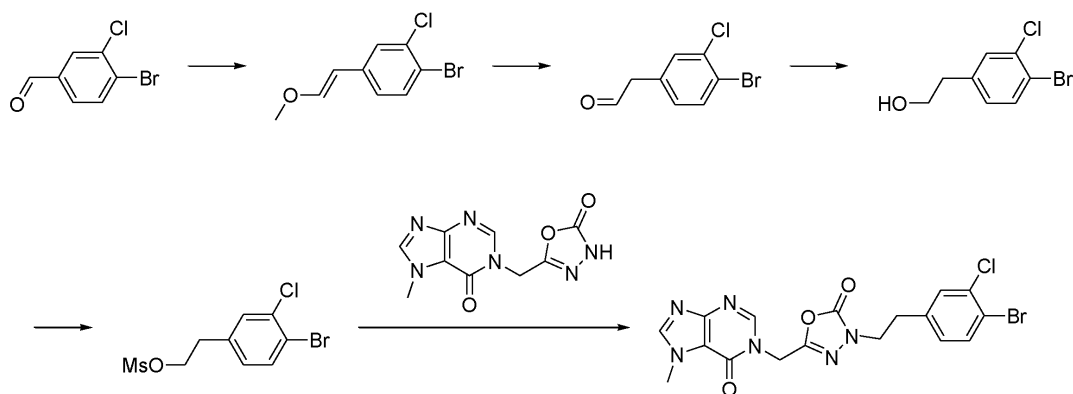
実施例化合物 25 : 1 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エチル ] -  
5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロ - 1,3,4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) -  
7 - メチル - 6,7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オンの調製

【 0 2 8 9 】

実施例化合物 25 の全反応スキームは、以下のとおりである :

50

## 【化 1 0 8】

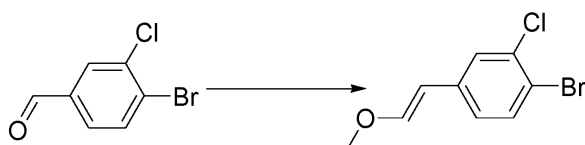


10

## 【 0 2 9 0】

工程 1：1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - [ ( E ) - 2 - メトキシエテニル ] ベンゼンの調製

## 【化 1 0 9】



20

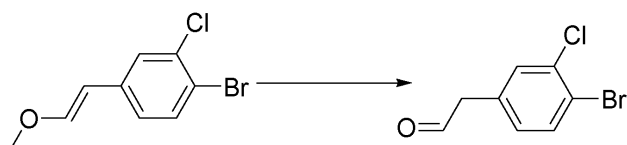
t - B u O K ( 6 8 m L 、 6 0 5 . 9 9 m m o l ) 、 ( メ ト キ シ メ チ ル ) ト リ フ ェ ニ ル ホ ス  
 ファニウムクロリド ( 2 3 . 5 g 、 6 8 . 5 5 m m o l ) 、 及 び T H F ( 2 0 0 m L ) の 混 合  
 物 を 、 0 で 1 時 間 攪 拌 し た 。 4 - ブ ロ モ - 3 - ク ロ ロ ベ ン ズ ア ル デ ヒ ド ( 1 0 g 、 4 5  
 . 5 7 m m o l ) を 、 上 記 の 溶 液 中 に 0 で 滴 加 し た 。 得 ら れ た 溶 液 を 室 温 で 1 2 時 間 攪 拌  
 し た 。 次 に 、 反 応 物 を 水 に よ り ク エ ン チ し 、 石 油 エ ー テ ル で 抽 出 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム  
 で 乾 燥 し 、 そ し て 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 残 留 物 を 、 酢 酸 エ チ ル / 石 油 エ ー テ ル ( 1 / 1 0 0  
 ) で 溶 離 す る シ リ カ ゲ ル カ ラ ム で 精 製 し て 、 標 題 化 合 物 ( 9 g 、 8 0 % ) を 淡 黄 色 の 油 状  
 物 と し て 得 た 。

## 【 0 2 9 1】

30

工程 2：2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) アセトアルデヒドの調製

## 【化 1 1 0】



1 - ブ ロ モ - 2 - ク ロ ロ - 4 - [ ( E ) - 2 - メ ト キ シ エ テ ニ ル ] ベ ン ゼ ン ( 1 g 、 4  
 . 0 4 m m o l ) 、 テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン ( 2 0 m L ) 及 び 塩 化 水 素 ( 1 0 % 、 4 m L ) の 混 合  
 物 を 、 室 温 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 得 ら れ た 溶 液 を 酢 酸 エ チ ル で 希 釈 し 、 プ ラ イ ン で 洗 浄 し 、  
 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し 、 そ し て 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 こ れ が 、 標 題 化 合 物 ( 0 . 8 g  
 、 8 5 % ) を 淡 黄 色 の 油 状 物 と し て も た ら し た 。

40

## 【 0 2 9 2】

工程 3：2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エタン - 1 - オールの調製

## 【化 1 1 1】



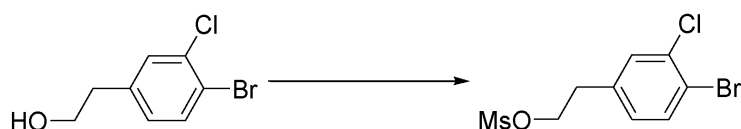
50

2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) アセトアルデヒド ( 8 0 0 mg、3 . 4 3 mmol )、メタノール ( 1 0 mL )、及び  $\text{NaBH}_4$  ( 1 2 4 mg、3 . 2 8 mmol ) の混合物を、0 で 1 0 分間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 1 0 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 0 . 5 g、6 2 % ) を無色の油状物として得た。

【 0 2 9 3 】

工程 4 : 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エチル メタンスルホナートの調製

【 化 1 1 2 】



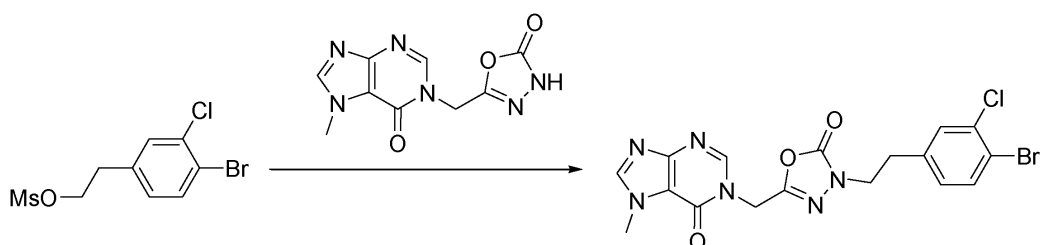
10

$\text{MsCl}$  ( 3 7 mg、0 . 3 2 mmol ) を、2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エタン - 1 - オール ( 5 0 mg、0 . 2 1 mmol )、ジクロロメタン ( 4 mL )、及び  $\text{TEA}$  ( 4 4 mg、0 . 4 3 mmol ) の混合物中に加えた。得られた溶液を 0 で 3 0 分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 5 0 mg、7 5 % ) を白色の固体としてもたらした。

【 0 2 9 4 】

工程 5 : 1 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【 化 1 1 3 】



30

2 - ( 4 - ブロモ - 3 - クロロフェニル ) エチル メタンスルホナート ( 5 0 mg、0 . 1 6 mmol )、7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 4 0 mg、0 . 1 6 mmol )、炭酸カリウム ( 4 5 mg、0 . 3 3 mmol )、 $\text{TBAI}$  ( 3 mg、0 . 0 1 mmol )、及び  $\text{N,N}$  - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) の混合物を、5 0 で 3 時間撹拌した。反応混合物を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 ) で溶離する  $\text{C}18$  シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 5 . 9 mg、2 1 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 4 6 6 .  $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.35 ( s, 1H ), 8.24 ( s, 1H ), 7.61 ( d,  $J = 8.2$  Hz, 1H ), 7.49 ( d,  $J = 2.1$  Hz, 1H ), 7.09 - 7.02 ( m, 1H ), 5.22 ( s, 2H ), 3.99 ( s, 3H ), 3.90 - 3.87 ( t,  $J = 6.7$  Hz, 2H ), 2.93 - 2.89 ( t,  $J = 6.7$  Hz, 2H ), 1.25 ( s, 1H )。

【 0 2 9 5 】

実施例化合物 2 6 : 7 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

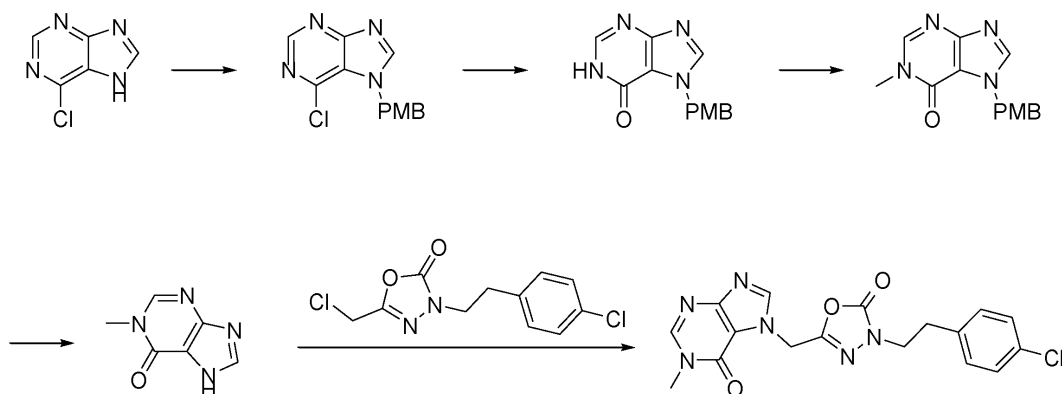
【 0 2 9 6 】

実施例化合物 2 6 の全反応スキームは、以下のとおりである :

40

50

## 【化 1 1 4】

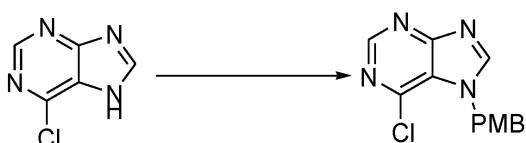


10

## 【 0 2 9 7】

工程 1：6 - クロロ - 7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 7 H - プリンの調製

## 【化 1 1 5】



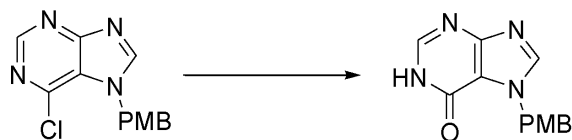
20

水素化ナトリウム ( 8 5 8 mg、3 5 . 7 5 mmol ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 0 mL , ) 中の 6 - クロロ - 7 H - プリン ( 3 g、1 9 . 4 1 mmol ) の溶液にバッチ式で加えた。2 0 分後、P M B C l ( 6 . 1 g、3 8 . 8 1 mmol ) を、上記の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 2 . 3 g、4 3 % ) を淡黄色の油状物として得た。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 2 7 5。

## 【 0 2 9 8】

工程 2：7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

## 【化 1 1 6】



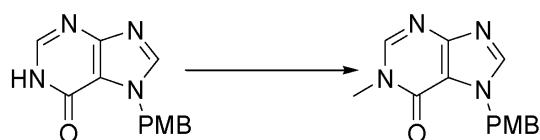
6 - クロロ - 7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 7 H - プリン ( 2 . 3 g、8 . 3 7 mmol )、1 , 4 - ジオキサン ( 3 mL )、水酸化ナトリウム ( 1 g、2 5 . 0 0 mmol ) 及び水 ( 2 5 mL ) の混合物を、9 0 °C で 1 . 5 時間攪拌した。溶液の pH 値を H C l ( 2 M ) で 7 に調整した。固体を濾過により集めて、標題化合物 ( 1 . 9 5 g、9 1 % ) を白色の固体として得た。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 2 5 7。

40

## 【 0 2 9 9】

工程 3：7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

## 【化 1 1 7】



50

7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 1 g、3 . 9 0 mmol )、炭酸カリウム ( 1 . 1 g、7 . 8 0 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 2 mL ) 及び  $\text{CH}_3\text{I}$  ( 6 6 6 mg、4 . 6 9 mmol ) の混合物を、室温で 1 . 5 時間撹拌した。固体を濾過した。反応混合物を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 7 0 0 mg、6 6 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 2 7 1。

【 0 3 0 0 】

工程 4 : 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【 化 1 1 8 】

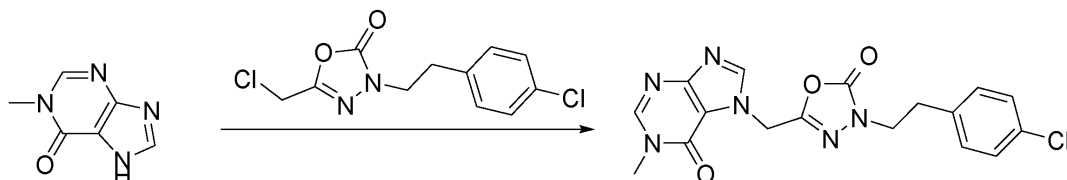


7 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 7 0 0 mg、2 . 5 9 0 mmol ) とトリフルオロ酢酸 ( 1 0 mL ) との混合物を、7 0 で 1 5 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 7 0 0 mg、粗製物 ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 1 5 1。

【 0 3 0 1 】

工程 5 : 7 - ( [ 4 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【 化 1 1 9 】



5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 6 4 mg、0 . 2 3 mmol )、1 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 3 5 mg、0 . 2 3 mmol )、炭酸カリウム ( 9 7 mg、0 . 7 0 mmol )、TBAI ( 4 mg、0 . 0 1 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) の混合物を、室温で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 3 4 . 3 mg、3 8 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 3 8 7。 $^1\text{H}$  NMR ( 300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8.36 - 8.33 ( d,  $J = 11.8$  Hz, 2H ), 7.31 - 7.23 ( m, 2H ), 7.22 - 7.13 ( m, 2H ), 5.65 ( s, 2H ), 3.86 - 3.82 ( t,  $J = 6.7$  Hz, 2H ), 3.34 ( s, 3H ), 2.89 - 2.86 ( t,  $J = 6.7$  Hz, 2H )。

【 0 3 0 2 】

実施例化合物 2 7 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 4 - メチル - 5 - オキソピリダジノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 0 3 0 3 】

実施例化合物 2 7 の全反応スキームは、以下のとおりである :

10

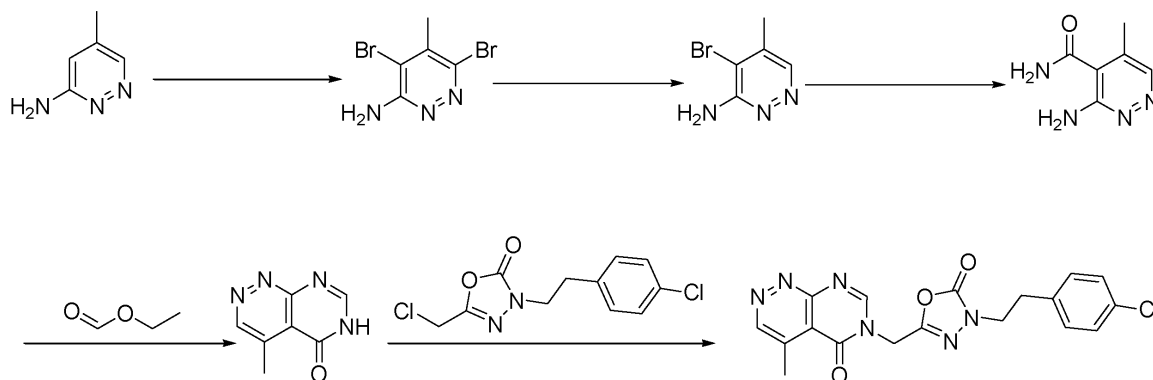
20

30

40

50

## 【化 1 2 0】

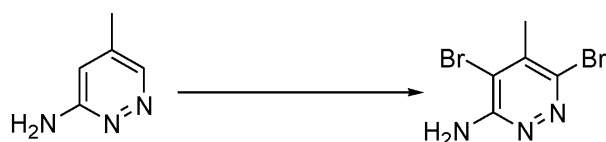


10

## 【 0 3 0 4】

工程 1：4，6 - ジブロモ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミンの調製

## 【化 1 2 1】



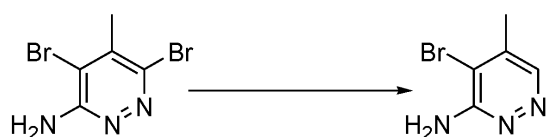
20

メタノール（30 mL）中の Br 2（9.6 g、60.07 mmol）の溶液を、5 - メチルピリダジン - 3 - アミン（3 g、27.49 mmol）、メタノール（100 mL）、及び重炭酸ナトリウム（11.5 g、136.89 mmol）の混合物中に 0 で滴加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル（1 / 4）で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物（4.0 g、55%）を褐色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 266。

## 【 0 3 0 5】

工程 2：4 - ブロモ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミンの調製

## 【化 1 2 2】



30

EtMgBr（2 mL、15.15 mmol、THF 中 3 M）を、窒素下、0 ~ 10 で、テトラヒドロフラン（8 mL）中の 4，6 - ジブロモ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミン（400 mg、1.49 mmol）の溶液中に滴加した。得られた溶液を 63 で 35 分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O（10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、30 分）で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物（36 mg、13%）を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 188。

40

## 【 0 3 0 6】

工程 3：3 - アミノ - 5 - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミドの調製

## 【化 1 2 3】



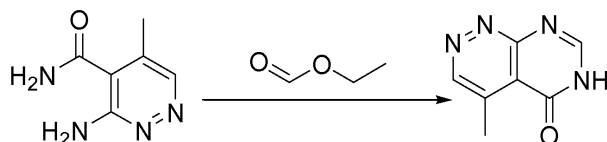
50

4 - ブロモ - 5 - メチルピリダジン - 3 - アミン ( 80 mg、425.47 mmol )、 $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  ( 7 M ) ( 4 mL )、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  ( 31 mg、0.04 mmol )、 $\text{TEA}$  ( 128 mg、1.26 mmol )、及び一酸化炭素の混合物を、10 atm の圧力下、100 で一晩撹拌した。反応溶液を、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  ( 10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5% ~ 95%、30 分で ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 85 mg、粗製物 ) を淡黄色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 153。

【0307】

工程4：4 - メチルピリミド [ 4 , 5 - c ] ピリダジン - 5 ( 6 H ) - オンの調製

【化124】

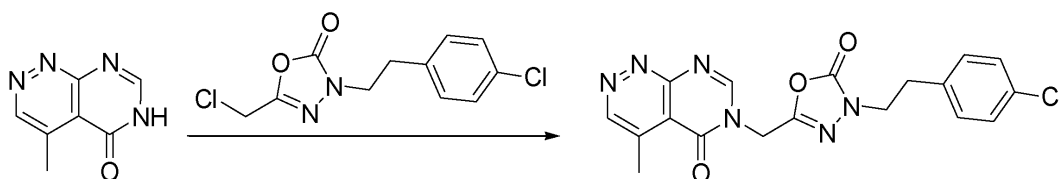


3 - アミノ - 5 - メチルピリダジン - 4 - カルボキサミド ( 150 mg、0.98 mmol )、エタノール ( 3 mL )、 $\text{EtONa}$  ( 21% ) ( 3.2 g、0.04 mmol )、ギ酸エチル ( 360 mg、4.86 mmol ) の混合物を、窒素下、80 で1時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。溶液の pH 値を塩化水素 /  $\text{H}_2\text{O}$  ( 5% ) で8に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、エタノールで希釈した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 ( 120 mg、75% ) を褐色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 163。

【0308】

工程5：3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 4 - メチル - 5 - オキソピリミド [ 4 , 5 - c ] ピリダジン - 6 ( 5 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【化125】



4 - メチル - 5 H , 6 H - ピリダジノ [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 5 - オン ( 100 mg、0.61 mmol )、 $\text{N,N}$  - ジメチルホルムアミド ( 4 mL )、 $\text{TBAI}$  ( 12 mg、0.03 mmol )、炭酸カリウム ( 138 mg、0.99 mmol )、及び5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 180 mg、0.65 mmol ) の混合物を、室温で1時間撹拌した。反応溶液を、 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  ( 10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5% ~ 95%、30 分で ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 6 mg、2% ) を淡黄色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 399。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 9.37 ( s, 1H ), 8.71 ( s, 1H ), 7.26 ( d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H ), 7.21 ( d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H ), 5.19 ( s, 2H ), 3.86 ( t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H ), 2.92 ( t,  $J$  = 6.8 Hz, 2H ), 2.79 ( s, 3H )。

【0309】

実施例化合物28：3 - ( ( 4 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - カルボニトリルの調製

【0310】

10

20

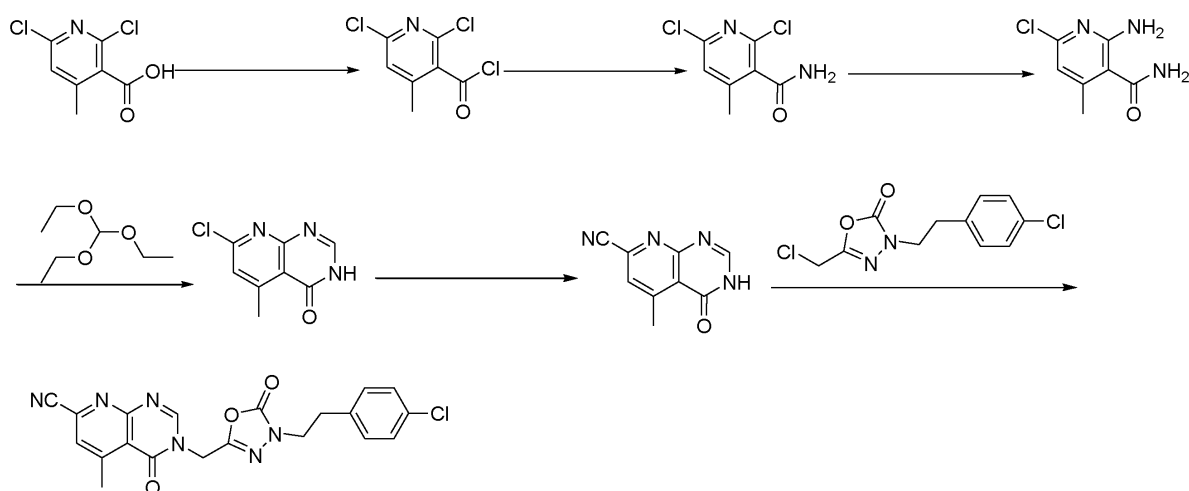
30

40

50

実施例化合物 28 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化 1 2 6】

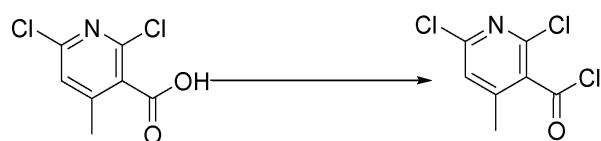


10

【 0 3 1 1】

工程 1：2，6 - ジクロロ - 4 - メチルニコチノイルクロリドの調製

【化 1 2 7】



20

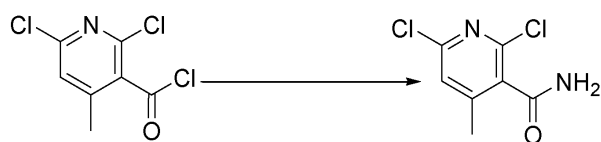
塩化オキサリル（5.5 g、43.33 mmol）を、2，6 - ジクロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボン酸（3 g、14.56 mmol）、N，N - ジメチルホルムアミド（50 mg、0.68 mmol）、及びジクロロメタン（100 mL）の溶液中に 0 で滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。これが、標題化合物（3.1 g、粗製物）を淡黄色の液体としてもたらした。

【 0 3 1 2】

30

工程 2：2，6 - ジクロロ - 4 - メチルニコチンアミドの調製

【化 1 2 8】



ジクロロメタン（15 mL）中の 2，6 - ジクロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボニルクロリド（3.1 g、13.81 mmol）の溶液を、NH<sub>3</sub> / THF（0.5 M）（42 mL）の攪拌した溶液中に 25 で滴加した。室温で 1 時間攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル（1 / 1）で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物（1.5 g、53 %）を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 205。

40

【 0 3 1 3】

工程 3：2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルニコチンアミドの調製

【化 1 2 9】



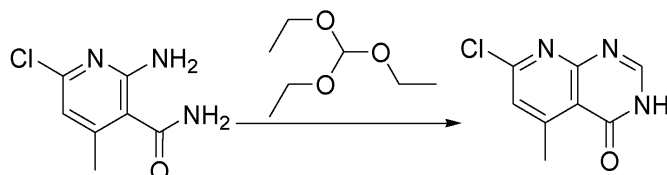
50



2, 6 - ジクロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド (50 mg、0.24 mmol)、ジオキサン (2 mL、23.60 mmol)、及びアンモニア (30%、0.5 mL) の混合物を、130 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、30分) で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (25 mg、55%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 186。

【0314】

工程4：7 - クロロ - 5 - メチルピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3H) - の調製  
【化130】



10

2 - アミノ - 6 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 3 - カルボキサミド (320 mg、1.72 mmol) と (ジエトキシメトキシ) エタン (5 mL) との混合物を、140 で一晩撹拌した。固体を濾過により集めた。これが、標題化合物 (180 mg、53%) を灰色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 211。

【0315】

20

工程5：5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボニトリルの調製  
【化131】



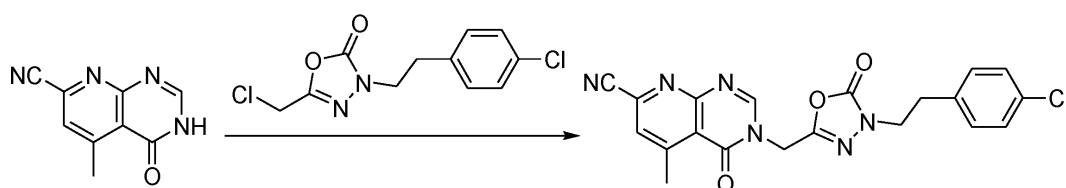
7 - クロロ - 5 - メチル - 3 H, 4 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - オン (170 mg、0.86 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、Zn(CN)<sub>2</sub> (151 mg、1.28 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>・CHCl<sub>3</sub> (90 mg、0.08 mmol)、及びdppf (96 mg、0.17 mmol) の混合物を、窒素下、100 で3時間撹拌した。固体を濾過した。粗生成物を、CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5% ~ 95%、30分) で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (100 mg、62%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 187。

30

【0316】

工程6：3 - ((4 - (4 - クロロフェネチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボニトリルの調製  
【化132】

40



5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H, 4 H - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボニトリル (20 mg、0.10 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL)、炭酸カリウム (30 mg、0.21 mmol)、TBAI (2 mg、0.01 mmol)、及び5 - (

50

クロロメチル) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 29 mg、0 . 11 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。粗生成物を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 95 %、30 分 ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 16 . 7 mg、37 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 423。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.86 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.91 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.85 (s, 3H)。

#### 【 0317 】

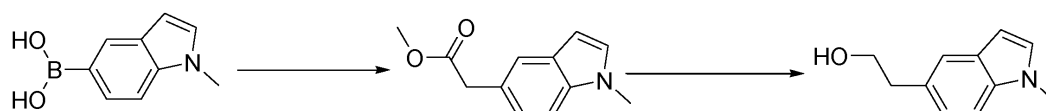
実施例化合物 29 : 3 - [ 2 - ( 1 - メチルインドール - 5 - イル ) エチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

10

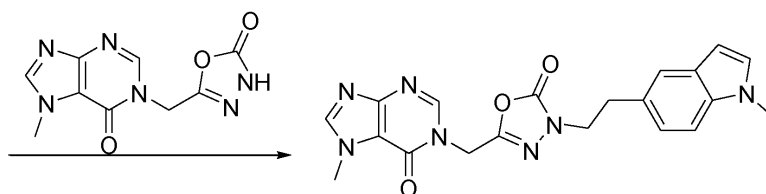
#### 【 0318 】

実施例化合物 29 の全反応スキームは、以下のとおりである :

#### 【 化 133 】



20

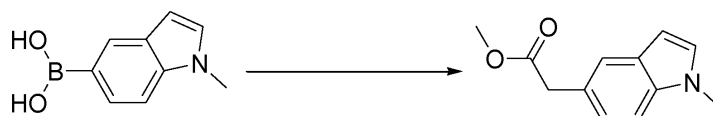


#### 【 0319 】

工程 1 : 2 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) 酢酸メチルの調製

#### 【 化 134 】

30



( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) ボロン酸 ( 500 mg、2 . 86 mmol )、2 - ブロモ酢酸メチル ( 434 mg、2 . 84 mmol )、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ( 63 mg、0 . 28 mmol )、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$  ( 86 mg、0 . 28 mmol )、炭酸ナトリウム ( 604 mg、5 . 70 mmol )、テトラヒドロフラン ( 20 mL )、及び水 ( 2 mL ) の混合物を、窒素下、60 で一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル / 酢酸エチル ( 1 / 10 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 200 mg、34 % ) を淡黄色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 204。

40

#### 【 0320 】

工程 2 : 2 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) エタノールの調製

#### 【 化 135 】



2 - ( 1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル ) 酢酸メチル ( 203 mg、1 . 00 m

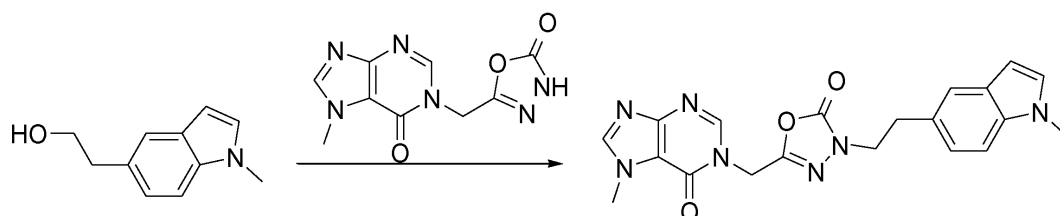
50

mol)、テトラヒドロフラン(15 mL)、及びLiAlH<sub>4</sub>(114 mg、3.00 mmol)の混合物を、室温で一晩撹拌した。次に、反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル/酢酸エチル(1/1)で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(150 mg、86%)を淡黄色の固体として得た。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 176。

【0321】

工程3: 3-[2-(1-メチルインドール-5-イル)エチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

【化136】



DIAD(230 mg、1.13 mmol)を、2-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)エタン-1-オール(80 mg、0.46 mmol)、7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン(113 mg、0.46 mmol)、PPh<sub>3</sub>(239 mg、0.91 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。反応混合物を、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5%~95%、30分)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(56.7 mg(31%))を白色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>] 406。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37(s, 1H), 8.26(s, 1H), 7.35-7.23(m, 3H), 6.96(dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.29(dd, J = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.87(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 2.98(t, J = 7.0 Hz, 2H)。

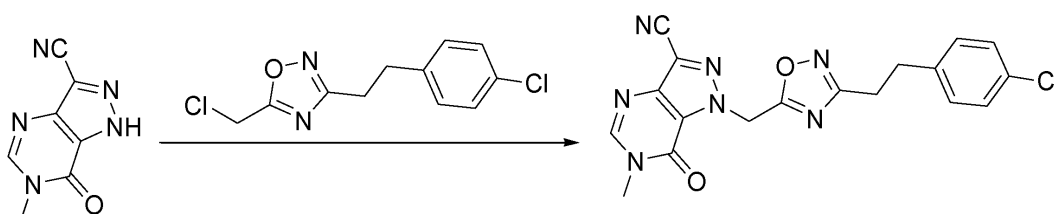
【0322】

実施例化合物30: 1-[[3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]-6-メチル-7-オキソ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボニトリルの調製

【0323】

実施例化合物30の全反応スキームは、以下のとおりである:

【化137】



工程1: 1-[[3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]-6-メチル-7-オキソ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボニトリルの調製

10

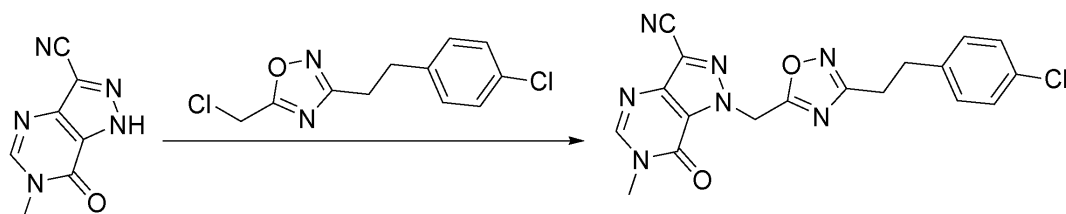
20

30

40

50

## 【化 1 3 8】



6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリル ( 2 0 mg、0 . 1 1 mmol )、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール ( 2 9 . 2 6 mg、0 . 1 1 mmol )、T B A I ( 4 . 2 2 mg、0 . 0 1 mmol )、K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 4 7 . 3 2 mg、0 . 3 4 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。反応混合物を、C H<sub>3</sub>C N / H<sub>2</sub>O ( 1 0 mmol/L N H<sub>4</sub>H C O<sub>3</sub>、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 3 0 . 4 mg、6 7 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H<sup>+</sup> ] 3 9 6。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.48 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 4H), 6.29 (s, 2H), 3.5 3 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 4H)。

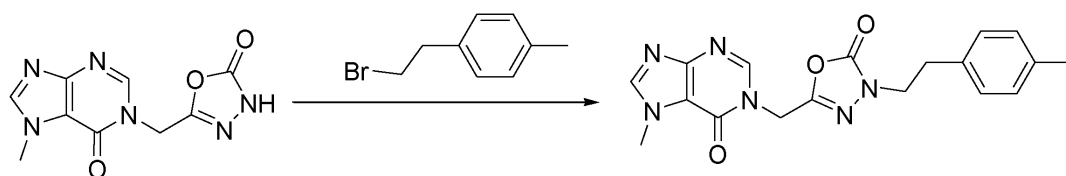
## 【 0 3 2 4】

実施例化合物 3 1 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ 2 - ( p - トリル ) エチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【 0 3 2 5】

実施例化合物 3 1 の全反応スキームは、以下のとおりである :

## 【化 1 3 9】



7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 5 0 mg、0 . 2 0 mmol )、T B A I ( 7 . 4 mg、0 . 0 2 mmol )、K<sub>2</sub>C O<sub>3</sub> ( 8 3 . 4 7 mg、0 . 6 0 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL )、及び 1 - ( 2 - プロモエチル ) - 4 - メチルベンゼン ( 4 0 mg、0 . 2 0 mmol ) の混合物を、室温で 0 . 5 時間撹拌した。反応混合物を、C H<sub>3</sub>C N / H<sub>2</sub>O ( 1 0 mmol/L N H<sub>4</sub>H C O<sub>3</sub>、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 3 9 . 5 mg、5 4 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H<sup>+</sup> ] 3 6 7。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.05 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H)。

## 【 0 3 2 6】

実施例化合物 3 2 : 1 - [ ( 4 - [ 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【 0 3 2 7】

実施例化合物 3 2 の全反応スキームは、以下のとおりである :

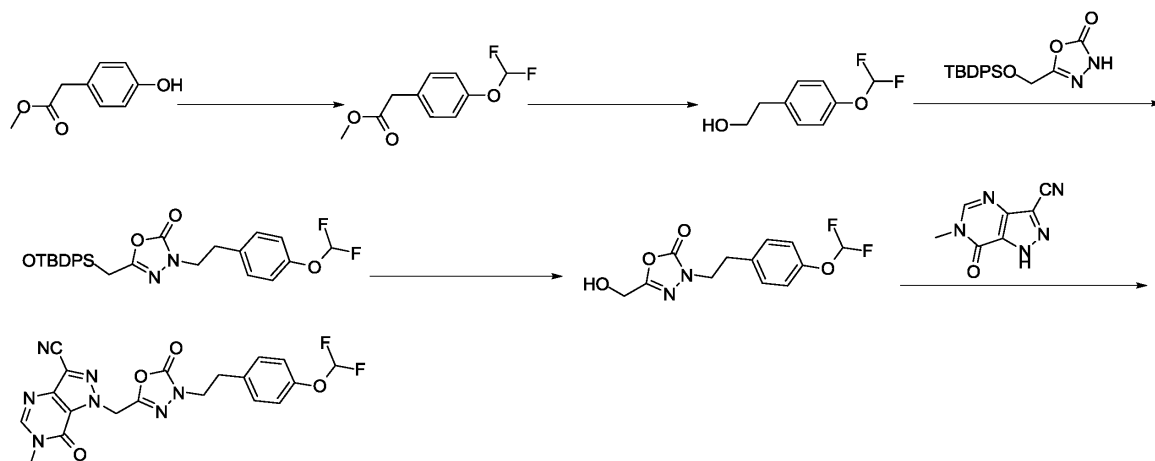
10

20

30

40

## 【化 1 4 0】



10

## 【 0 3 2 8】

工程 1：2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]酢酸メチルの調製

## 【化 1 4 1】



20

2 - (4 - ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (2 g、12.04 mmol)、2 - クロロ - 2, 2 - ジフルオロ酢酸ナトリウム (2.19 g、14.36 mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4.71 g、14.46 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) の混合物を、油浴中で 80 にて 3 時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル / 酢酸エチル (7 / 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (0.8 g、31%) を黄色の油状物として得た。

30

## 【 0 3 2 9】

工程 2：2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エタン - 1 - オールの調製

## 【化 1 4 2】



$\text{LiAlH}_4$  (263.9 mg、6.95 mmol) を、窒素下、0 で、テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]酢酸メチル (750 mg、3.47 mmol) の溶液にバッチ式に加えた。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1.5) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (690 mg、粗製物) を無色の油状物として得た。

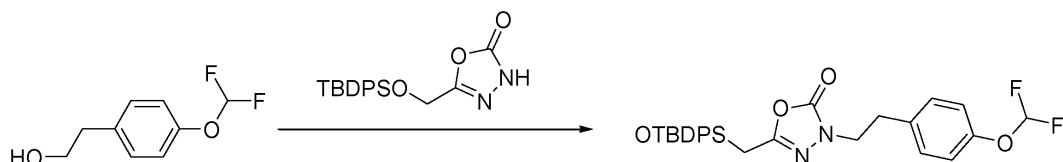
40

## 【 0 3 3 0】

工程 3：5 - [ [ (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル ] - 3 - [ 2 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

50

## 【化 1 4 3】



D I A D ( 2 2 8 . 2 mg、 1 . 1 3 mmol ) を、 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エタン - 1 - オール ( 1 0 6 . 2 mg、 0 . 5 6 mmol )、 5 - [ ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ] メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 2 0 0 mg、 0 . 5 6 mmol )、 P P h <sub>3</sub> ( 2 9 6 . 5 mg、 1 . 1 3 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 7 mL ) の撹拌した混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 0 . 5 時間撹拌した。混合物を、 C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub>、 5 % ~ 9 5 %、 3 0 分 で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 7 1 . 6 mg、 5 8 % ) を褐色の油状物としてもたらした。

## 【 0 3 3 1】

工程 4 : 3 - [ 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 1 4 4】

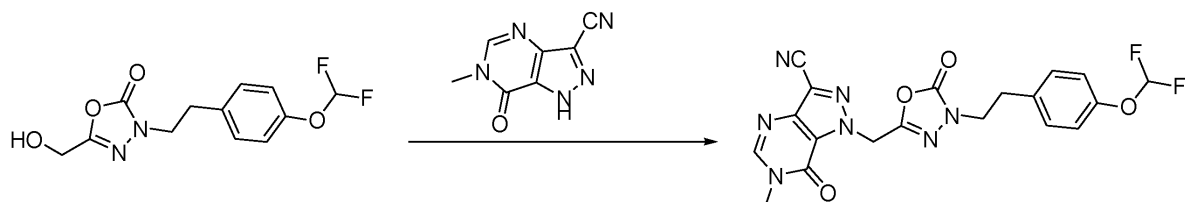


5 - [ [ ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ] メチル ] - 3 - [ 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 9 0 mg、 0 . 1 7 mmol ) とトリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) との混合物を、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、 C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub>、 5 % ~ 9 5 %、 3 0 分 で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 2 2 mg、 4 5 % ) を褐色の油状物としてもたらした。 L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 2 8 7。

## 【 0 3 3 2】

工程 5 : 1 - [ ( 4 - [ 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリルの調製

## 【化 1 4 5】



D I A D ( 3 1 . 0 8 mg、 0 . 1 5 mmol ) を、 3 - [ 2 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] エチル ] - 5 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 2 2 mg、 0 . 0 8 mmol )、 6 - メチル - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - カルボニトリル ( 1 3 . 6 1 mg、 0 . 0 7 8 mmol )、 P P h <sub>3</sub> ( 4 0 . 3 1 mg、 0 . 1 5 mmol ) 及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で 0 . 5 時間撹拌した。得られた混合物を、 C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub>、 5 % ~ 9

5 %、30分で)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(6.1 mg (18 %))を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 444。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.05 (s, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 4H), 6.70 - 6.33 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.95 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t, J = 8.0 Hz, 2H)。

【0333】

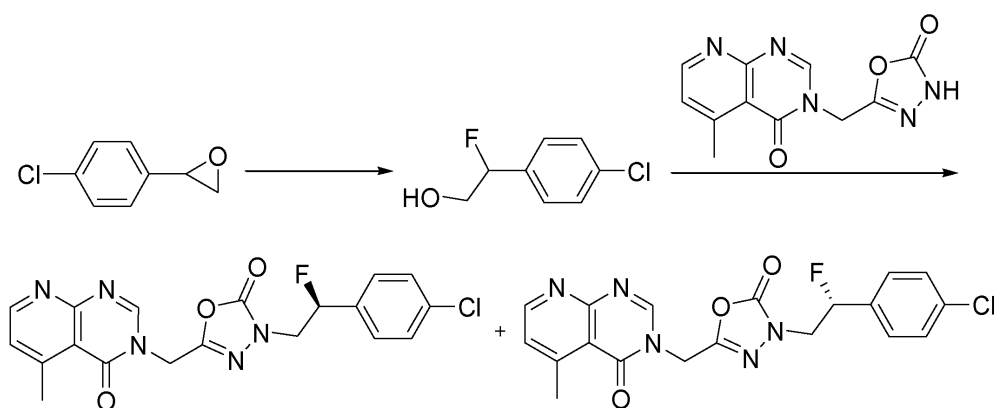
実施例化合物33及び34：5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン及び  
5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

10

【0334】

実施例化合物33及び34の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化146】

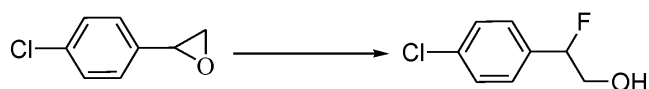


20

【0335】

工程1：メチル 2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエタノールの調製

【化147】



30

BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (549 mg, 3.87 mmol)を、窒素下、0 で、2-(4-クロロフェニル)オキシラン(1 g, 6.47 mmol)、ジクロロメタン(40 mL)、及びトリエチルアミン・3HF (3.12 g, 19.35 mmol)の攪拌した溶液に加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、反応物を水/氷によりクエンチした。反応溶液のpH値を9に調整した。得られた混合物をジクロロメタンで抽出し、塩化水素/H<sub>2</sub>Oで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(500 mg, 44 %)を帯緑色の油状物として得た。GCMS [M] 174。

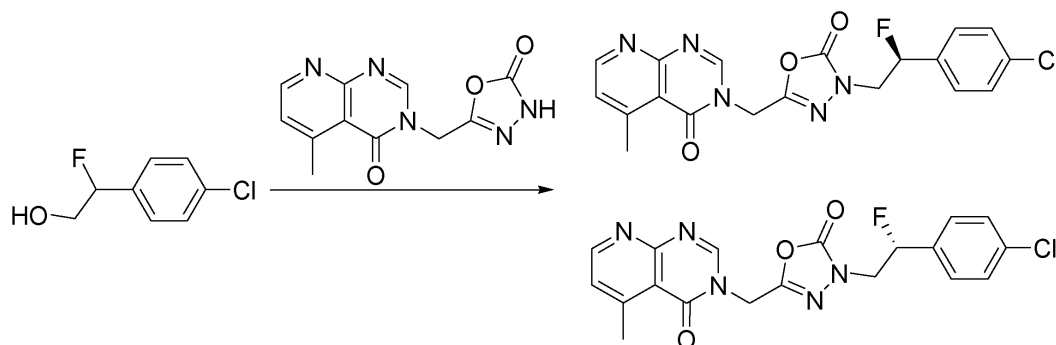
40

【0336】

工程2：5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン及び5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

50

## 【化 1 4 8】



10

2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - フルオロエタン - 1 - オール ( 80 mg、0.46 mmol )、5 - ( { 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H、4 H - ピリド [ 2、3 - d ] ピリミジン - 3 - イル } メチル ) - 2、3 - ジヒドロ - 1、3、4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 100 mg、0.39 mmol )、N、N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL )、PPh<sub>3</sub> ( 200 mg、0.76 mmol )、及び DIAD ( 388 mg、1.92 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。濾液を、30 分で 5% ~ 95% に増加する CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、60 mg のラセミ混合物をもたらした。ラセミ体を、以下の条件 [ ( Prep-HPLC-009 ) : カラム、Chiralpak IA、2 \* 25 cm、5 μm ; 移動相、Hex 及びエタノール ( 28 分で 50.0% エタノール ~ を保持 ) ; 検出器、UV 220 / 254 nm ] を用いてキラル分取 HPLC で分離した。これが、25.4 mg の 5 - [ ( 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [ 2、3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ rac - ( 2R ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - フルオロ - エチル ] - 1、3、4 - オキサジアゾール - 2 - オンを白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 416。保持時間 = 4.63 分 ( Repaired IA、0.46 x 10 cm、5 μm、( Hex : DCM = 5 : 1 ) ( 0.1% DEA ) : EtOH = 50 : 50、1.0 ml / 分 )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.79 ( d, J = 4.8 Hz, 1H ), 8.61 ( s, 1H ), 7.45 ( s, 5H ), 5.92 - 5.76 ( dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H ), 5.21 ( s, 2H ), 4.27 - 3.96 ( m, 2H ), 2.81 ( d, J = 0.8 Hz, 3H )。これはまた、26.6 mg の 5 - [ ( 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [ 2、3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 - [ rac - ( 2S ) - 2 - ( 4 - クロロフェニル ) - 2 - フルオロ - エチル ] - 1、3、4 - オキサジアゾール - 2 - オンを白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 416。保持時間 = 6.69 分 ( Repaired IA、0.46 x 10 cm、5 μm、( Hex : DCM = 5 : 1 ) ( 0.1% DEA ) : EtOH = 50 : 50、1.0 ml / 分 )。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.79 ( d, J = 4.8 Hz, 1H ), 8.61 ( s, 1H ), 7.45 ( s, 5H ), 5.92 - 5.76 ( dd, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H ), 5.21 ( s, 2H ), 4.27 - 3.96 ( m, 2H ), 2.81 ( d, J = 0.8 Hz, 3H )。

20

30

## 【0337】

実施例化合物 35 : 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - [ ( 3 - メチル - 4 - オキソ - イミダゾ [ 4、5 - d ] ピリダジン - 5 - イル ) メチル ] - 1、3、4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

40

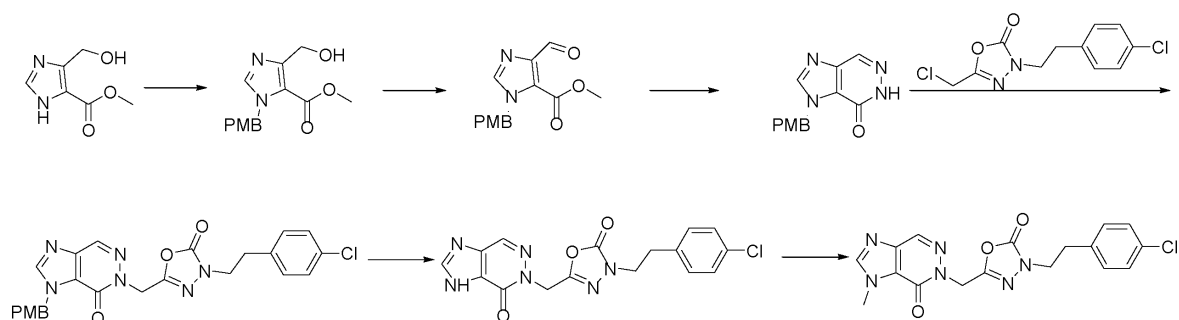
## 【0338】

実施例化合物 35 の全反応スキームは、以下のとおりである :

50



## 【化 1 4 9】

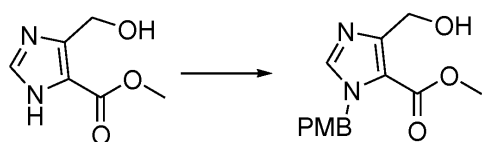


10

## 【 0 3 3 9】

工程 1：4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチルの調製

## 【化 1 5 0】



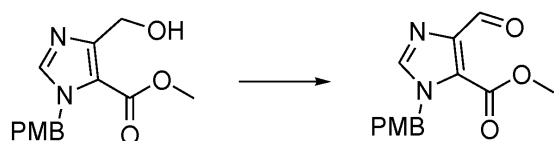
20

4 - (ヒドロキシメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (500 mg、3.20 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、炭酸カリウム (885 mg、6.40 mmol)、PMB Cl (550 mg、3.51 mmol) の混合物を、室温で一晩撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン/メタノール (10/1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (600 mg、68%) を帯緑色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 277。

## 【 0 3 4 0】

工程 2：4 - ホルミル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチルの調製

## 【化 1 5 1】



30

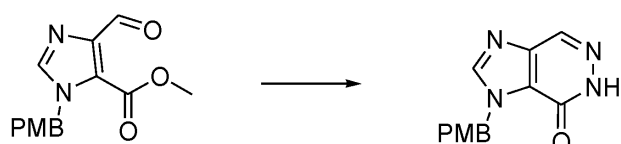
4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル (580 mg、2.10 mmol)、ジクロロメタン (20 mL) 及び Dess-Martin (888 mg、2.09 mmol) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (460 mg、80%) を帯緑色の油状物として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 275。

40

## 【 0 3 4 1】

工程 3：1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - 1 H, 6 H, 7 H - イミダゾ[4, 5 - d]ピリダジン - 7 - オンの調製

## 【化 1 5 2】



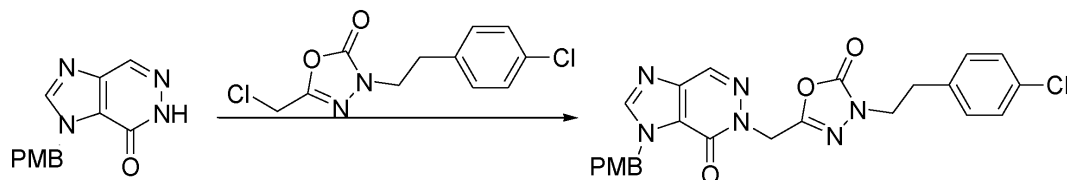
50

4 - ホルミル - 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 H - イミダゾール - 5 - カルボン酸メチル ( 4 6 0 mg、1 . 6 8 mmol )、エタノール ( 2 0 mL )、及び  $\text{NH}_2\text{N} \text{H}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ( 1 . 0 4 5 g、2 0 . 8 8 mmol ) の混合物を、8 0 °C で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール ( 2 0 / 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 4 0 0 mg、9 3 % ) 白色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 2 5 7。

【 0 3 4 2 】

工程 4 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - オキソ - 3 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 5 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 1 5 3 】

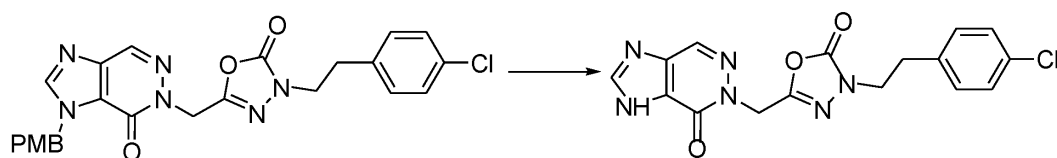


1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 1 H , 6 H , 7 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 7 - オン ( 3 0 0 mg、1 . 1 7 1 mmol )、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 3 2 0 mg、1 . 1 7 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 8 mL )、炭酸カリウム ( 3 2 3 mg、2 . 3 4 mmol )、及び TBAI ( 4 3 mg、0 . 1 2 mmol ) の混合物を、室温で一晩撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / 酢酸エチル ( 1 / 2 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 5 3 0 mg、9 2 % ) を褐色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 4 9 3。

【 0 3 4 3 】

工程 5 : 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - ( [ 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 6 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 化 1 5 4 】



3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - ( [ 1 - [ ( 4 - メトキシフェニル ) メチル ] - 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 6 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 5 2 0 mg、1 . 0 6 mmol ) とトリフルオロ酢酸 ( 2 0 mL ) との混合物を、7 0 °C で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 ( 4 0 0 mg、粗製物 ) を褐色の固体として得た。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 3 7 3。

【 0 3 4 4 】

工程 6 : 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - [ ( 3 - メチル - 4 - オキソ - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 5 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

10

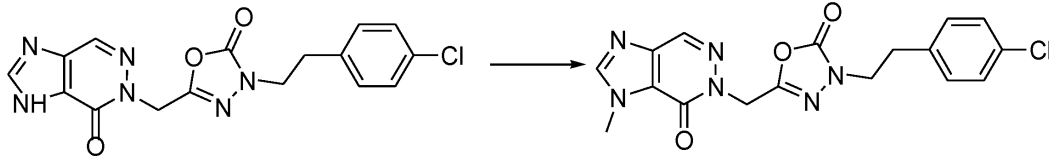
20

30

40

50

## 【化 1 5 5】



3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 5 - ( [ 7 - オキソ - 1 H , 6 H , 7 H - イミダゾ [ 4 , 5 - d ] ピリダジン - 6 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 3 9 0 mg、1 . 0 5 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL、6 4 . 6 1 mmol )、炭酸カリウム ( 2 8 8 mg、2 . 0 8 mmol )、及び  $\text{CH}_3\text{I}$  ( 1 4 8 mg、1 . 0 4 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を、 $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、5 % ~ 9 5 %、3 0 分 で ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 0 1 . 1 mg、2 5 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS  $[\text{M} + \text{H}^+]$  3 8 7。 $^1\text{H}$  NMR ( 3 0 0 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  ) 8.51 ( d,  $J = 1.2$  Hz, 1H ), 8.40 ( s, 1H ), 7.33 - 7.14 ( m, 4H ), 5.31 ( s, 2H ), 4.05 ( s, 3H ), 3.86 ( t,  $J = 6.8$  Hz, 2H ), 2.92 ( t,  $J = 6.8$  Hz, 2H )。

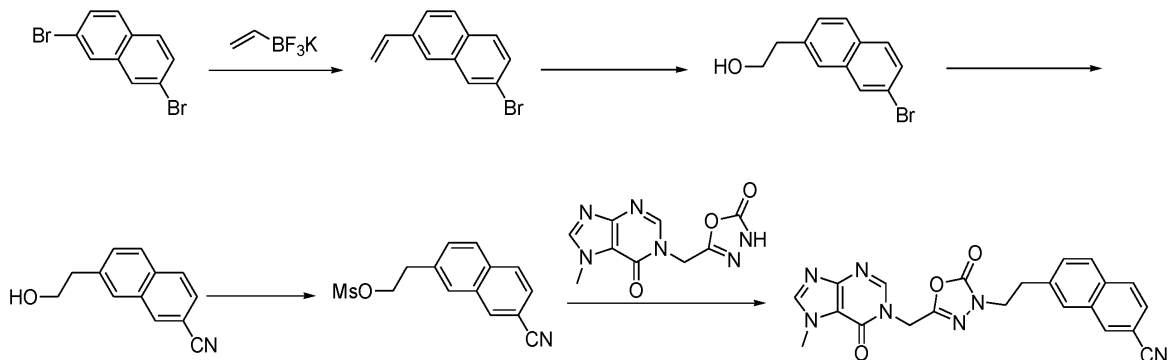
## 【 0 3 4 5】

実施例化合物 3 6 : 7 - [ 2 - [ 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] エチル ] ナフタレン - 2 - カルボニトリルの調製

## 【 0 3 4 6】

実施例化合物 3 6 の全反応スキームは、以下のとおりである :

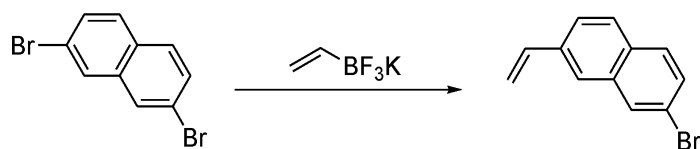
## 【化 1 5 6】



## 【 0 3 4 7】

工程 1 : 2 - ブロモ - 7 - ビニルナフタレンの調製

## 【化 1 5 7】

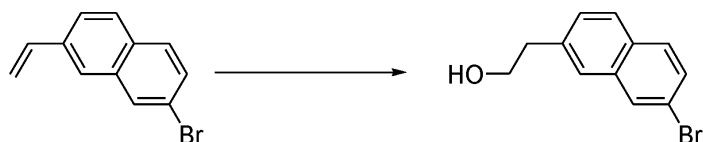


2 , 7 - ジブロモナフタレン ( 1 g、3 . 4 9 mmol )、カリウム ビニルトリフルオロボレート ( 3 9 1 mg、2 . 9 2 mmol )、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ( 3 3 5 mg、0 . 2 9 mmol )、炭酸ナトリウム ( 9 2 2 mg、8 . 6 9 mmol )、ジオキサン ( 2 0 mL )、及び水 ( 4 mL ) の混合物を、窒素下、8 0 °C で 3 時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン ( 1 : 9 0 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 0 . 5 6 g、8 2 % ) を白色の固体として得た。

## 【 0 3 4 8 】

工程 2 : 2 - ( 7 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) エタノールの調製

## 【 化 1 5 8 】



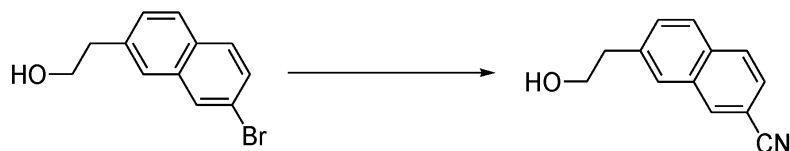
BH<sub>3</sub> - THF ( 1 2 mL、1 2 . 1 mmol、THF 中 1 M ) を、テトラヒドロフラン ( 1 0 mL ) 中の 2 - ブロモ - 7 - エテニルナフタレン ( 0 . 5 6 g、2 . 4 1 mmol ) の混合物中に 0 で滴加した。反応混合物を室温で 5 時間撹拌した。これに、水酸化ナトリウム水溶液 ( 1 0 M、2 mL ) 及び H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( 3 0 %、1 0 mL ) を加えた。得られた溶液を 6 0 まで温め、一晩撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 2 ) で溶離したシリカゲルカラム上に適用して、標題化合物 ( 0 . 6 g、4 8 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

10

## 【 0 3 4 9 】

工程 3 : 7 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 2 - ナフトニトリルの調製

## 【 化 1 5 9 】



20

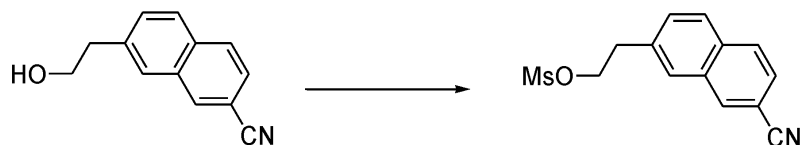
2 - ( 7 - ブロモナフタレン - 2 - イル ) エタン - 1 - オール ( 3 0 0 mg、1 . 2 mmol )、Pd<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> . CHCl<sub>3</sub> ( 2 4 8 mg、0 . 2 4 mmol )、d p p f ( 1 3 3 mg、0 . 2 mmol )、Zn ( CN )<sub>2</sub> ( 2 7 8 mg、2 . 4 0 mmol )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 mL ) の混合物を、窒素下、1 2 0 で一晩撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 2 : 3 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 2 3 mg、5 2 % ) をオフホワイト色の固体として得た。

30

## 【 0 3 5 0 】

工程 4 : 2 - ( 7 - シアノナフタレン - 2 - イル ) エチル メタンサルホナートの調製

## 【 化 1 6 0 】



MsCl ( 8 7 mg、0 . 7 6 mmol ) を、7 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ナフタレン - 2 - カルボニトリル ( 1 0 0 mg、0 . 5 1 mmol )、TEA ( 1 5 4 mg、1 . 5 2 mmol )、及びジクロロメタン ( 1 0 mL ) の溶液中に 0 で滴加した。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。粗製物を次の工程にそのまま用いた。

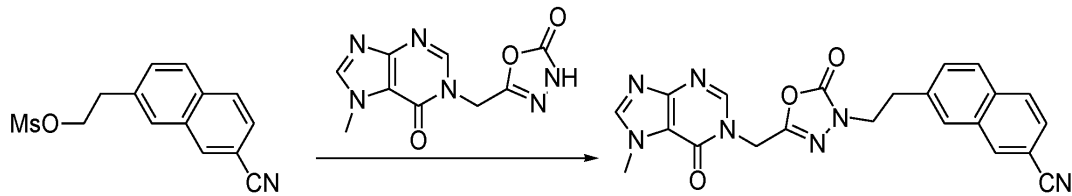
40

## 【 0 3 5 1 】

工程 5 : 7 - [ 2 - [ 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 2 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ] エチル ] ナフタレン - 2 - カルボニトリルの調製

50

## 【化 1 6 1】



2 - ( 7 - シアノナフタレン - 2 - イル ) エチル メタンサルホナート ( 1 3 0 mg、0 . 4 7 mmol )、7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 1 1 6 mg、0 . 4 6 mmol )、炭酸カリウム ( 1 9 4 mg、1 . 4 0 mmol )、T B A I ( 1 0 mg )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 g、1 3 6 . 8 1 mmol ) の混合物を、室温で 1 2 時間撹拌した。固体を濾過した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  ( 1 0 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 7 1 . 7 mg、3 5 . 9 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [  $\text{M} + \text{H}^+$  ] 4 2 8。 $^1\text{H}$  NMR ( 400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$  ) 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H)。

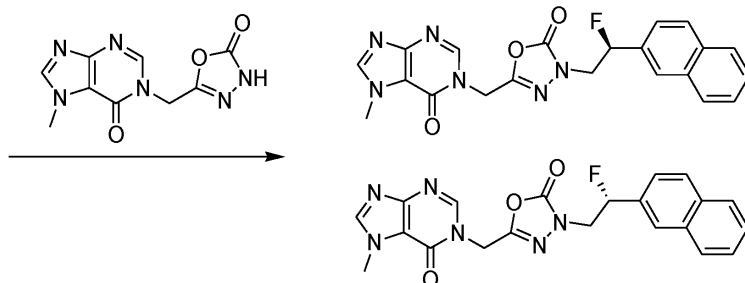
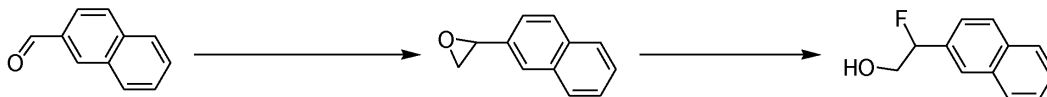
## 【 0 3 5 2】

実施例化合物 3 7 及び 3 8 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ rac - ( 2 S ) - 2 - フルオロ - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン及び 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ rac - ( 2 S ) - 2 - フルオロ - 2 - ( 2 - ナフチル ) エチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【 0 3 5 3】

実施例化合物 3 7 及び 3 8 の全反応スキームは、以下のとおりである：

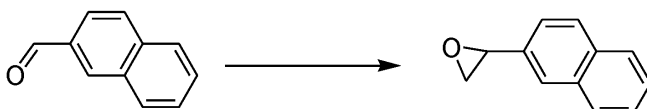
## 【化 1 6 2】



## 【 0 3 5 4】

工程 1 : 2 - ( ナフタレン - 2 - イル ) オキシランの調製

## 【化 1 6 3】



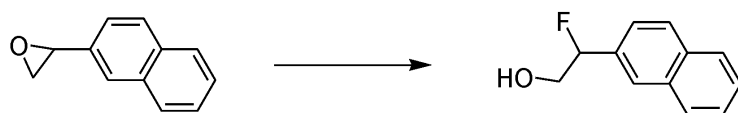
水素化ナトリウム ( 3 1 0 mg、1 2 . 8 0 mmol ) を、窒素下で  $\text{DMSO}$  ( 2 0 mL )

内に加えた。これに続いて、ヨウ化トリメチルスルファニウム (2.6 g、12.80 mmol) を数回に分けて加えた。混合物を30分間撹拌した。これに、テトラヒドロフラン (15 mL) 中のナフタレン-2-カルボアルデヒド (1 g、6.40 mmol) の溶液を0で撹拌しながら滴加した。得られた溶液を0で5時間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:5) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (0.78 g、72%) を澄明な油状物として得た。

【0355】

工程2: 2-フルオロ-2-(ナフタレン-2-イル)エタノールの調製

【化164】

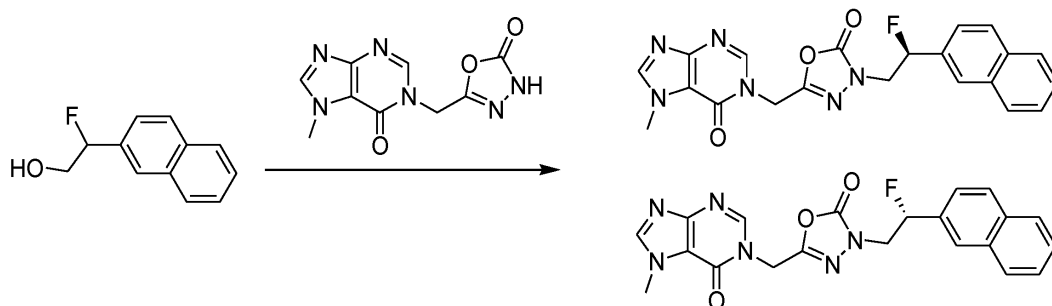


$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (327 mg、2.3 mmol) を、ジクロロメタン (20 mL) 中の2-(ナフタレン-2-イル)オキシラン (0.78 g、4.60 mmol)、トリエチルアミン・3HF (1.11 g、6.90 mmol) の混合物中に0で滴加した。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:3) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (0.4 g、46%) を澄明な油状物として得た。

【0356】

工程3: 5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2S)-2-フルオロ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン及び5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2S)-2-フルオロ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

【化165】



DIAD (323 mg、1.59 mmol) を、7-メチル-1-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン (150 mg、0.60 mmol)、2-フルオロ-2-(ナフタレン-2-イル)エタン-1-オール (196 mg、1.03 mmol)、 $\text{PPh}_3$  (419 mg、1.59 mmol)、及びDMF (10 mL) の混合物中に滴加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、30分で5%~95%に増加する $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、80 mgのラセミ混合物をもたらした。ラセミ体を、以下の条件 [(Prep-HPLC-009): カラム、Chiralpak IA、2 \* 25 cm、5  $\mu\text{m}$ ; 移動相、Hex及びエタノール (28分で50.0%エタノール~を保持); 検出器、UV 220/254 nm] を用いてキラル分取HPLCで分離した。これが、28.3 mgの5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2S)-2-フルオロ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オ

10

20

30

40

50

ンを白色の固体としてもたらした。LCMS  $[M+H^+]$  421。保持時間 = 10.702 分 (Repaired IA、0.46 × 10 cm、5 μm、(Hex : DCM = 5 : 1) (0.1% DEA) : EtOH = 50 : 50、1.0 ml/分)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 4H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)。これはまた、29.6 mgの5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル)メチル] - 3 - [rac - (2S) - 2 - フルオロ - 2 - (2 - ナフチル)エチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンを白色の固体としてもたらした。LCMS  $[M+H^+]$  421。保持時間 = 10.587 分 (Repaired IA、0.46 × 10 cm、5 μm、(Hex : DCM = 5 : 1) (0.1% DEA) : EtOH = 50 : 50、1.0 ml/分)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 4H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)。

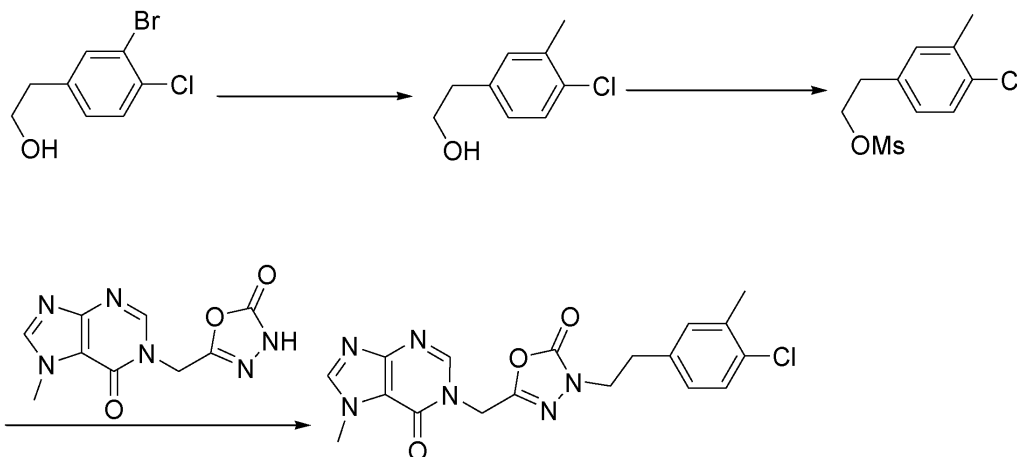
#### 【0357】

実施例化合物 39 : 3 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェネチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6H - プリン - 1 (7H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オンの調製

#### 【0358】

実施例化合物 39 の全反応スキームは、以下のとおりである：

#### 【化166】



#### 【0359】

工程 1 : 2 - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル)エタノールの調製

#### 【化167】



2 - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル)エタノール (300 mg、1.27 mmol)、メチルボロン酸 (92 mg、1.54 mmol)、炭酸カリウム (530 mg、3.84 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (93 mg、0.13 mmol)、及びジオキサン (3 mL) の混合物を、窒素下、100 °C で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 10) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (70 mg、32%) を黄色の固体として得た。GCMS  $m/z$  = 170、172。

#### 【0360】

工程 2 : 4 - クロロ - 3 - メチルフェネチル メタンスルホナートの調製  
【化 1 6 8】

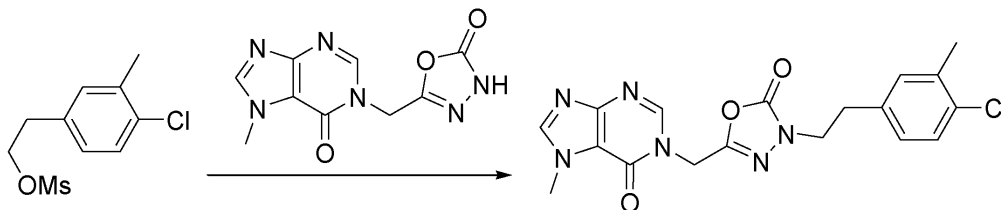


M s C l ( 5 6 m g 、 0 . 4 9 m m o l ) を、窒素下、0 で、2 - ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェニル ) エタン - 1 - オール ( 7 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l ) 、ジクロロメタン ( 5 m L ) 、及びトリエチルアミン ( 1 2 5 m g 、 1 . 2 3 m m o l ) の混合物に加えた。得られた溶液を 0 で 1 時間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 9 0 m g 、 8 8 % ) を灰色の固体としてもたらした。G C M S  $m/z = 248$ 、 $250$ 。

【 0 3 6 1】

工程 3 : 3 - ( 4 - クロロ - 3 - メチルフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【化 1 6 9】

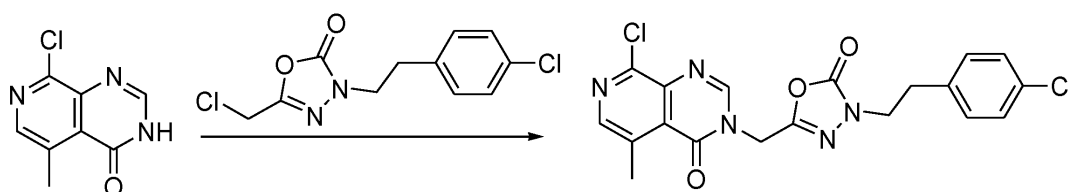


2 - ( 3 - クロロ - 4 - メチルフェニル ) エチル メタンスルホナート ( 9 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l ) 、 7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 5 4 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、炭酸カリウム ( 1 5 1 m g 、 1 . 1 0 m m o l ) 、T B A I ( 1 3 m g 、 0 . 0 4 m m o l ) 、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 m L ) の混合物を、60 で 5 時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を、30 分で 5 % ~ 9 0 % に増加する C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 m m o l / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 1 9 . 1 m g 、 1 3 % ) を黄色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 4 0 1。<sup>1</sup>H NMR ( 300 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) 8.07 ( s , 1 H ) , 7.88 ( s , 1 H ) , 7.27 ( d , J = 8.3 H z , 1 H ) , 7.07 ( s , 1 H ) , 6.96 ( d , J = 9.0 H z , 1 H ) , 5.12 ( s , 2 H ) , 4.13 ( s , 3 H ) , 3.95-3.90 ( m , 2 H ) , 3.04 - 2.92 ( m , 2 H ) , 2.36 ( s , 3 H )。

【 0 3 6 2】

実施例化合物 4 0 : 5 - ( ( 8 - クロロ - 5 - メチル - 4 - オキソピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【化 1 7 0】



8 - クロロ - 5 - メチル - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 4 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l ) 、T B A I ( 8 . 1 2 m g 、 0 . 0 2 m m o l ) 、C s <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 2 1 6 m g 、 0 . 6 6 m m o l ) 、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル



エチル]-2,3-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン(72.43 mg、0.26 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)の混合物を、室温で16時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を、CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>、5%~95%、30分)で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物(24.6 mg、21%)を白色の固体としてもたらした。LCMS [M+H<sup>+</sup>]=432。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.82 (s, 3H)。

#### 【0363】

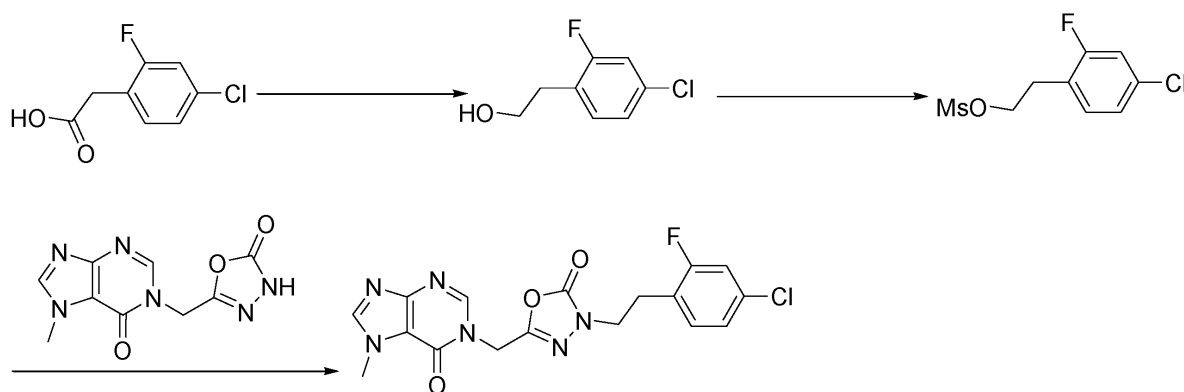
実施例化合物41: 3-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

10

#### 【0364】

実施例化合物41の全反応スキームは、以下のとおりである:

#### 【化171】

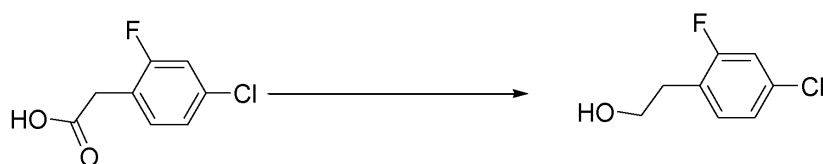


20

#### 【0365】

工程1: 2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)エタノールの調製

#### 【化172】



30

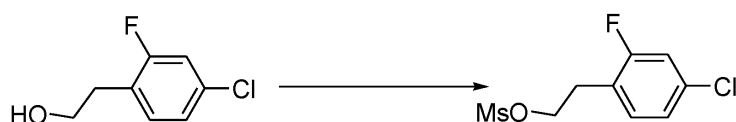
BH<sub>3</sub>·THF(16 mL、THF中1 M)を、テトラヒドロフラン(50 mL)中の2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)酢酸(1 g、5.30 mmol)の溶液中に0で滴加した。反応物を0で1時間撹拌し、水によりクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物(934 mg)を黄色の油状物として得た。GCMS m/z=174、176。

40

#### 【0366】

工程2: 4-クロロ-2-フルオロフェネチルメタンスルホナートの調製

#### 【化173】



MsCl(157 mg、1.40 mmol)を、窒素下、0で、2-(4-クロロ-2-

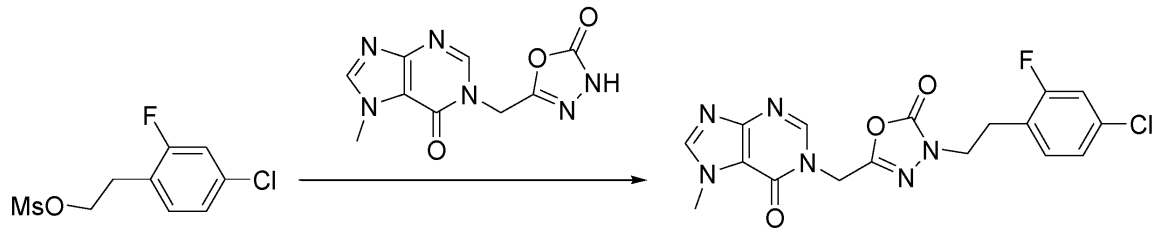
50

フルオロフェニル)エタン - 1 - オール (200 mg、1.10 mmol)、ジクロロメタン (2 mL)、及びトリエチルアミン (348 mg、3.43 mmol) の混合物中に滴加した。得られた溶液を 0 で 1 時間攪拌し、水によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (500 mg) を黄色の固体としてもたらした。GCMS  $m/z = 252$ 、 $254$ 。

【0367】

工程 3 : 3 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェネチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

【化 174】



7 - メチル - 1 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン (80 mg、0.32 mmol)、TBAI (12 mg、0.03 mmol)、炭酸カリウム (133.5 mg、0.97 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、及び 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)エチルメタンスルホナート (162.6 mg、0.64 mmol) の混合物を、油浴中で 50 にて 3 時間攪拌した。固体を濾過した。濾液を、30 分で 5% ~ 95% に増加する  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (100 mg、38%) を白色の固体もたらした。LCMS  $[M+H]^+$  405。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.13 (d,  $J = 10.8$  Hz 3H), 3.95 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H)。

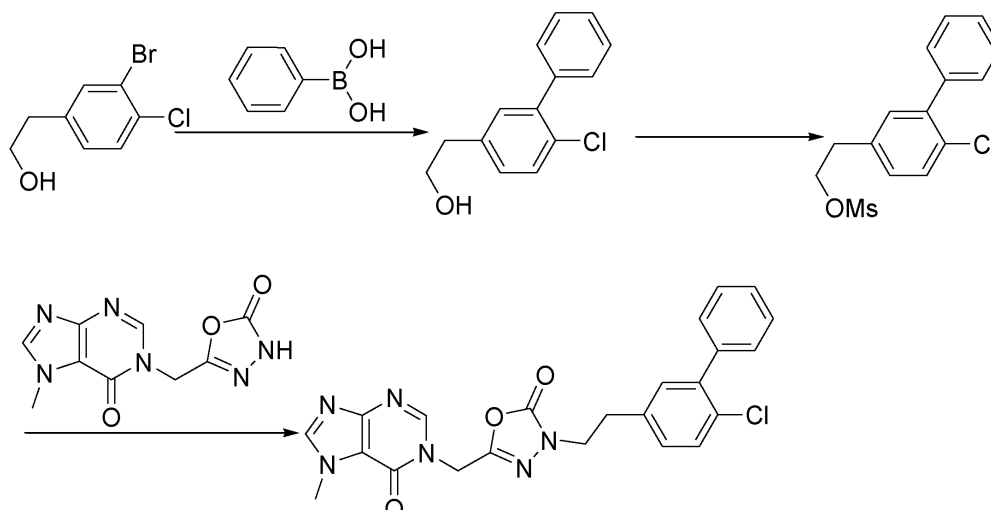
【0368】

実施例化合物 42 : 3 - (2 - (6 - クロロピフェニル - 3 - イル)エチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 (7 H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

【0369】

実施例化合物 42 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化 175】



10

20

30

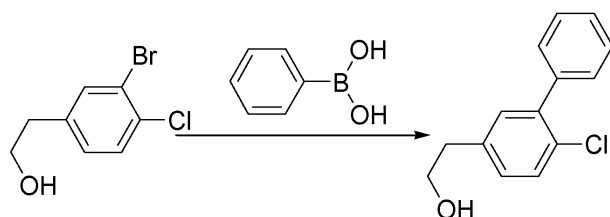
40

50

【 0 3 7 0 】

工程 1 : 2 - ( 3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル ) エタノールの調製

【 化 1 7 6 】



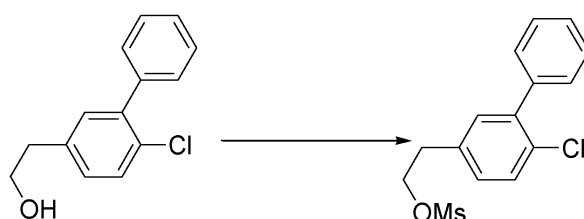
10

2 - ( 3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル ) エタノール ( 3 0 0 mg、1 . 2 7 mmol )、フェニルボロン酸 ( 1 8 8 mg、1 . 5 4 mmol )、炭酸カリウム ( 5 3 5 mg、3 . 8 7 mmol )、Pd ( d p p f ) Cl<sub>2</sub> ( 9 4 mg )、及びジオキサン ( 1 0 mL ) の混合物を、1 0 0 で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 / 1 0 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 5 0 mg、5 1 % ) を黄色の油状物として得た。GCMS m/z = 2 3 2、2 3 4。

【 0 3 7 1 】

工程 2 : 2 - ( 6 - クロロピフェニル - 3 - イル ) エチル メタン sulホナートの調製

【 化 1 7 7 】



20

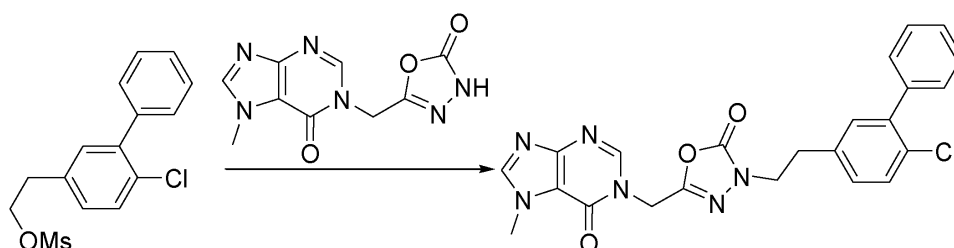
MsCl ( 9 0 mg、0 . 7 9 mmol ) を、窒素下、0 で、2 - ( 4 - クロロ - 3 - フェニルフェニル ) エタノール ( 1 5 0 mg、0 . 6 5 mmol )、ジクロロメタン ( 2 mL )、及びトリエチルアミン ( 1 9 6 mg、1 . 9 4 mmol ) の混合物中に滴加した。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。次に、反応物を水によりクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物 ( 1 0 0 mg、5 4 % ) を灰色の固体として得た。GCMS m/z = 3 1 0、3 1 2。

30

【 0 3 7 2 】

工程 3 : 3 - ( 2 - ( 6 - クロロピフェニル - 3 - イル ) エチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 1 7 8 】



40

2 - ( 4 - クロロ - 3 - フェニルフェニル ) エチル メタン sulホナート ( 1 0 0 mg、0 . 3 2 mmol )、7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 8 0 mg、0 . 3 2 mmol )、炭酸カリウム ( 1 3 4 mg、0 . 9 7 mmol )、TBAI ( 1 2 mg、0 . 0 3 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) の混合物を、室

50

温で5時間撹拌した。固体を濾過した。反応混合物を、30分で5%~90%に増加する  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (10 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) で溶離する C18 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 (52.6 mg、35%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ $\text{M} + \text{H}^+$ ] 463。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 6H), 7.17 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H)。

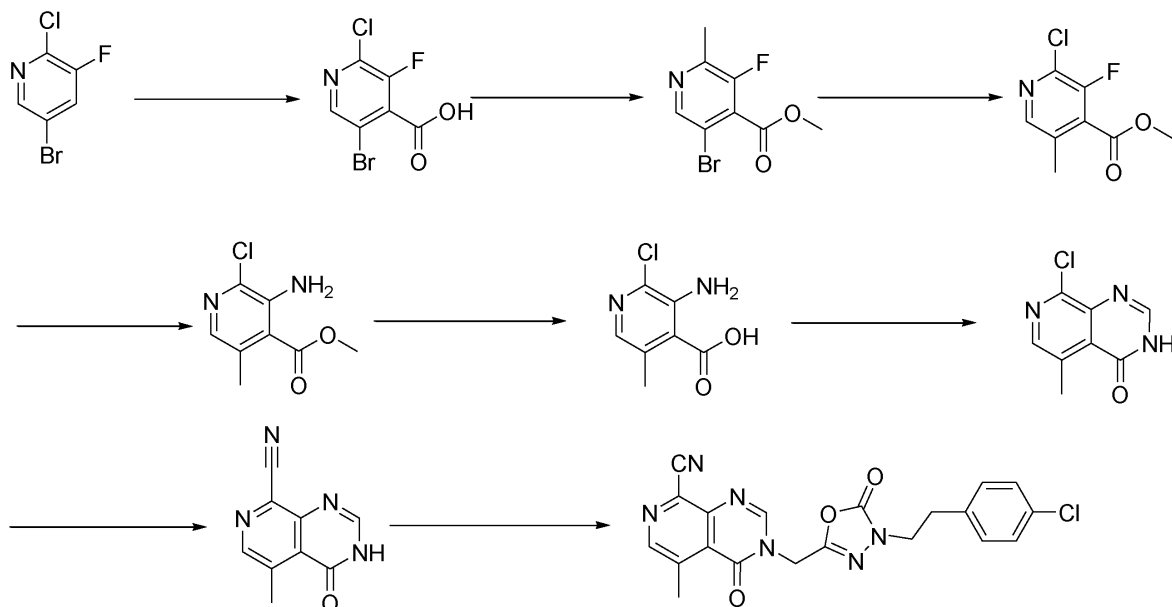
#### 【0373】

実施例化合物43：3-(4-クロロフェネチル)-5-((5,7-ジメチル-4-オキソイミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

#### 【0374】

実施例化合物43の全反応スキームは、以下のとおりである：

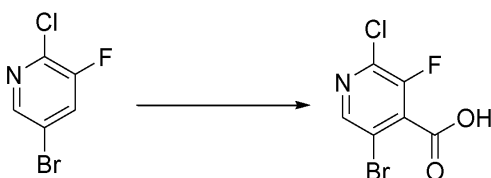
#### 【化179】



#### 【0375】

工程1：5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロイソニコチン酸の調製

#### 【化180】

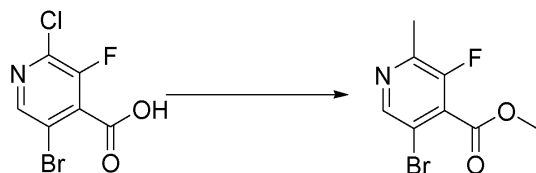


LDA (47.5 mL、THF中 2.0 mol) を、テトラヒドロフラン (300 mL) 中の 5-ブロモ-2-クロロ-3-フルオロピリジン (10 g、47.52 mmol) の溶液中に窒素下、 $-78^\circ\text{C}$  で滴加した。得られた溶液を、 $-78^\circ\text{C}$  で2時間撹拌した。得られた混合物を THF 中の  $\text{CO}_2$  (固体) に注いだ。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物の pH 値を塩化水素 (2 M) で < 7 に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (15 g、粗製物) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ $\text{M} - \text{H}^+$ ] 254。

#### 【0376】

工程2：5-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルイソニコチン酸メチルの調製

## 【化 1 8 1】



5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - カルボン酸 ( 1 5 g、5 9 . 0 mmol )、テトラヒドロフラン ( 1 0 0 mL )、メタノール ( 2 0 mL )、T M S C H N <sub>2</sub> ( 6 0 mL、ヘキサン中 2 M ) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 1 2 g、粗製物 ) を油状物としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。L C M S [ M + H + ] 2 4 8。

10

## 【 0 3 7 7】

工程 3 : 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メチルイソニコチン酸メチルの調製

## 【化 1 8 2】



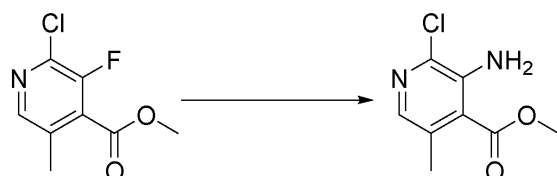
20

5 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - カルボン酸メチル ( 5 g、1 8 . 6 2 mmol )、トリシクロヘキシルホスファン ( 1 . 3 g、4 . 6 0 mmol )、酢酸パラジウム ( 1 4 7 mg、0 . 6 6 mmol )、及びトルエン ( 6 0 mL ) の混合物を、窒素下、1 0 0 ℃ で 1 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 5 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 2 . 5 g、6 6 % ) を白色の固体として得た。L C M S [ M + H + ] 2 0 4。

## 【 0 3 7 8】

工程 4 : 3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルイソニコチン酸メチルの調製

## 【化 1 8 3】



30

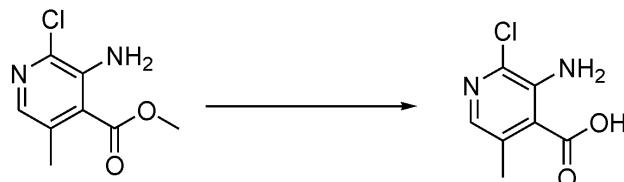
N H <sub>3</sub> ( g ) ( 1 7 . 5 mL、C H <sub>3</sub> O H 中 7 M ) を、C H <sub>3</sub> O H ( 5 0 mL ) 中の 2 - クロロ - 3 - フルオロ - 5 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸メチル ( 2 . 5 g、1 2 . 2 8 mmol ) の溶液中に滴加した。得られた溶液を 1 0 0 ℃ で 1 2 時間撹拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 5 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 3 0 0 mg、1 2 % ) を白色の固体として得た。L C M S [ M + H + ] 2 0 1。

40

## 【 0 3 7 9】

工程 5 : 3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルイソニコチン酸の調製

## 【化 1 8 4】



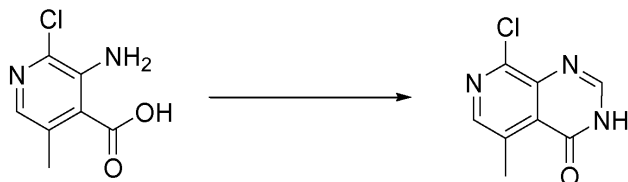
50

3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸メチル ( 3 0 0 mg、1 . 5 mmol )、水 ( 2 mL )、水酸化ナトリウム ( 2 0 0 mg、5 . 0 0 mmol )、及びメタノール ( 1 0 mL ) の混合物を、5 0 で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 2 5 0 mg、粗製物 ) を白色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 1 8 7。

【 0 3 8 0 】

工程 6 : 8 - クロロ - 5 - メチルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 1 8 5 】



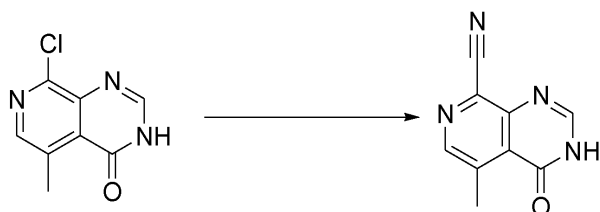
10

3 - アミノ - 2 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 4 - カルボン酸 ( 2 5 2 mg、1 . 3 5 mmol )、酢酸 ; メタンイミドアミド ( 6 0 0 mg、5 . 8 0 mmol )、及び BuOH ( 1 5 mL ) の混合物を、1 2 0 で 1 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール ( 2 0 : 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 4 0 mg、5 3 % ) を白色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 1 9 6。

【 0 3 8 1 】

工程 7 : 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - カルボニトリルの調製

【 化 1 8 6 】



30

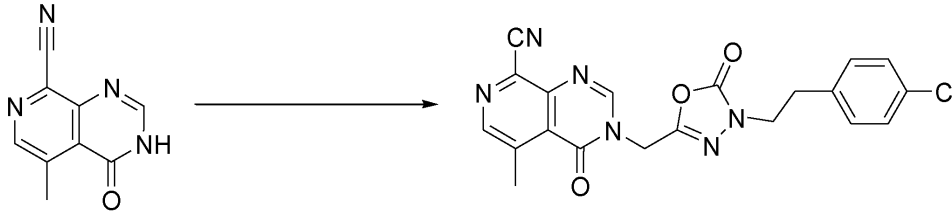
8 - クロロ - 5 - メチル - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 2 0 0 mg、1 . 0 2 mmol )、Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> ( 1 0 0 mg、0 . 1 0 mmol )、dp pf ( 2 0 0 mg、0 . 3 6 mmol )、シアン化亜鉛 ( 1 2 0 mg、1 . 0 0 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物に、マイクロ波放射線を窒素下で 1 3 0 にて 1 時間照射した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール ( 1 0 / 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 4 0 mg、7 4 % ) を白色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 1 8 7。

【 0 3 8 2 】

工程 8 : 3 - ( ( 4 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - カルボニトリルの調製

40

## 【化 1 8 7】



5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - カルボニトリル ( 1 0 0 mg、0 . 5 4 mmol、 )、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 8 0 mg、0 . 6 6 mmol )、T B A I ( 3 0 mg、0 . 0 8 mmol )、炭酸カリウム ( 1 3 0 mg、1 . 8 0 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物を、室温で 1 2 時間撹拌した。固体を濾過した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 5 4 . 9 mg、2 4 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H + ] 4 2 3。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 8.69 ( s, 1 H), 7.28 - 7.24 ( m, 2 H), 7.20 - 7.18 ( m, 2 H), 5.20 ( s, 2 H), 3.89 - 3.84 ( m, 2 H), 2.93 - 2.89 ( m, 2 H), 2.81 ( s, 3 H)。

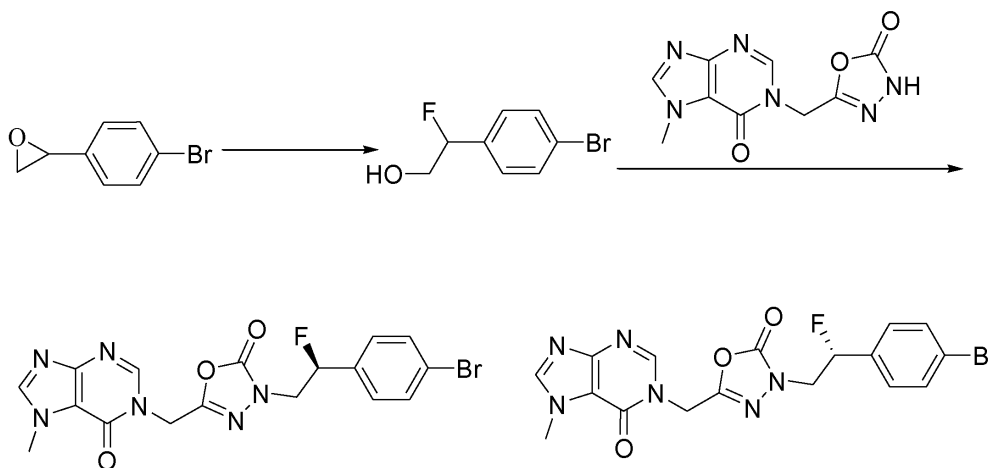
## 【 0 3 8 3】

実施例化合物 4 4 及び 4 5 : ( S ) - 3 - ( 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - フルオロエチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン及び ( R ) - 3 - ( 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - フルオロエチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 3 8 4】

実施例化合物 4 4 及び 4 5 の全反応スキームは、以下のとおりである：

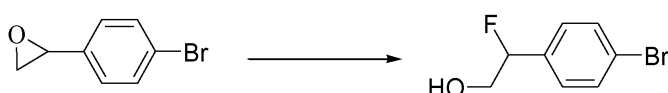
## 【化 1 8 8】



## 【 0 3 8 5】

工程 1 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 - フルオロエタノールの調製

## 【化 1 8 9】



10

20

30

40

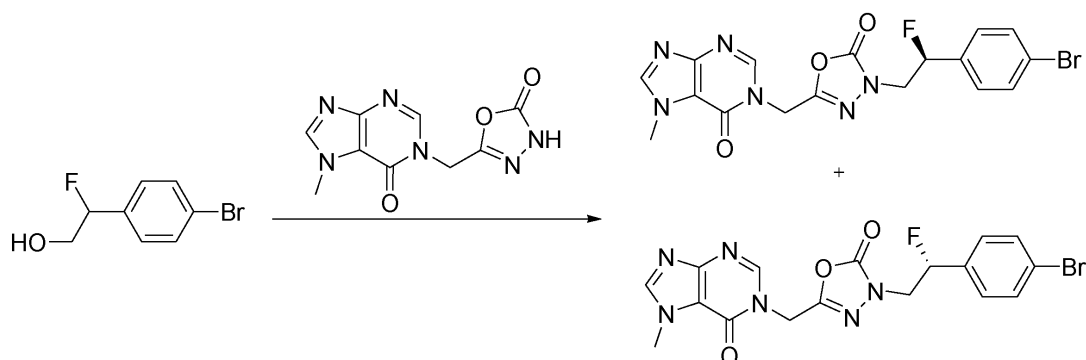
50

2 - (4 - ブロモフェニル) オキシラン (800 mg、4.00 mmol)、ジクロロメタン (20 mL)、トリエチルアミン・3HF (1.95 g、12.01 mmol)、及びBF<sub>3</sub>・Et<sub>2</sub>O (573.4 mg、4.00 mmol) の混合物を、室温で32時間撹拌した。反応物を水によりクエンチした。反応混合物のpH値をNH<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oで8に調整した。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル/石油エーテル (1:2) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (260 mg、30%) を淡黄色の油状物として得た。GCMS m/z = 218、220。

【0386】

工程2 (S) - 3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6H - プリン - 1(7H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2(3H) - オン及び(R) - 3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6H - プリン - 1(7H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2(3H) - オンの調製

【化190】



DIAD (556 mg、2.75 mmol) を、2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエタン - 1 - オール (240 mg、1.10 mmol)、7 - メチル - 1 - [(5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル)メチル] - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 6 - オン (272.8 mg、1.10 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL)、及びPPh<sub>3</sub> (866.3 mg、3.30 mmol) の混合物中に窒素下、0 で滴加した。室温で2時間撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、30分で5% ~ 95%に増加するCH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) で溶離するC18シリカゲルカラムで精製した。これが、110 mgのラセミ混合物をもたらした。ラセミ体を、以下の条件 [(Prep-HPLC-009): カラム、Chiralpak IA、2 \* 25 cm、5 μm; 移動相、Hex 及びエタノール (28分で50.0% エタノール ~ を保持); 検出器、UV 220 / 254 nm] を用いてキラル分取HPLCで分離した。これが、(S) - 3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6H - プリン - 1(7H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2(3H) - オン 37.5 mg (4%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 449。保持時間 = 5.54分 (CHIRALPAK IE-3、0.46 x 10 cm、3 μm、MTBE (0.1% DEA): EtOH = 50:50、1.0 ml/分)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 3.97-3.81 (m, 1H)。これは更に、(R) - 3 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - フルオロエチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6H - プリン - 1(7H) - イル)メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2(3H) - オン (31.2 mg、3%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 449。保持時間 = 6.22分 CHIRALPAK IE-3、0.46 x 10 cm、3 μm、MTBE (0.1% DEA): EtOH = 50:50、1.0 ml/分)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.08 (s, 1H), 7.8



6 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.97 - 3.81 (m, 1H)。

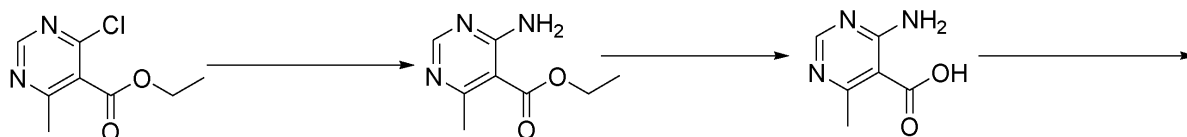
【0387】

実施例化合物46：3-(4-クロロフェネチル)-5-((5-メチル-4-オキソピリミド[4,5-d]ピリミジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オンの調製

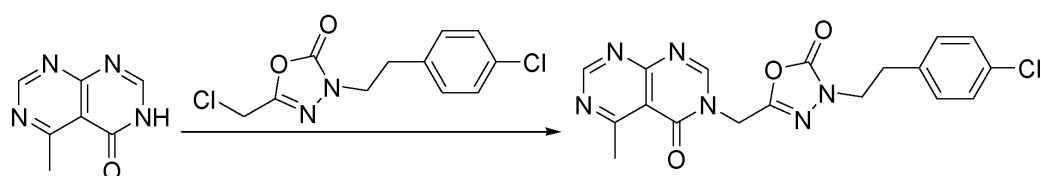
【0388】

実施例化合物46の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化191】



10

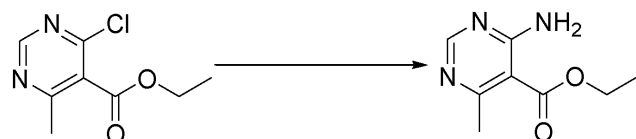


20

【0389】

工程1：4-アミノ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチルの調製

【化192】



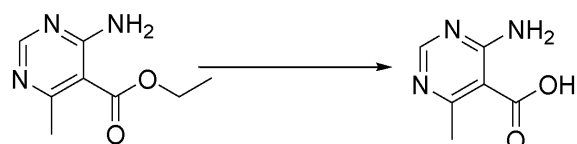
NH<sub>3</sub> (g) (8 mL、エタノール中 ~ 14%) を、エタノール (10 mL) 中の 4-クロロ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (800 mg、4.00 mmol) の溶液中に滴加した。得られた溶液を 120 で 16 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (700 mg、97%) を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 182。

30

【0390】

工程2：4-アミノ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸の調製

【化193】



40

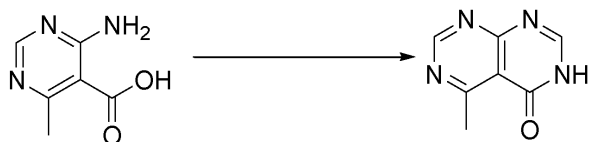
4-アミノ-6-メチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (700 mg、3.90 mmol)、水酸化ナトリウム (464.4 mg、11.60 mmol)、水 (6 mL)、及びメタノール (30 mL) の混合物を、50 で 3 時間撹拌した。溶液の pH 値を塩化水素 (2 M) で 3 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、標題化合物 (700 mg、粗製物) を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 154。

【0391】

工程3：5-メチルピリミド[4,5-d]ピリミジン-4(3H)-オンの調製

50

## 【化 1 9 4】

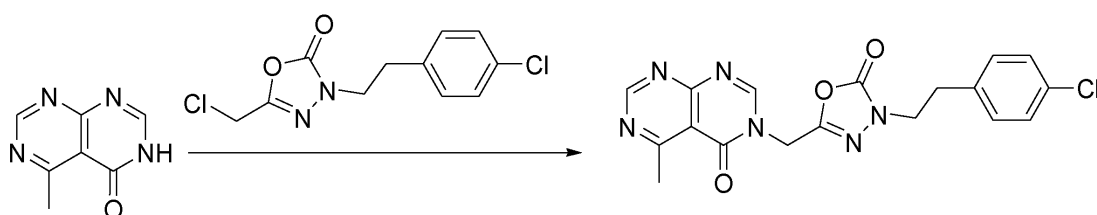


4 - アミノ - 6 - メチルピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 7 0 0 mg、4 . 6 mmol )、ホルムアミジンアセタート ( 2 g、1 9 . 4 0 mmol )、及びブタン - 1 - オール ( 3 5 mL ) の混合物を、1 3 0 °C で 3 日間撹拌した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / メタノール ( 2 0 / 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 3 0 0 mg ) を淡黄色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 1 6 3。

## 【 0 3 9 2】

工程 4 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 5 - メチル - 4 - オキソピリミド [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 1 9 5】



5 - メチル - 3 H , 4 H - [ 1 , 3 ] ジアジノ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 1 5 0 mg、0 . 9 3 mmol )、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 2 - ( 4 - クロロフェニル ) エチル ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 3 0 0 mg、1 . 1 0 mmol )、TBAI ( 3 4 . 1 5 mg、0 . 0 9 mmol )、炭酸カリウム ( 3 3 5 mg、2 . 4 2 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) の混合物を、室温で 2 時間撹拌した。固体を濾過した。濾液を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加している CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 1 0 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 2 2 mg、6 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 3 3 9。<sup>1</sup>H NMR ( 3 0 0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.22 ( s, 1 H), 8.81 ( s, 1 H), 7.28 ( d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.20 ( d, J = 8.4 Hz, 2 H), 5.20 ( s, 2 H), 3.87 ( t, J = 6.8 Hz, 2 H), 2.99 - 2.85 ( m, 5 H)。

## 【 0 3 9 3】

実施例化合物 4 7 : 3 - ( 4 - クロロフェネチル ) - 5 - ( ( 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 3 9 4】

実施例化合物 4 7 の全反応スキームは、以下のとおりである：

10

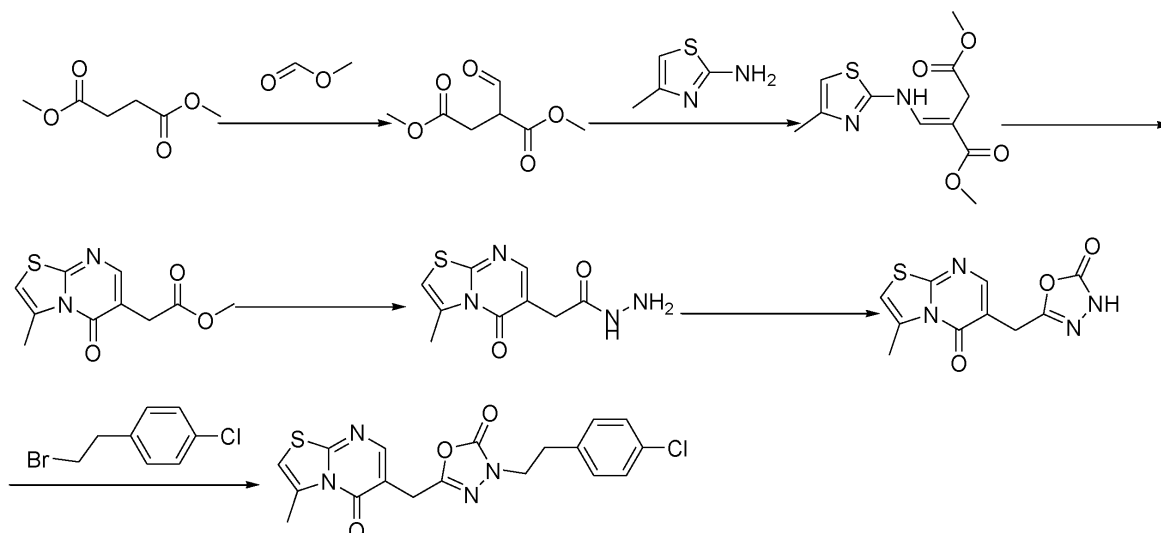
20

30

40

50

## 【化 1 9 6】

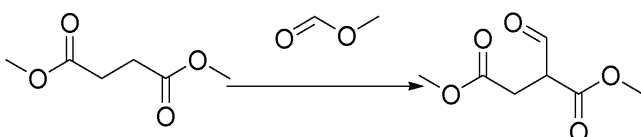


10

## 【 0 3 9 5】

工程 1：ジメチル 2 - ホルミルスクシナートの調製

## 【化 1 9 7】



20

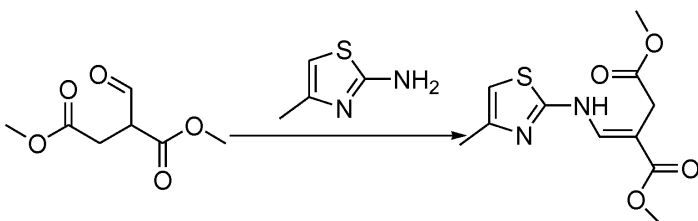
メタノール (122 mg、3.80 mmol) を、水素化ナトリウム (2.3 g、57.50 mmol、60%) と THF (50 mL) との混合物中に 0 で滴加した。混合物に、ギ酸メチル (15 mL、244.80 mmol) と 1, 4 - ジメチルブタンジオアート (5 mL、38.20 mmol) との混合物を攪拌しながら 0 で滴加した。得られた溶液を 25 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液の pH 値を塩化水素 (3 M) で 2 に調整した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / 酢酸エチル (10 / 1) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (8 g 粗製物) を黄色の油状物として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 175。

30

## 【 0 3 9 6】

工程 2：(E) - ジメチル 2 - ((4 - メチルチアゾール - 2 - イルアミノ) メチレン) スクシナートの調製

## 【化 1 9 8】



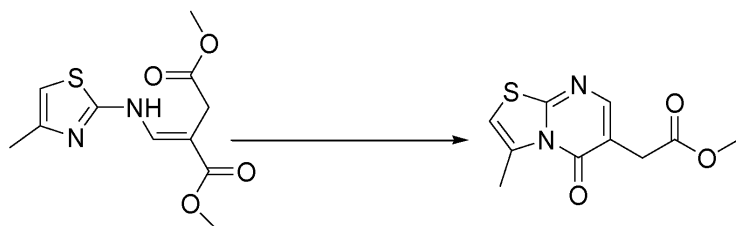
40

1, 4 - ジメチル 2 - ホルミルブタンジオアート (8 g、46.00 mmol)、4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 2 - アミン (4 g、35.00 mmol)、メタノール (50 mL) の混合物を、60 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 (8 g 粗製物) を黄色の油状物としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 271

## 【 0 3 9 7】

50

工程 3 : 2 - ( 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ) 酢酸メチルの調製  
【化 1 9 9】



10

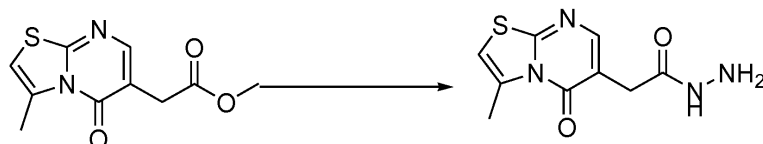
1 , 4 - ジメチル ( 2 E ) - 2 - [ [ ( 4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 2 - イル ) アミノ ] メチリデン ] ブタンジオアート ( 8 g , 2 9 . 6 0 mmol ) と Eaton 試薬 ( 1 0 m L ) との混合物を、6 0 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を飽和 N a H C O <sub>3</sub> / H <sub>2</sub> O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン / 酢酸エチル ( 1 / 1 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1 . 2 g , 1 7 % ) を白色の固体として得た。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 2 3 9。

【 0 3 9 8】

工程 4 : 2 - ( 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ) アセトヒドラジドの調製

20

【化 2 0 0】



2 - [ 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ] 酢酸メチル ( 3 0 0 mg , 1 . 2 6 mmol , ) 、メタノール ( 5 0 mL ) 、及びヒドラジン水和物 ( 2 mL , 3 2 . 0 0 mmol , ) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 2 6 0 mg , 8 7 % ) を白色の固体としてもたらし、これを更にいかなる精製もすることなく次の工程に用いた。[ M + H <sup>+</sup> ] 2 3 9。

30

【 0 3 9 9】

工程 5 : 5 - ( ( 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【化 2 0 1】



40

2 - [ 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ] アセトヒドラジド ( 2 5 0 mg , 1 . 0 4 9 mmol ) 、N , N - ジメチルホルムアミド ( 1 0 mL ) 、及び C D I ( 3 0 0 mg , 1 . 8 5 0 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、標題化合物 ( 2 0 0 mg , 7 2 % ) を白色の固体としてもたらしした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 2 6 4。

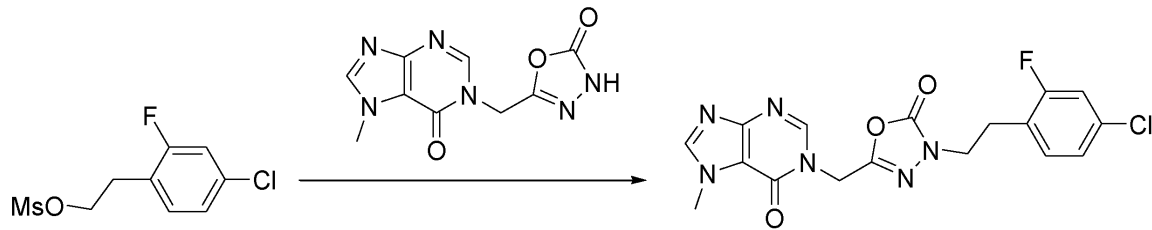
【 0 4 0 0】

工程 6 : 3 - ( 4 - クロロ - 2 - フルオロフェネチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキ

50

ソ - 6 H - プリン - 1 ( 7 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【化 2 0 2】



10

5 - ( [ 3 - メチル - 5 - オキソ - 5 H - [ 1 , 3 ] チアゾロ [ 3 , 2 - a ] ピリミジン - 6 - イル ] メチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 0 0 mg、0 . 3 8 mmol )、炭酸カリウム ( 1 6 0 mg、1 . 2 0 mmol )、T B A I ( 1 0 mg、0 . 0 3 mmol )、1 - ( 2 - プロモエチル ) - 4 - クロロベンゼン ( 9 0 mg、0 . 4 1 mmol )、及び N , N - ジメチルホルムアミド ( 5 mL ) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、3 0 分で 5 % ~ 9 5 % に増加する C H <sub>3</sub> C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 mmol / L N H <sub>4</sub> H C O <sub>3</sub> ) で溶離する C 1 8 シリカゲルカラムで精製した。これが、

標題化合物 ( 6 0 mg、3 9 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 4 0 5。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz, C D C l <sub>3</sub> ) 7 . 9 2 ( s, 1 H), 7 . 3 2 - 7 . 2 4 ( m, 2 H), 7 . 1 9 - 7 . 1 1 ( m, 2 H), 6 . 5 3 - 6 . 5 2 ( m, 1 H), 3 . 9 6 - 3 . 8 7 ( m, 2 H), 3 . 7 8 ( s, 2 H), 3 . 0 7 - 2 . 9 8 ( m, 2 H), 2 . 8 5 ( s, 3 H)。

20

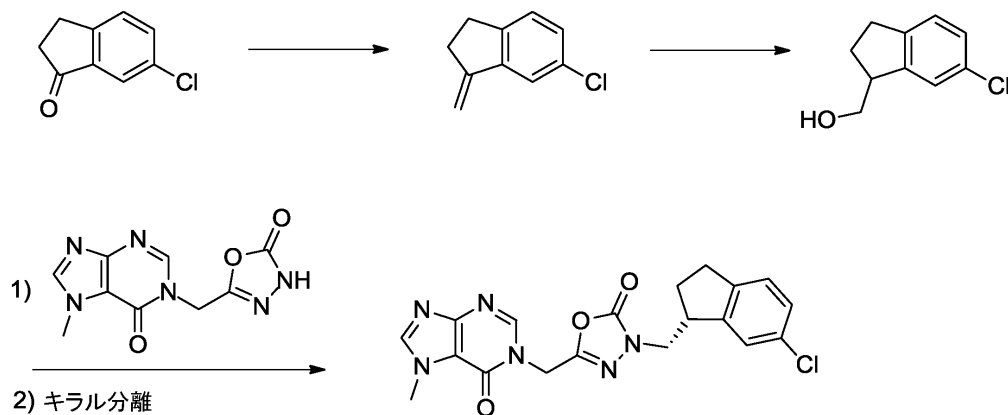
【 0 4 0 1】

実施例化合物 4 8 : ( R ) - 3 - ( ( 6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 0 4 0 2】

実施例化合物 4 8 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化 2 0 3】

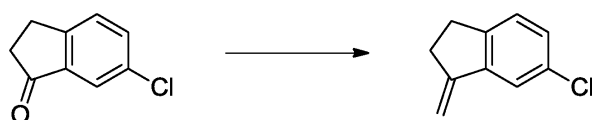


30

【 0 4 0 3】

工程 1 : メチル 6 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデンの調製

【化 2 0 4】



40

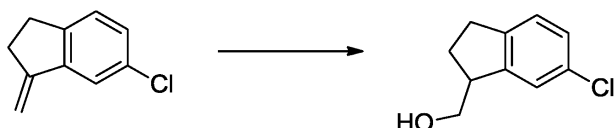
n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 . 4 M、3 . 0 0 mL、7 . 2 mmol ) を、T H F ( 2 4 mL ) 中のメチルトリフェニルホスホニウムヨード ( 3 . 1 5 g、7 . 8 mmol ) の溶液に 0 で加えた。反応混合物をその温度で 1 0 分間攪拌し、- 7 8 まで冷却した

50

。次に、THF (5 mL) 中の 6 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン (1.00 g、6.00 mmol) の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を 2 時間かけて 20 °C まで放温し、そして 2 時間撹拌した。水及び酢酸エチルを加え、相を分離した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン (勾配 0 % ~ 20 %) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (233 mg、24 %) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (s, 1H), 7.17 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.44 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.98 - 2.89 (m, 2H), 2.86 - 2.78 (m, 2H)。

【0404】

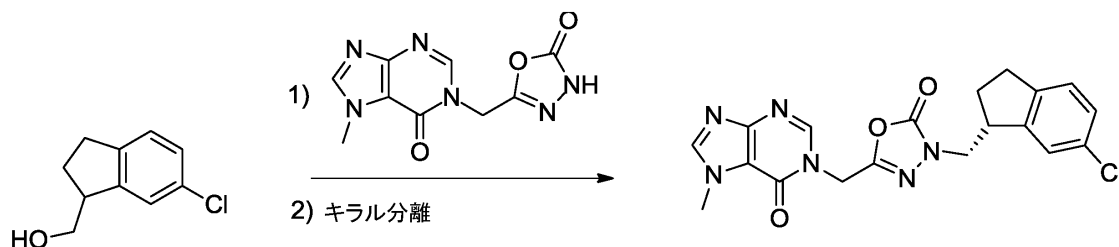
工程 2 : (6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノールの調製  
【化 205】



THF (8.0 mL) 中の 6 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン (133 mg、0.810 mmol) の溶液に、BH<sub>3</sub> - THF (THF 中 1.0 M、1.05 mL、1.05 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 20 °C で 2.5 時間撹拌した。NaOH 水溶液 (2.0 M、0.81 mL、1.62 mmol) 及び過酸化水素 (水中 30 %、0.17 mL、1.62 mmol) を、連続して 0 °C で加えた。反応混合物を 20 °C まで温め、30 分間激しく撹拌した。水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (2 ×)。合わせた有機層を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン (勾配 0 % ~ 30 %) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (109 mg、74 %) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.28 - 7.27 (m, 1H), 7.15 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.30 (m, 1H), 2.98 - 2.77 (m, 2H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.95 (ddt, J = 12.8, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

【0405】

工程 3 : (R) - 3 - ((6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オン  
【化 206】



アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.14 mL、0.71 mmol) を、DMF (3.6 mL) 中の 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (190 mg、0.770 mmol)、(6 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール (100 mg、0.550 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (187 mg、0.71 mmol) の溶液に 0 °C で滴加した。反応混合物を 20 °C で 18 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物を水で洗浄した (3 ×)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、メタノール / ジクロロメタン (勾配 0 % ~ 4 %) で溶離するシリカゲルカラムで精製

して、標題化合物 ( 1 6 7 mg、7 4 % ) をラセミ混合物として得た。この混合物を、キラル H P L C ( Chiralpak IA column ( Daicel corporation )、5  $\mu$ m、2 0  $\times$  2 5 0 mm、1 2 mL / 分、2 0 : 2 0 : 6 0 MeOH : DCM : ヘキサン、7 . 0 mg / 注入 ) で分離した。最初に溶離したエナンチオマー ( @ 1 5 . 1 分 ) を含有している画分を濃縮して、標題化合物 ( 7 7 mg ) を白色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 4 1 3 . <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.34 ( s, 1H ), 8.21 ( s, 1H ), 7.24 - 7.12 ( m, 3H ), 5.23 ( s, 2H ), 3.96 ( d, J = 6.6 Hz, 3H ), 3.91 ( dd, J = 14.2, 6.3 Hz, 1H ), 3.73 ( dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H ), 3.53 - 3.48 ( m, 1H ), 2.89 - 2.80 ( m, 1H ), 2.80 - 2.70 ( m, 1H ), 2.17 ( dtd, J = 12.9, 8.4, 6.4 Hz, 1H ), 1.85 - 1.76 ( m, 1H )。

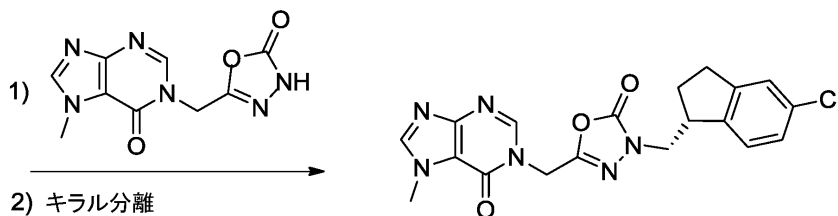
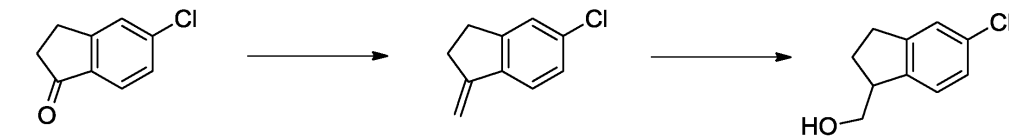
【 0 4 0 6 】

実施例化合物 4 9 : ( R ) - 3 - ( ( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 0 4 0 7 】

実施例化合物 4 9 の全反応スキームは、以下のとおりである :

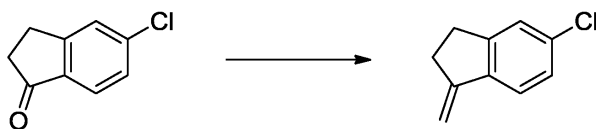
【 化 2 0 7 】



【 0 4 0 8 】

工程 1 : メチル 5 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデンの調製

【 化 2 0 8 】

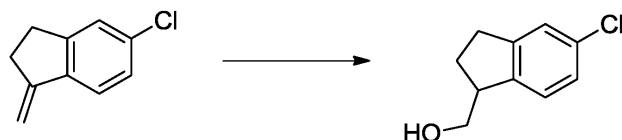


n - ブチルリチウム ( ヘキサン中 2 . 5 M、2 . 8 8 mL、7 . 2 mmol ) を、THF ( 2 4 mL ) 中のメチルトリフェニルフェニルホスホニウムヨード ( 2 . 9 1 g、7 . 2 mmol ) の溶液に 0 で加えた。反応混合物をその温度で 1 0 分間攪拌し、- 7 8 まで冷却した。次に、THF ( 5 mL ) 中の 5 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン ( 1 . 0 0 g、6 . 0 0 mmol ) の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を 2 時間かけて 2 0 まで放温し、そして 3 日間攪拌した。水及び酢酸エチルを加え、相を分離した。層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン ( 勾配 5 % ~ 1 0 % ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 3 0 4 mg、3 1 % ) を橙色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.39 ( d, J = 8.2 Hz, 1H ), 7.23 ( d, J = 1.2 Hz, 1H ), 7.18 - 7.13 ( m, 1H ), 5.42 ( t, J = 2.6 Hz, 1H ), 5.04 ( t, J = 2.2 Hz, 1H ), 2.95 ( dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H ), 2.83 - 2.78 ( m, 2H )。

【 0 4 0 9 】

工程 2 : ( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) メタノールの調製

## 【化 2 0 9】

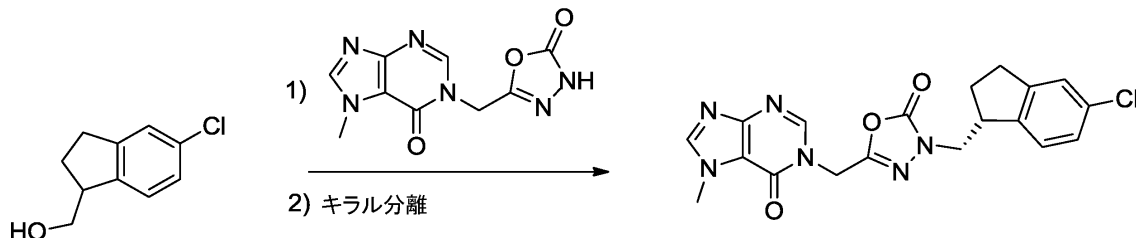


THF (4.6 mL) 中の 5 - クロロ - 1 - メチレン - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン (188 mg、1.14 mmol) の溶液に、BH<sub>3</sub> · THF (THF 中 0.5 M、2.85 mL、1.43 mmol) をゆっくりと加えた。反応混合物を 20 で 2.5 時間撹拌した。NaOH 水溶液 (2.0 M、2.85 mL、5.71 mmol) 及び過酸化水素 (水中 30 %、0.16 mL、1.52 mmol) を、連続して 0 で加えた。反応混合物を 20 まで温め、30 分間撹拌し、水を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (2 ×)。合わせた有機層を飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン (勾配 20 % ~ 30 %) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (161 mg、61 %) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.22 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 7.12 (m, 1H), 3.77 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 1H)。

## 【 0 4 1 0】

工程 3 : (R) - 3 - ( ( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) メチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン

## 【化 2 1 0】



アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.26 mL、1.32 mmol) を、DMF (6.7 mL) 中の 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (352 mg、1.42 mmol)、( 5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) メタノール (185 mg、1.01 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (345 mg、1.32 mmol) の溶液に 0 で滴加した。反応混合物を 20 で 15 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物を水で洗浄した (3 ×)。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そしてエバポレーションした。残留物を、メタノール / ジクロロメタン (勾配 2 % ~ 5 %) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (294 mg、70 %) をラセミ混合物として得た。100 mg のこの混合物を、キラル HPLC (Chiralpak IB Column (Daicel corporation)、5 μm、20 × 250 mm、12 mL / 分、20 : 20 : 60 MeOH : DCM : ヘキサン、3.5 mg / 注入) で分離した。2 番目に溶離したエナンチオマー (@ 8.8 分) を含有している画分を濃縮して、標題化合物 (36 mg) を白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 413。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (dd, J = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H)。

## 【 0 4 1 1】

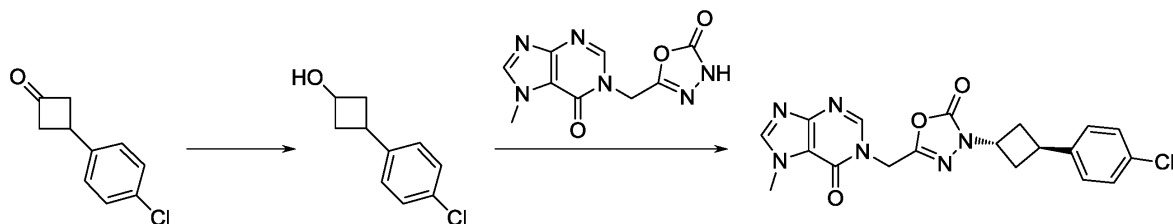


実施例化合物 50 : 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 0 4 1 2 】

実施例化合物 50 の全反応スキームは、以下のとおりである :

【 化 2 1 1 】

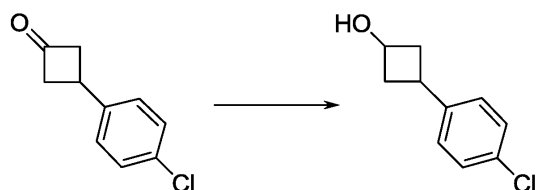


10

【 0 4 1 3 】

工程 1 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブタノールの調製

【 化 2 1 2 】



20

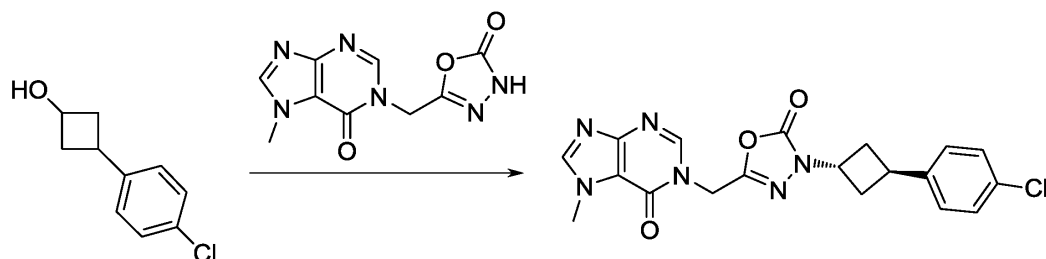
水素化ホウ素ナトリウム ( 66 . 4 mg、1 . 76 mmol ) を、メタノール ( 5 mL ) 中の 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブタノン ( 317 mg、1 . 76 mmol ) の溶液に加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を水を用いて 0 でクエンチし、iPrOAc で抽出した ( 3 x )。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、0 ~ 70 % iPrOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 280 mg、87 % ) を澄明な油状物として得た。

30

【 0 4 1 4 】

工程 2 : 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 化 2 1 3 】



40

DIAD ( 162 μL、0 . 81 mmol ) を、THF ( 2 . 7 mL ) 中の 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 100 mg、0 . 40 mmol )、3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブタノール ( 147 mg、0 . 81 mmol ) 及び樹脂が結合したトリフェニルホスフィン ( triphenylphosphine resin bound ) ( 2 . 25 mmol / g ) ( 358 mg、0 . 81 mmol ) の溶液に 0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物をセライトに通して濾過し、ロータリーエバポレーター ( rotavap ) で濃縮した。粗生成物を、CO<sub>2</sub> 中のメタノール中の 0 . 1 % 水酸化アンモニウムの 45 % で Chiralpak IA Column を用いる SFC で精製

50

した。これが、標題化合物 (41.9 mg、収率 25%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] : 413.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.65 (ddt, J = 8.4, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (ddt, J = 11.3, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H)。

【0415】

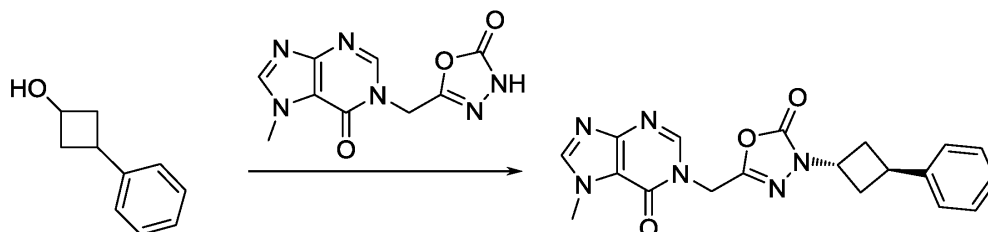
実施例化合物 51 : 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【0416】

実施例化合物 51 の全反応スキームは、以下のとおりである：

10

【化214】

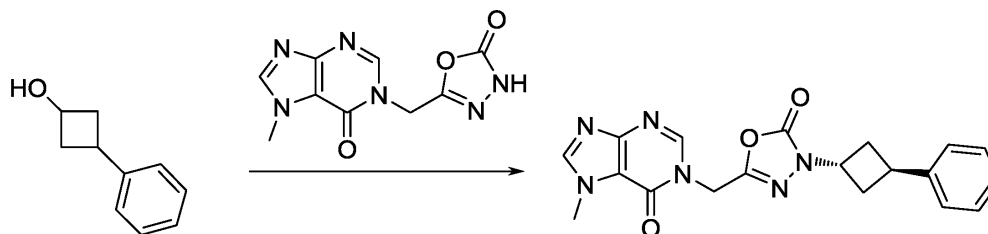


【0417】

工程 1 : 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 - (3 - フェニルシクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

20

【化215】



30

DIAD (243 μL、1.21 mmol) を、THF (4 mL) 中の 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (150 mg、0.60 mmol)、3 - フェニルシクロブタノール (189 mg、1.21 mmol) 及び樹脂が結合したトリフェニルホスフィン (2.25 mmol/g) (537 mg、1.21 mmol) の溶液に 0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応物をセライトに通して濾過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。生成物を、CO<sub>2</sub> 中のメタノール中の 0.1% 水酸化アンモニウムの 15% でピリジルアミドカラムを用いる SFC で精製した。これが、標題化合物 (35.7 mg、収率 16%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] : 379.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H)。

40

【0418】

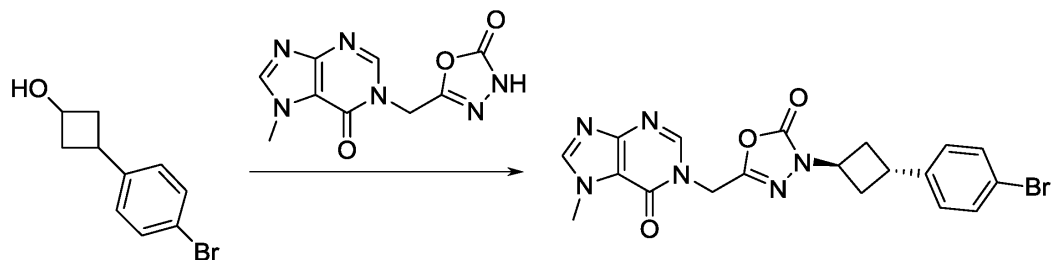
実施例化合物 52 : 3 - [3 - (4 - ブロモフェニル) シクロブチル] - 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【0419】

実施例化合物 52 の全反応スキームは、以下のとおりである：

50

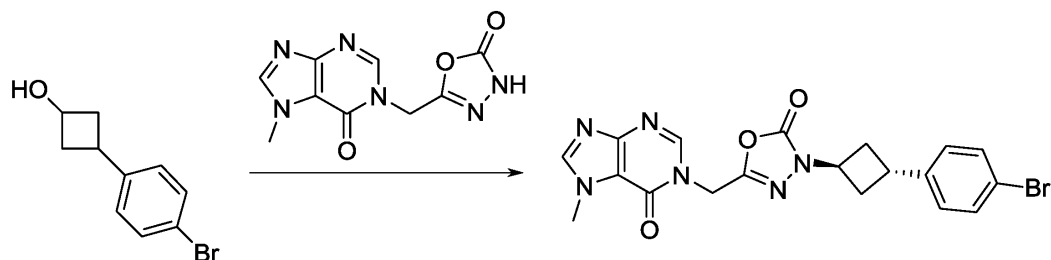
## 【化 2 1 6】



## 【 0 4 2 0】

工程 1 : 3 - [ 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 1 7】



T H F ( 4 m L ) 中の 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) 、 3 - ( 4 - ブロモフェニル ) シクロブタノール ( 1 9 3 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) 及び樹脂が結合したトリフェニルホスフィン ( 2 . 4 m m o l / g ) ( 3 3 6 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) の溶液を含有しているバイアルに、アジドカルボン酸ジ - ter - プチル ( 1 8 9 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) を加え、溶液を 7 0 °C まで一晩加熱した。反応混合物を D C M で希釈し、セライトに通して濾過し、D C M で溶離し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残留物を D C M ( 5 m L ) 中に溶解し、T F A ( 5 m L ) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を D C M 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を D C M で逆抽出し ( 2 × ) 、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカ上に吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を褐色の油状物として得た。生成物を、C O <sub>2</sub> 中のメタノール中の 0 . 1 % 水酸化アンモニウムの 4 5 % で Chiralpak I A column を用いる S F C で精製した。これが、標題化合物 ( 7 3 . 6 m g 、 収率 4 0 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] : 4 5 7 . 0 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8.37 ( s , 1 H ) , 8.22 ( s , 1 H ) , 7.54 - 7.47 ( m , 2 H ) , 7.34 - 7.27 ( m , 2 H ) , 5.27 ( s , 2 H ) , 4.71 - 4.58 ( m , 1 H ) , 3.98 ( s , 3 H ) , 3.67 - 3.55 ( m , 1 H ) , 3.29 ( d , J = 2.2 H z , 1 H ) , 2.84 - 2.72 ( m , 2 H ) , 2.49 - 2.43 ( m , 1 H ) 。

## 【 0 4 2 1】

実施例化合物 5 3 : 3 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【 0 4 2 2】

実施例化合物 5 3 の全反応スキームは、以下のとおりである :

10

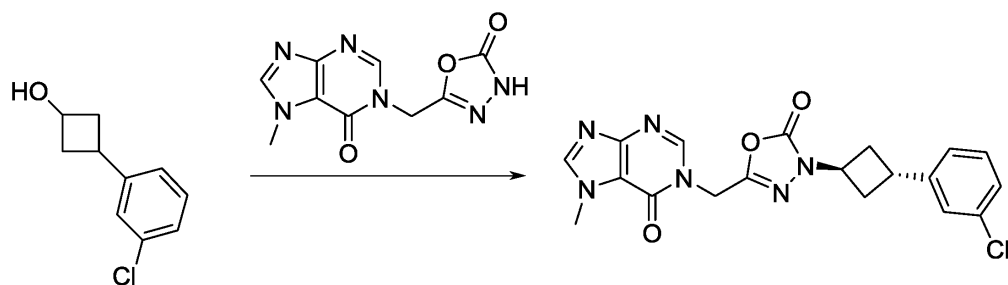
20

30

40

50

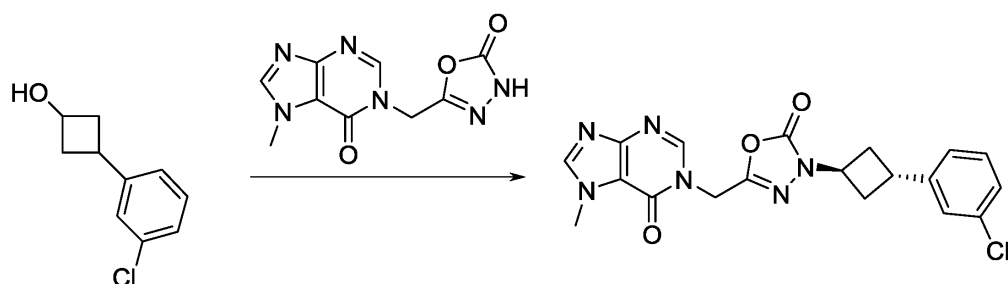
## 【化 2 1 8】



10

## 【 0 4 2 3】

工程 1 : 3 - [ 3 - ( 3 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製  
【化 2 1 9】



20

T H F ( 4 m L ) 中の 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 0 0 m g 、 0 . 4 0 m m o l ) 、 3 - ( 3 - クロロフェニル ) シクロブタノール ( 1 5 5 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) 及び樹脂が結合したトリフェニルホスフィン ( 2 . 4 m m o l / g ) ( 3 3 6 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) の溶液を含有しているバイアルに、アジドカルボン酸ジ - tert - ブチル ( 1 8 9 m g 、 0 . 8 1 m m o l ) を加え、溶液を 7 0 °C まで一晩加熱した。反応混合物を D C M で希釈し、セライトに通して濾過し、D C M で溶離し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残留物を D C M ( 5 m L ) 中に溶解し、T F A ( 5 m L ) を加え、反応混合物を 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物を D C M 中に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を D C M で逆抽出し ( 2 × ) 、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカ上に吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 1 0 0 % E t O A c を用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の化合物を褐色の油状物として得た。生成物を、C O <sub>2</sub> 中のメタノール中の 0 . 1 % 水酸化アンモニウムの 3 5 % で Chiral pak AS column を用いる S F C で精製した。これが、標題化合物 ( 8 2 . 4 m g 、 収率 5 0 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] : 4 1 3 . 1 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 8 . 3 8 ( s , 1 H ) , 8 . 2 3 ( d , J = 0 . 7 H z , 1 H ) , 7 . 4 1 ( t , J = 1 . 9 H z , 1 H ) , 7 . 3 8 - 7 . 3 3 ( m , 1 H ) , 7 . 3 2 - 7 . 2 5 ( m , 2 H ) , 5 . 2 7 ( s , 2 H ) , 4 . 7 2 - 4 . 6 0 ( m , 1 H ) , 3 . 9 8 ( s , 3 H ) , 3 . 7 2 - 3 . 5 9 ( m , 1 H ) , 2 . 8 5 - 2 . 7 2 ( m , 2 H ) , 2 . 5 8 - 2 . 5 1 ( m , 2 H ) 。

30

40

## 【 0 4 2 4】

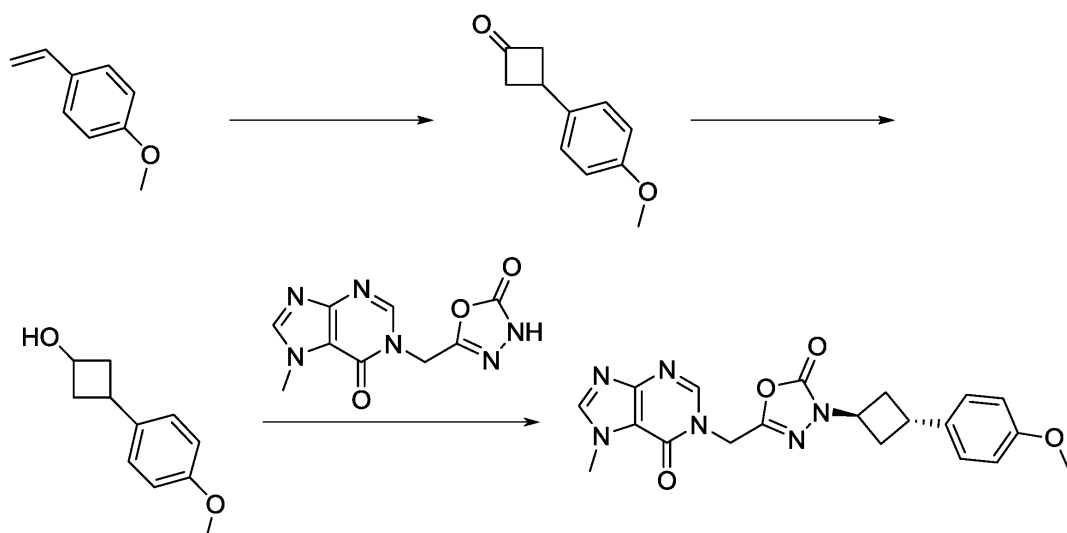
実施例化合物 5 4 : 3 - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【 0 4 2 5】

実施例化合物 5 4 の全反応スキームは、以下のとおりである :

50

## 【化 2 2 0】

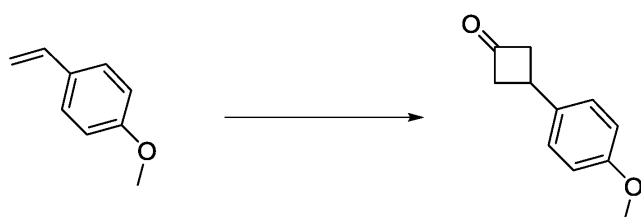


10

## 【 0 4 2 6】

工程 1 : 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブタノンの調製

## 【化 2 2 1】



20

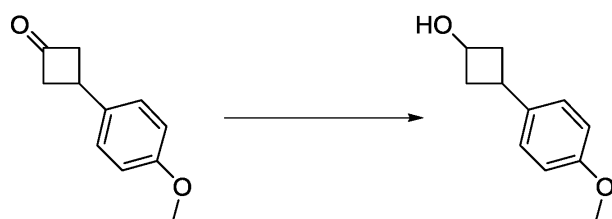
加熱乾燥フラスコに、ジクロロエタン ( 2 5 mL ) 中の 4 - メトキシスチレン ( 1 . 0 g 、 7 . 4 5 mmol ) と 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン ( 1 . 8 mL 、 1 3 . 4 1 mmol ) との混合物を、窒素下、 - 1 5 ° で、ジクロロエタン ( 1 . 5 mL ) 中の N , N - ジメチルアセトアミド ( 1 . 0 mL 、 1 1 . 1 8 mmol ) 及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 2 . 3 mL 、 1 3 . 4 2 mmol ) の溶液に滴加した。混合物を還流で一晩撹拌した。水を加え、反応物を還流で 4 時間撹拌した。混合物を飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 / D C M に注ぎ、D C M で抽出した ( 3 × ) 。有機物をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、0 ~ 4 0 % i P r O A c / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 4 5 7 mg 、 収率 3 5 % ) 黄色の油状物として得た。

30

## 【 0 4 2 7】

工程 2 : 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブタノールの調製

## 【化 2 2 2】



40

水素化ホウ素ナトリウム ( 9 3 . 0 mg 、 2 . 4 6 mmol ) を、メタノール ( 8 mL ) 中の 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブタノン ( 4 5 6 mg 、 2 . 4 6 mmol ) の溶液に加えた。反応物を室温で 2 時間撹拌した。反応物を、水を用いて 0 ° でクエンチし、i P r O A c で抽出した ( 3 × ) 。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、M g S O <sub>4</sub> で乾

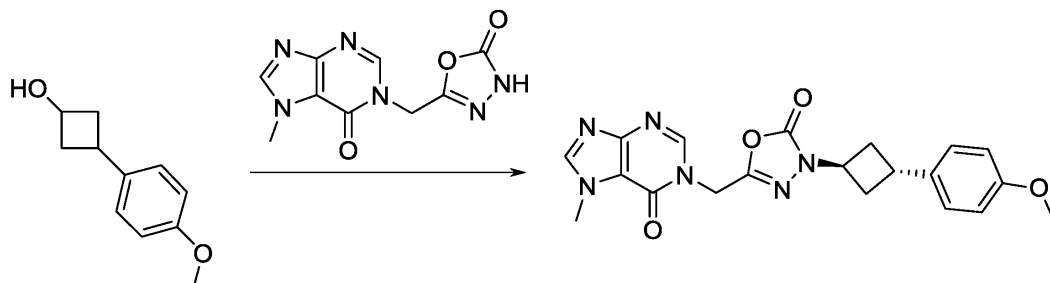
50

燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、0～70% i P O A c / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 3 8 2 mg、8 7 % ) を澄明な油状物として得た。

【 0 4 2 8 】

工程 3 : 3 - ( 3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブチル ) - 5 - ( ( 7 - メチル - 6 - オキソ - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 1 - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 2 2 3 】



10

D I A D ( 1 6 2  $\mu$  L、0 . 8 1 mmol ) を、T H F ( 4 mL ) 中の 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 0 0 mg、0 . 4 0 mmol )、3 - ( 4 - メトキシフェニル ) シクロブタノールの調製 ( 1 4 4 mg、0 . 8 1 mmol ) 及びトリフェニルホスフィン ( 2 1 1 mg、0 . 8 1 mmol ) の溶液に 0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30～80% ( 3 : 1 i P O A c : M e O H ) / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製した。cis/trans混合物を、C O <sub>2</sub> 中のメタノール中の 0 . 1 % 水酸化アンモニウムで Chiralpak IA column を用いる S F C で精製した。これが、標題化合物 ( 8 3 . 1 mg、収率 5 1 % ) を白色の固体としてもたらした。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] : 4 0 9 . 1。H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) 8.37 ( s , 1 H ) , 8.22 ( s , 1 H ) , 7.29 - 7.20 ( m , 2 H ) , 6.95 - 6.84 ( m , 2 H ) , 5.27 ( s , 2 H ) , 4.62 ( s , 1 H ) , 3.98 ( s , 3 H ) , 3.73 ( s , 3 H ) , 3.62 - 3.50 ( m , 1 H ) , 2.81 - 2.67 ( m , 2 H ) , 2.49 - 2.41 ( m , 2 H ) 。

20

【 0 4 2 9 】

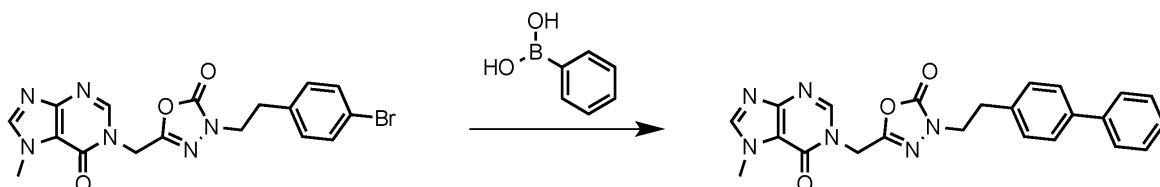
実施例化合物 5 5 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ 2 - ( 4 - フェニルフェニル ) エチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

30

【 0 4 3 0 】

実施例化合物 5 5 の全反応スキームは、以下のとおりである :

【 化 2 2 4 】



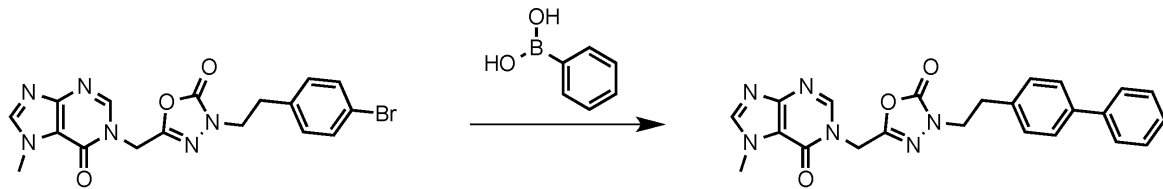
40

【 0 4 3 1 】

工程 1 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ 2 - ( 4 - フェニルフェニル ) エチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

50

## 【化 2 2 5】



トルエン (2.5 mL) 中の 3 - [ 2 - ( 4 - ブロモフェニル ) エチル ] - 5 - [ ( 7 -  
メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2  
- オン ( 40.0 mg、0.0928 mmol )、フェニルボロン酸 ( 14.3 mg、0.1  
17 mmol ) の溶液を含有しているバイアルに、水 ( 0.63 mL ) 中の炭酸カリウム ( 2  
76 mg、2.00 mmol ) の溶液を加えた。次に、テトラキス ( トリフェニルホスフィン )  
パラジウム ( 0 ) ( 11.5 mg、9.95  $\mu$ mol ) を加え、反応バイアルのヘッドス  
ペース ( headspace ) を  $N_2$  で 10 秒間フラッシュし、密閉した。溶液を 80  $^{\circ}C$  まで 16 時  
間加熱した。反応混合物を *i* - Pr O A c で希釈し、水で洗浄し、そして *i* - Pr O A c  
で抽出した ( 3  $\times$  )。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下  
で濃縮した。残留物をシリカ上に吸着させ、ヘプタン中 0 ~ 100 % E t O A c を用いる  
フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 17.6 mg、収率 44 %  
) を白色の結晶質固体として得た。LCMS [  $M + H^+$  ] : 429.1。 $^1H$  NMR ( 400  
MHz, DMSO- $d_6$  ) 8.35 ( s, 1H ), 8.22 ( s, 1H ), 7.64 ( d,  $J$  = 4.9 Hz, 2H ), 7.58 -  
7.49 ( m, 2H ), 7.45 ( t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H ), 7.35 ( t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H ), 7.26 ( d,  $J$  = 8.  
2 Hz, 2H ), 5.23 ( s, 2H ), 3.97 ( s, 3H ), 3.90 ( t,  $J$  = 7.0 Hz, 2H ), 2.96 ( t,  $J$  = 7.0  
Hz, 2H )。

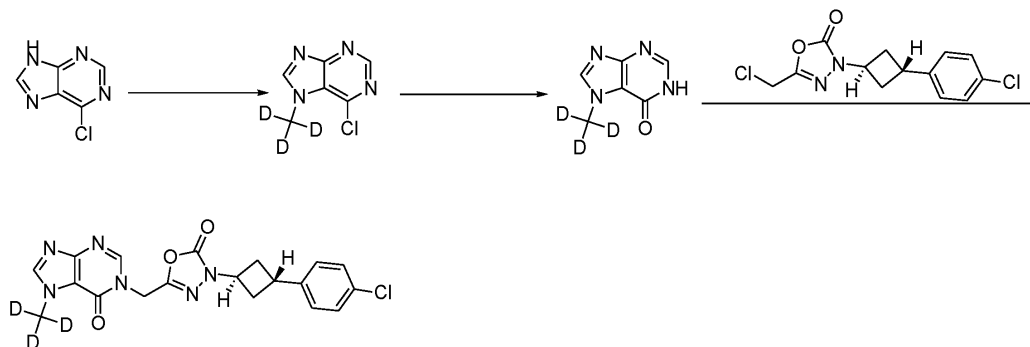
## 【 0 4 3 2 】

実施例化合物 57 : *trans* - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [  
[ 6 - オキソ - 7 - ( トリジユウテリオメチル ) プリン - 1 - イル ] メチル ] - 1 , 3 ,  
4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【 0 4 3 3 】

実施例化合物 57 の全反応スキームは、以下のとおりである ;

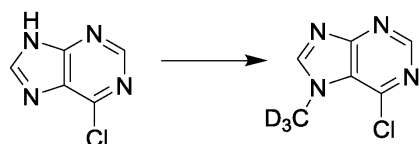
## 【化 2 2 6】



## 【 0 4 3 4 】

工程 1 : 6 - クロロ - 7 - ( トリジユウテリオメチル ) プリンの調製

## 【化 2 2 7】



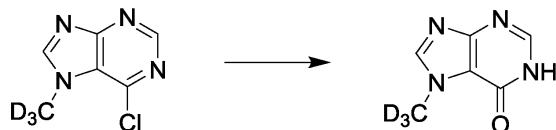
テトラヒドロフラン ( 30 mL ) 中の 6 - クロロ - 9H - プリン ( 3.0 g、19.41

mmol) の溶液に、窒素下、0℃で、MeMgCl (THF 中 3 M) (7.5 mL、21.35 mmol) を加えた。得られた溶液を 0℃で 1 時間撹拌した。次に、MeI (8.44 g、58.23 mmol) を加え、得られた混合物を 60℃で 3 時間撹拌した。反応物を MeOH でクエンチし、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、DCM / MeOH (9 : 1) で溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (2.10 g、収率 63%) を淡黄色の固体として得た。

【0435】

工程 2 : 7 - (トリジュウテリオメチル) - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【化 2 2 8】



10

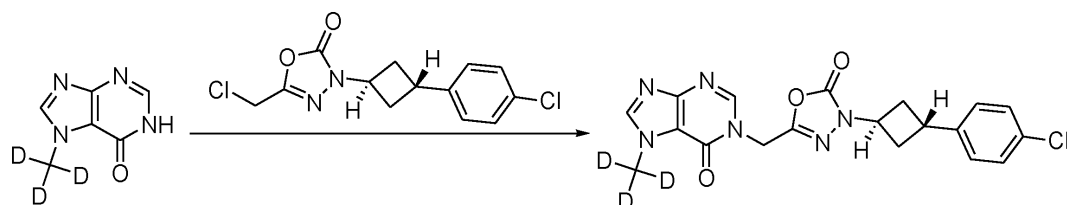
水 (20 mL) 中の [6 - クロロ - 7 - (トリジュウテリオメチル) プリン (2.10 g、12.24 mmol) 及び NaOH (2.00 g、50 mmol) の溶液を、100℃で 2 時間撹拌した。反応混合物の pH 値を HCl で 6 に調整した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、DCM / MeOH (4 : 1) で溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (257 mg、収率 13.7%) を白色の固体として得た。

20

【0436】

工程 3 : trans - 3 - [3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 5 - [[6 - オキソ - 7 - (トリジュウテリオメチル) プリン - 1 - イル] メチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【化 2 2 9】



30

標題化合物を、実施例 58、工程 3 と類似の方法で、7 - (トリジュウテリオメチル) - 1 H - プリン - 6 - オン (40 mg、0.26 mmol) 及び 5 - (クロロメチル) - 3 - [3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (78 mg、0.26 mmol) から、白色の固体 (40 mg、収率 37%) として調製した。LCMS [M + H<sup>+</sup>] : 416。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H)。

【0437】

40

実施例化合物 59 : trans - 3 - [3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 5 - [(8 - ジュウテリオ - 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

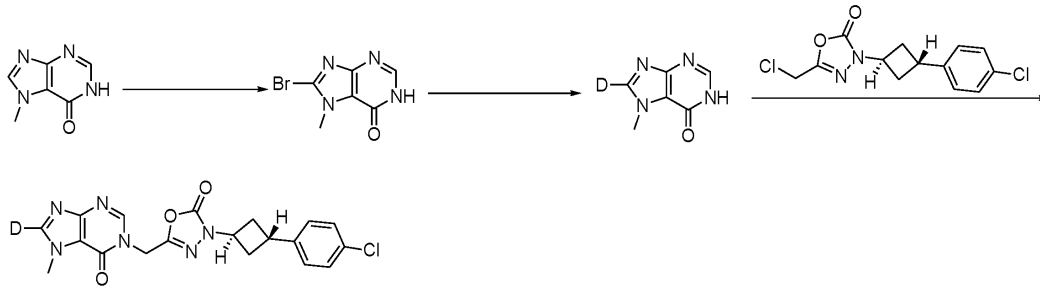
【0438】

実施例化合物 59 の全反応スキームは、以下のとおりである：

50



## 【化 2 3 0】

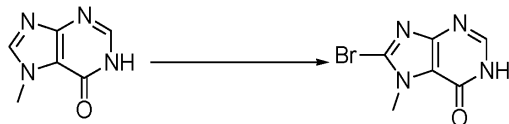


10

## 【 0 4 3 9】

工程 1：8 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 ( 7 H ) - オンの調製

## 【化 2 3 1】



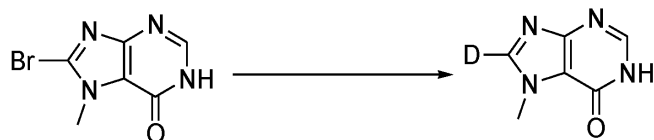
アセトニトリル ( 8 mL ) 中の 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 - オン ( 2 0 0 mg、1 . 3 3 mmol ) と N B S ( 2 8 4 mg、1 . 6 0 mmol ) との混合物を、8 0 ° で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲルと混合し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH ( 1 0 : 1 ) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 5 0 mg、1 6 % ) を白色の固体として得た。

20

## 【 0 4 4 0】

工程 2：8 - ジュウテリオ - 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

## 【化 2 3 2】



30

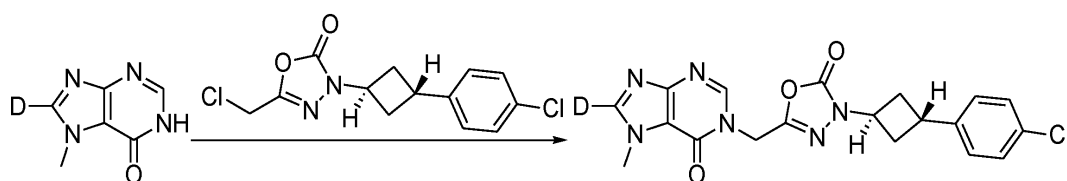
8 - ブロモ - 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 - オン ( 1 . 4 0 g、6 . 1 1 mmol )、D<sub>2</sub>O ( 5 mL )、CD<sub>3</sub>OD ( 1 0 mL )、Zn ( 3 . 9 1 g、6 1 . 1 3 mmol )、及び D<sub>2</sub>COOD ( 2 . 9 3 g、6 1 . 1 3 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を HPLC で精製して、標題化合物 ( 5 1 0 mg、5 5 % ) を白色の固体として得た。

## 【 0 4 4 1】

工程 3：trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 8 - ジュウテリオ - 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

40

## 【化 2 3 3】



N , N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) 中の 8 - ジュウテリオ - 7 - メチル - 1 H - プリン - 6 - オン ( 3 0 mg、0 . 2 0 mmol )、5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 5 9 mg、

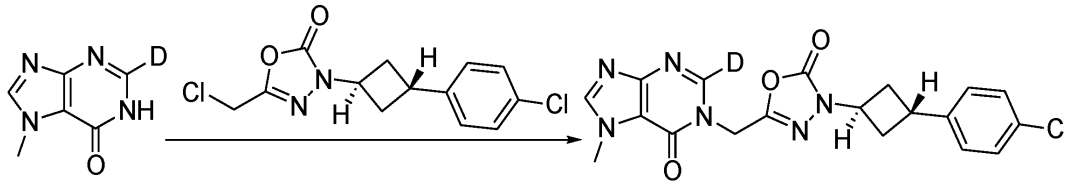
50

0.20 mmol)、 $K_2CO_3$  (54 mg、0.40 mmol)、及び TBAI (3.6 mg、0.01 mmol) の溶液を、室温で 2 時間撹拌した。得られた溶液を逆相 HPLC で精製して、標題化合物 (32 mg、収率 39%) を白色の固体として得た。LCMS [ $M + H^+$ ]: 414.1。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.38 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.53 - 3.25 (m, 2H), 2.23 - 2.46 (m, 2H)。

【0442】

実施例化合物 60: trans-3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(2-ジウテリオ-7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

【化234】



標題化合物を、実施例 58、工程 3 と類似の方法で、5-(クロロメチル)-3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン (119 mg、0.40 mmol) 及び 2-ジウテリオ-7-メチル-1H-プリン-6-オン (60 mg、0.40 mmol) から、白色の固体 (24 mg、収率 15%) として調製した。LCMS [ $M + H^+$ ] 413。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H)。

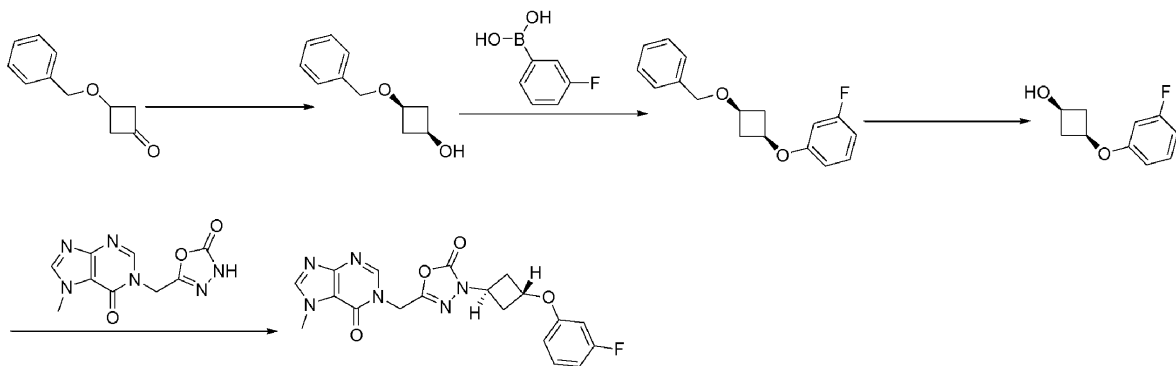
【0443】

実施例化合物 63: trans-3-[3-(3-フルオロフェノキシ)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オンの調製

【0444】

実施例化合物 63 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化235】



【0445】

工程 1: (1s, 3s)-3-(ベンジルオキシ)シクロブタノールの調製

10

20

30

40

50

## 【化 2 3 6】



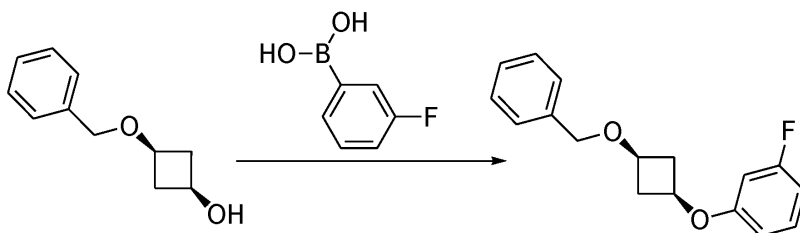
NaBH<sub>4</sub> (2.16 g、56.75 mmol) を、MeOH (100 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ)シクロブタノン (10.0 g、56.75 mmol) の溶液に 0 で加えた。得られた溶液を 0.5 時間攪拌し、水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、石油 / 酢酸エチル (4 : 1) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (9.80 g、収率 96%) を無色の固体として得た。

10

## 【0 4 4 6】

工程 2 : 1 - ( (1 s , 3 s) - 3 - (ベンジルオキシ)シクロブトキシ) - 3 - フルオロベンゼンの調製

## 【化 2 3 7】



20

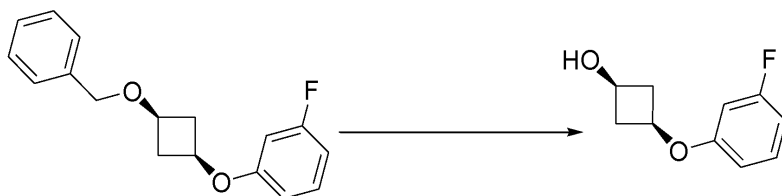
DCM (60 mL) 中の 3 - ベンジルオキシシクロブタノール (6.3 g、35.35 mmol)、3 - フルオロフェニルボロン酸 (7.42 g、53.02 mmol)、DMA P (17.25 g、141.39 mmol)、4 A モレキュラーシーブ (10 g)、及び Cu(OAc)<sub>2</sub> (14.14 g、70.70 mmol) の混合物を、酸素下、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、石油 / 酢酸エチル (9 : 1) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (1.70 g、収率 17%) を黄色の油状物として得た。

30

## 【0 4 4 7】

工程 3 : (1 s , 3 s) - 3 - (3 - フルオロフェノキシ)シクロブタノールの調製

## 【化 2 3 8】



40

エタノール (10 mL) 中の Pd/C (10%) (0.17 g) と 1 - (3 - ベンジルオキシシクロブトキシ) - 3 - フルオロ - ベンゼン (1.70 g、6.24 mmol) との混合物を、水素下、25 で 12 時間攪拌した。反応混合物をエタノールで希釈し、固体を濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、石油 / 酢酸エチル (84 : 16) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。これが、標題化合物 (980 mg、収率 86%) を白色の固体としてもたらした。

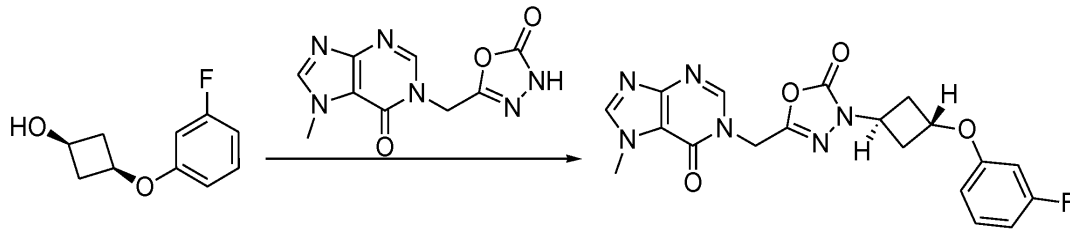
## 【0 4 4 8】

工程 4 : trans - 3 - [ 3 - (3 - フルオロフェノキシ)シクロブチル] - 5 - [ (7 -

50

メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【化 2 3 9】



10

D I A D ( 6 6 5 mg、3 . 2 9 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 5 mL ) 中の 3 - ( 3 - フルオロフェノキシ) シクロブタノール ( 2 0 0 mg、1 . 1 0 mmol )、5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 3 2 6 mg、1 . 3 2 mmol ) 及び P P h <sub>3</sub> ( 8 6 2 . 8 4 mg、3 . 2 9 mmol ) の溶液に 2 5 で 1 時間加えた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、E t O H / D C M ( 2 0 : 1 ) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 1 5 0 mg、収率 3 3 % ) を得た。L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] : 4 1 3 . 1。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) : 8.38 ( s, 1H ), 8.24 ( s, 1H ), 7.32 - 7.30 ( m, 1H ), 6.78 - 6.68 ( m, 3H ), 5.27 ( s, 2H ), 4.89 ( m, 1H ), 4.75 - 4.64 ( m, 1H ), 3.98 ( s, 3H ), 2.86 - 2.75 ( m, 2H ), 2.55 ( m, 2H )。

20

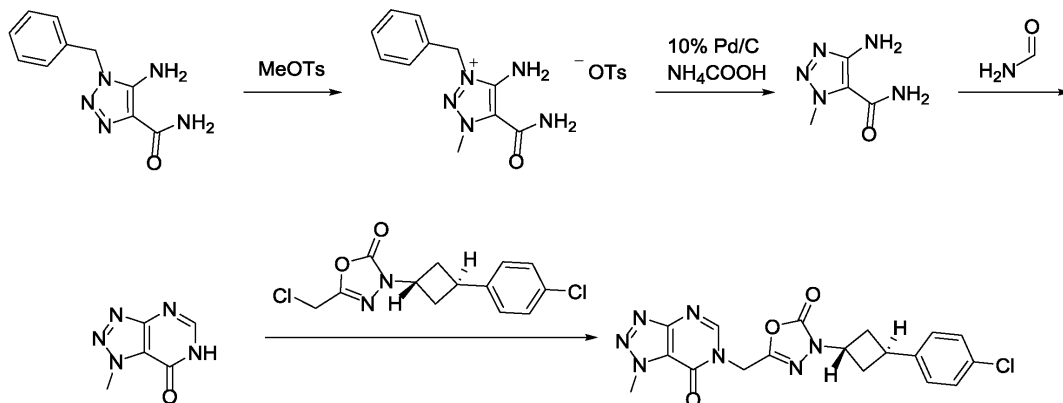
【 0 4 4 9】

実施例化合物 6 4 : trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 5 - [ ( 1 - メチル - 7 - オキソ - トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 6 - イル) メチル] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 0 4 5 0】

実施例化合物 6 4 の全反応スキームは、以下のとおりである :

【化 2 4 0】

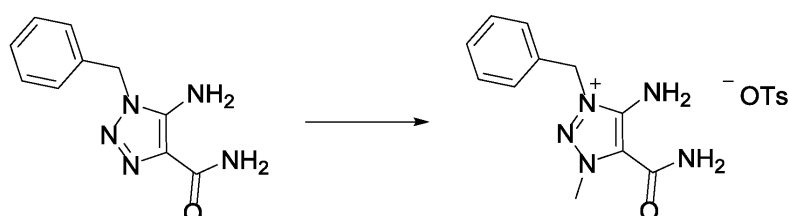


30

【 0 4 5 1】

工程 1 : 4 - アミノ - 3 - ベンジル - 5 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 3 - イウム 4 - メチルベンゼンスルホナートの調製

【化 2 4 1】



50

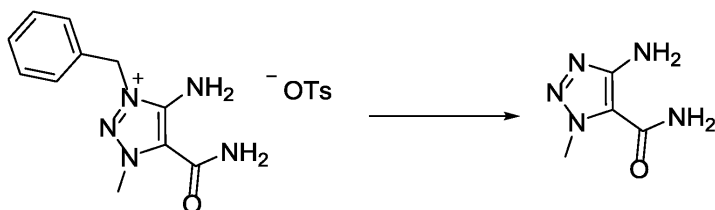
バイアルに、ジメチルスルホキシド ( 5 . 0 mL ) 中の 5 - アミノ - 1 - ベンジル - トリアゾール - 4 - カルボキサミド ( 10 . 1 g、46 . 5 mmol ) とメチル 4 - メチルベンゼンスルホナート ( 10 . 5 mL、69 . 7 mmol ) との懸濁液を加え、バイアルを、150 まで5分間予熱したヒーティングブロック中に置いた。次に、均質な溶液を室温まで冷やし、冷エタノール ( 100 mL ) を加え、そして混合物を氷浴中で冷却した。混合物をフリット漏斗に通して濾過し、沈殿物をエタノール ( 25 mL ) ですすいだ。沈殿物を集め、減圧下で乾燥して、標題化合物 ( 6 . 33 g、34 % ) をベージュ色の固体として得た。LCMS [ M + ] : 232 . 1。

【 0452 】

工程 2 : 4 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキサミドの調製

10

【 化 242 】



窒素でパージした、エタノール ( 250 mL ) 中の 5 - アミノ - 1 - ベンジル - 3 - メチル - トリアゾール - 1 - イウム - 4 - カルボキサミド ; 4 - メチルベンゼンスルホナート ( 6 . 29 g、15 . 6 mmol ) とギ酸アンモニウム ( 2 . 95 g、46 . 8 mmol ) の懸濁液に、パラジウム担持炭素 ( 10 重量 % ) ( 1 . 66 g、1 . 56 mmol ) を加え、反応混合物を 60 まで2時間加熱した。反応混合物をフリット漏斗に通して濾過し、固体を熱エタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を EtOAc ( ~ 500 mL ) に溶解し、そして濾過し、EtOAc ( ~ 200 mL ) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 ( 1 . 28 g、58 % ) を白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5.76 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 4.05 (s, 2H)。

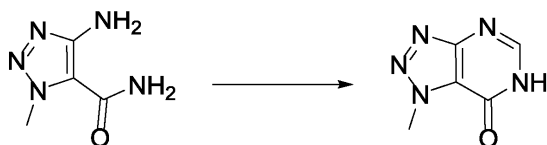
20

【 0453 】

工程 3 : 1 - メチル - 1 , 6 - ジヒドロ - 7 H - [ 1 , 2 , 3 ] トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 7 - オンの調製。

30

【 化 243 】



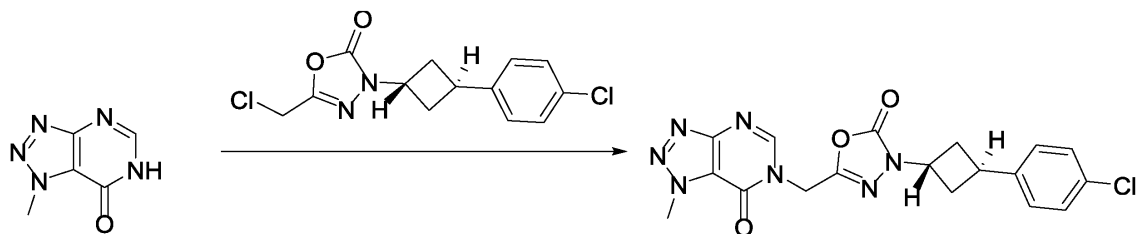
マイクロ波バイアルに、4 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキサミド ( 1 . 26 g、8 . 48 mmol ) を、続いてホルムアミド ( 2 . 36 mL、59 . 4 mmol ) を加え、反応物をマイクロ波放射下で45分間、200 まで加熱した。混合物を EtOH で希釈し、沈殿を生じた。混合物を氷浴中で冷やし、固体を減圧濾過により集めた。沈殿物を少量の冷やした EtOH で洗浄し、集め、減圧下で乾燥して、ベージュ色の固体 ( 915 mg、71 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 4.34 (s, 3H)。

40

【 0454 】

工程 4 : trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 1 - メチル - 7 - オキソ - トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 4 4】



標題化合物を、実施例 58、工程 3 と類似の方法で、1 - メチル - 6 H - トリアゾロ [ 4 , 5 - d ] ピリミジン - 7 - オン ( 25 mg、0 . 17 mmol ) 及び 5 - ( クロロメチル ) - 3 - ( ( 1 r , 3 r ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 50 mg、0 . 17 mmol ) から、白色の固体 ( 40 mg、収率 58 % ) として調製した。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] : 414 . 0。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.52 ( s, 1H ), 7.40 - 7.34 ( s, 4H ), 5.31 ( s, 2H ), 4.68 - 4.63 ( m, 1H ), 4.38 ( s, 3H ), 3.67 - 3.56 ( m, 1H ), 2.84 - 2.74 ( m, 2H ), 2.58 - 2.46 ( m, 2H )。

10

## 【 0 4 5 5】

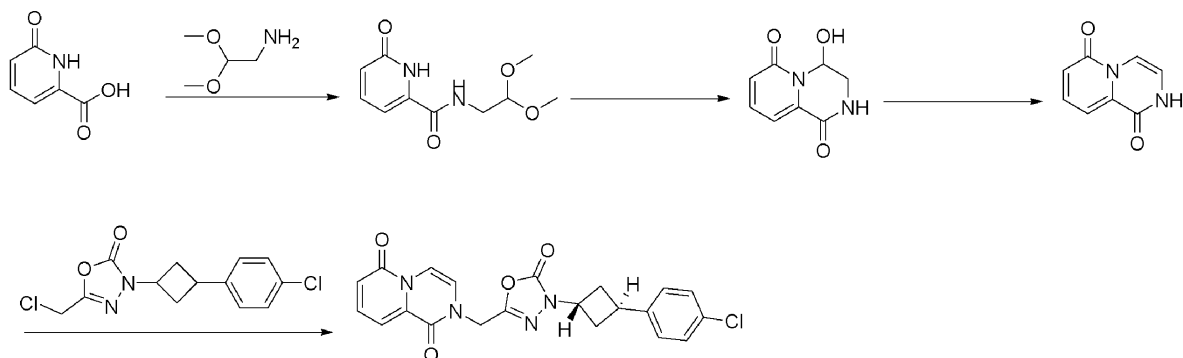
実施例化合物 65 : trans - 2 - [ [ 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ] ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオンの調製

20

## 【 0 4 5 6】

実施例化合物 65 の全反応スキームは、以下のとおりである：

## 【化 2 4 5】

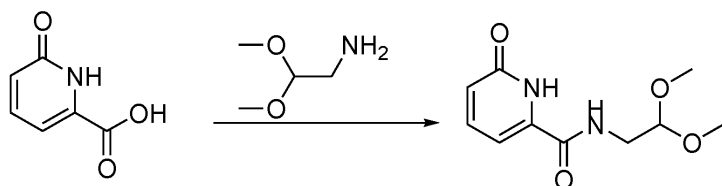


30

## 【 0 4 5 7】

工程 1 : N - ( 2 , 2 - ジメトキシエチル ) - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 2 - カルボキサミドの調製

## 【化 2 4 6】



40

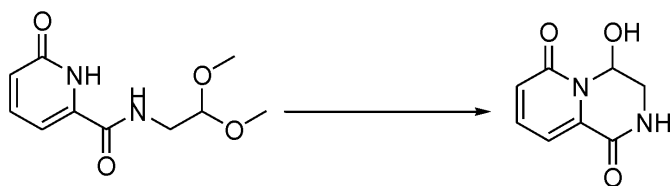
HATU ( 4 . 10 g、10 . 78 mmol ) を、N , N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) 中の 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 . 0 g、7 . 19 mmol )、2 , 2 - ジメトキシエタンアミン ( 1 . 51 g、14 . 38 mmol ) 及び DIEA ( 4 . 64 g、35 . 94 mmol ) の溶液に室温で加えた。混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を逆相 HPLC で精製して、標題化合物 ( 1 g、収率 61 % ) を白色の固体として得た。

50

【 0 4 5 8 】

工程 2 : 4 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオンの調製

【 化 2 4 7 】



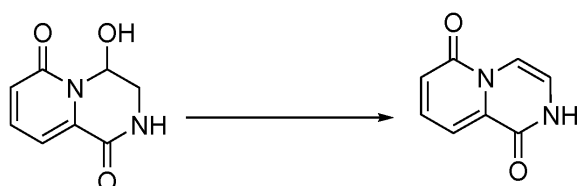
10

HCl ( 1 M、20 mL ) を、水 ( 7 mL ) 中の N - ( 2 , 2 - ジメトキシエチル ) - 6 - オキソ - 1 H - ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 1 . 00 g、1 . 77 mmol ) の溶液に 25 で加えた。反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。固体を濾過により集めて、標題化合物 ( 420 mg、収率 52 % ) を白色の固体として得た。

【 0 4 5 9 】

工程 3 : 2 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオンの調製

【 化 2 4 8 】



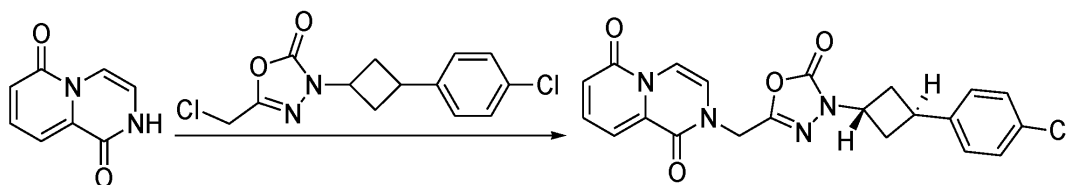
20

トルエン ( 5 mL ) 中の 4 - ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオン ( 420 mg、2 . 33 mmol ) と TsOH ( 201 mg、1 . 17 mmol ) との混合物を、100 で 12 時間撹拌した。溶媒を減圧下で濃縮した。反応混合物を逆相 HPLC で精製して、標題化合物 ( 100 mg、収率 26 % ) を黄色の固体として得た。

【 0 4 6 0 】

工程 4 : trans - 2 - [ [ 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ] ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオンの調製

【 化 2 4 9 】



30

標題化合物を、実施例 58、工程 3 と類似の方法で、2H - ピリド [ 1 , 2 - a ] ピラジン - 1 , 6 - ジオン ( 90 mg、0 . 56 mmol ) 及び 5 - ( クロロメチル ) - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 199 mg、0 . 67 mmol ) から、白色の固体 ( 24 mg、収率 10 % ) として調製した。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] : 425 . 1。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) : 7.86 ( d, J = 6.5 Hz, 1H ), 7.64 ( dd, J = 9.2, 7.2 Hz, 1H ), 7.45 ( dd, J = 7.0, 1.1 Hz, 1H ), 7.37 - 7.29 ( m, 2H ), 7.26 - 7.18 ( m, 2H ), 6.92 ( dd, J = 9.2, 1.2 Hz, 1H ), 6.64 ( d, J = 6.5 Hz, 1H ), 5.01 ( s, 2H ), 4.84 - 4.71 ( m, 1H ), 3.68 - 3.66 ( m, 1H ), 3.01 - 2.89 ( m, 2H ), 2.61 - 2.50 ( m, 2H )。

40

【 0 4 6 1 】

実施例化合物 70 : trans - 3 - [ 3 - ( 3 - クロロフェノキシ ) シクロブチル ] - 5 -

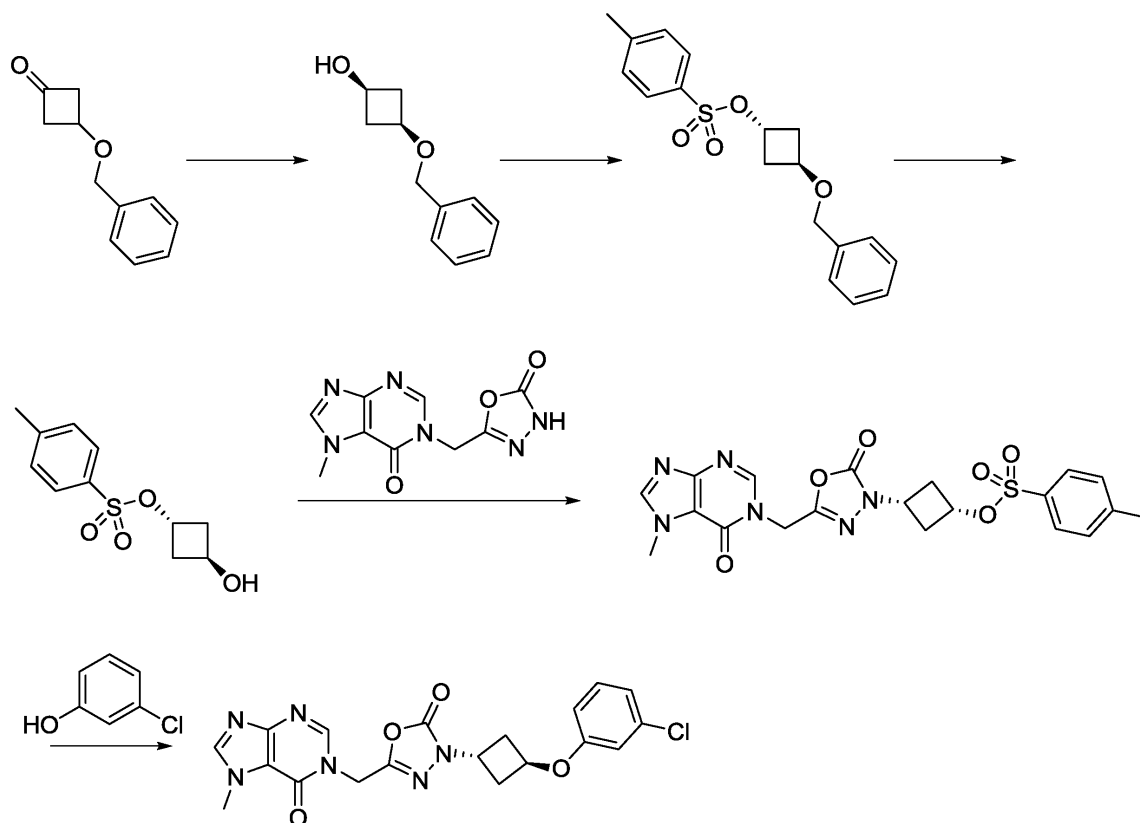
50

〔（７－メチル－６－オキソ－プリン－１－イル）メチル〕－１，３，４－オキサジアゾール－２－オン

【０４６２】

実施例化合物７０の全反応スキームは、以下のとおりである：

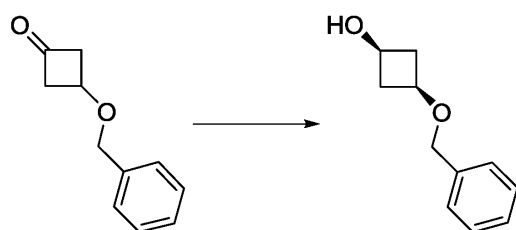
【化２５０】



【０４６３】

工程１：（１ｓ，３ｓ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブタノールの調製

【化２５１】



水素化ホウ素ナトリウム（２１５ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を、メタノール（１９ｍＬ）中の３－ベンジルオキシシクロブタノン（１．００ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。反応物を水でクエンチし、*i*PrOAcで抽出した（３×）。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、０～８０％*i*POAc／ヘプタンを用いたシリカゲルカラムにより、標題化合物（８８０ｍｇ、８７％）を澄明な油状物として得た。

【０４６４】

工程２：（１ｒ，３ｒ）－３－（ベンジルオキシ）シクロブチル ４－メチルベンゼンスルホナートの調製

10

20

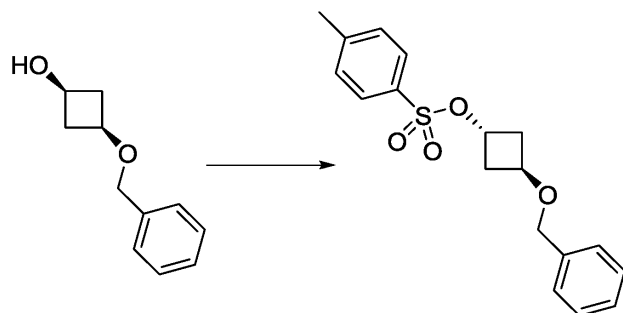
30

40

50



## 【化 2 5 2】



10

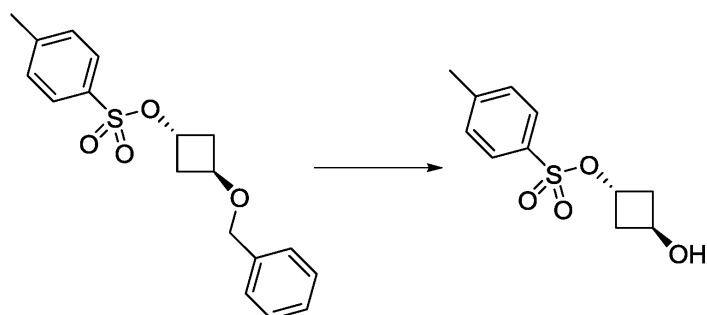
DIAD (1.69 mL、8.53 mmol) を、THF (43 mL) 中の 3 - (ベンジルオキシ)シクロブタノール (800 mg、4.26 mmol)、ピリジニウム p - トルエンスルホナート (2.14 g、8.53 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.24 g、8.53 mmol) の溶液に加えた。混合物を 50 で 2 日間攪拌した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、0 ~ 50 % iPrOAc / ヘプタンを用いたシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (1.25 g、収率 88 %) を澄明な油状物として得た。

## 【0465】

工程 3 : (1r, 3r) - 3 - ヒドロキシシクロブチル 4 - メチルベンゼンスルホナートの調製

20

## 【化 2 5 3】



30

N<sub>2</sub> 下、EtOH (33 mL) 中の (3 - ベンジルオキシシクロブチル) 4 - メチルベンゼンスルホナート (1.11 g、3.34 mmol) と Pd 担持炭素 (10 重量 %) (533 mg、0.50 mmol) との混合物を、バルーンを用いて H<sub>2</sub> で逆充填し (3 x)、一晩攪拌した。反応混合物を珪藻土に通して濾過し、ケーキを MeOH で洗浄した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30 ~ 100 % iPrOAc / ヘプタンを用いたシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (597 mg、収率 74 %) を澄明な油状物として得た。

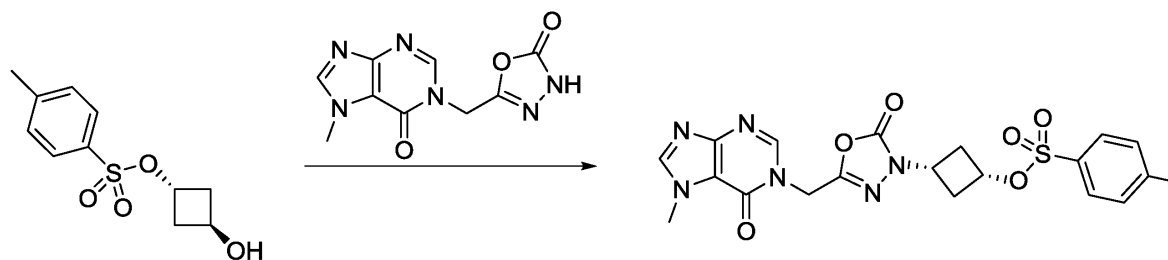
## 【0466】

工程 4 : (1s, 3s) - 3 - (5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 1 - イル)メチル) - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 (2H) - イル)シクロブチル 4 - メチルベンゼンスルホナートの調製

40

50

## 【化 2 5 4】

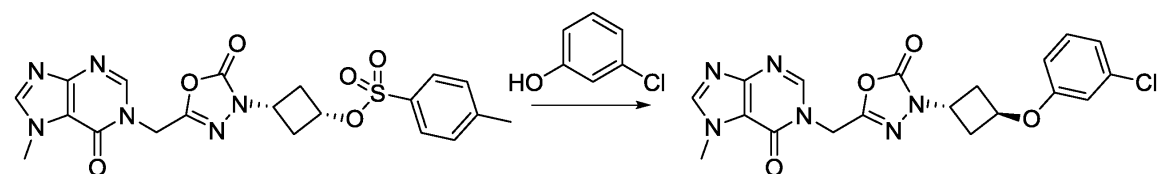


DIAD (449  $\mu$ L、2.27 mmol) を、THF (10 mL) 中の 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (375 mg、1.51 mmol)、(3 - ヒドロキシシクロブチル) 4 - メチルベンゼンスルホナート (476 mg、1.96 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (594 mg、2.27 mmol) の溶液に 0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。同量の DIAD 及びトリフェニルホスフィンを加え、反応物を 50 で 7 時間撹拌した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30 ~ 80 % (3 : 1 iPrOAc / MeOH) / ヘプタンを用いたシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (547 mg、収率 77 %) を白色の固体として得た。

## 【0 4 6 7】

工程 5 : trans - 3 - [(3 - (3 - クロロフェノキシ) シクロブチル) - 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 5 5】



DMSO (1.1 mL) 中の [3 - [5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル] シクロブチル] 4 - メチルベンゼンスルホナート (100 mg、0.21 mmol)、3 - クロロフェノール (44  $\mu$ L、0.42 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 mg、0.42 mmol) の混合物を、80 で一晩撹拌した。反応混合物を水 / iPrOAc において分配し、iPrOAc で抽出した (3 x)。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30 ~ 80 % (3 : 1 iPrOAc / MeOH) / ヘプタンを用いたシリカゲルカラムで精製した。この化合物を、CO<sub>2</sub> 中のメタノール中の 0.1 % 水酸化アンモニウムの 40 % で Chiralpak OJ column を用いるキラル SFC で更に精製した。これが、標題化合物 (10.9 mg、収率 12 %) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>] : 429.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.90 (tt, J = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.69 (tt, J = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H)。

## 【0 4 6 8】

実施例化合物 83 : 3 - ((4 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) - 5 - メチルピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4, 6 (3 H, 5 H) - ジオン

## 【0 4 6 9】

実施例化合物 83 の全反応スキームは、以下のとおりである：

10

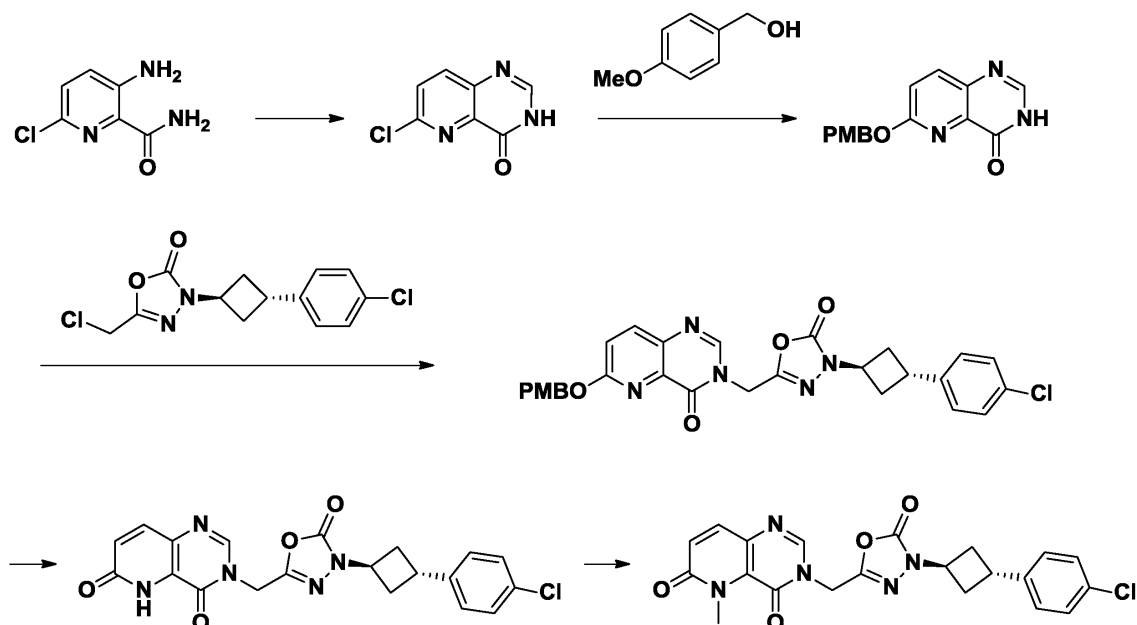
20

30

40

50

## 【化 2 5 6】

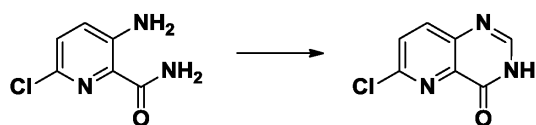


10

## 【 0 4 7 0】

工程 1：6 - クロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 2 5 7】



20

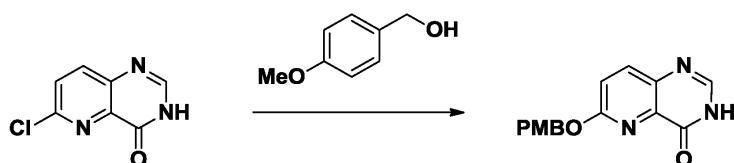
無水酢酸 ( 1 5 . 1 mL、1 6 0 mmol ) を、3 - アミノ - 6 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボキサミド ( 2 . 5 0 g、1 4 . 6 mmol ) とオルトギ酸トリエチル ( 1 5 . 1 mL、9 0 . 7 mmol ) との混合物に加えた。反応混合物を 2 時間還流し、それを 2 0 まで冷却し、これによって沈殿物の形成が生じた。イソプロパノール ( 2 0 mL ) を加え、固体を濾過し、イソプロパノールで洗浄し、減圧下で乾燥して、6 - クロロピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オン ( 1 . 1 0 g、6 . 0 6 mmol、収率 4 2 % ) をベージュ色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 1 8 2 . 0。

30

## 【 0 4 7 1】

工程 2：6 - ( ( 4 - メトキシベンジル ) オキシ ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 2 5 8】



40

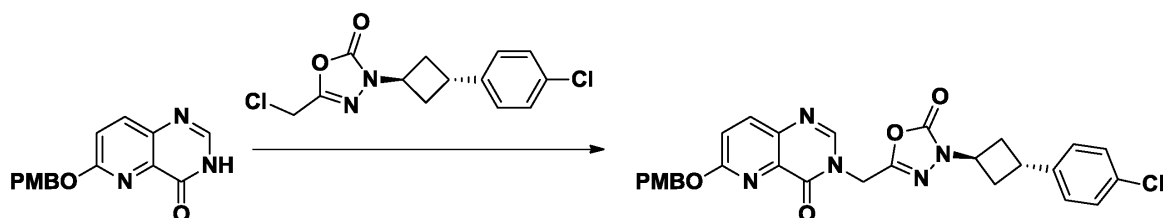
4 - メトキシベンジルアルコール ( 0 . 3 9 mL、3 . 1 7 mmol ) を、DMF ( 1 3 mL ) 中の水素化ナトリウム ( 1 . 0 3 g、2 5 . 8 mmol ) ( 鉱油中 6 0 % ) の懸濁液に加えた。反応混合物を 2 0 で 3 0 分間攪拌した。6 - クロロ - 3 H - ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 - オン ( 2 . 3 4 g、1 2 . 9 mmol ) を加え、反応混合物を 8 5 で 1 時間加熱した。DMF ( 1 3 mL ) 中のナトリウム ( 4 - メトキシフェニル ) メタノレート ( 3 . 1 7 mmol ) の第二溶液を、上記のとおり調製し、それを反応混合物に 2 0

50

で加えた。得られた混合物を 85 で更に 1 時間撹拌した。反応混合物を 3 つの部分に分割し、それらの各々を、10 mM ギ酸アンモニウム（水中）中の MeCN の溶液、pH = 3.8（5 ~ 40 % の勾配）を用いる C-18 カラムの逆相クロマトグラフィーで精製した。3 つの生精製における純粋画分を合わせた。MeCN のほとんどをエバポレーションし、得られた混合物を凍結乾燥して、6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1.42 g, 5.01 mmol、収率 39 %) を微褐色の固体として得た。LCMS [M - H<sup>-</sup>] 282.1。

【0472】

工程 3：3 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 5 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 - オキソピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製  
【化 259】

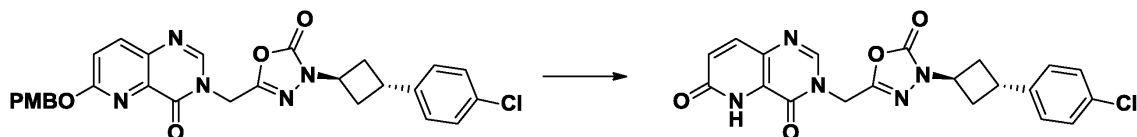


DMF (11 mL) を、6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (165 mg, 0.580 mmol)、5 - (クロロメチル) - 3 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン (174 mg, 0.580 mmol、実施例 92、工程 3 で調製)、テトラブチルアンモニウムヨード (43 mg, 0.12 mmol) 及び炭酸セシウム (569 mg, 1.75 mmol) の混合物に加えた。反応混合物を 20 で 2 時間撹拌した。酢酸エチルを加え、混合物をブラインで洗浄した (3 x)。有機層を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下でエバポレーションした。粗生成物を、DCM 中 MeOH の溶液 (1 ~ 4 % の勾配) を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで精製した。得られた生成物を、ヘキサン中 EtOAc の溶液 (50 %) を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで再精製して、3 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 5 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 - オキソピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オン (90 mg, 0.16 mmol、収率 28 %) を微紫色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.09 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.45 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 3H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 2H)。

【0473】

工程 4：3 - ((4 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル) ピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 4, 6 (3 H, 5 H) - ジオンの調製

【化 260】



トリフルオロ酢酸 (0.30 mL, 3.9 mmol) を、3 - ((trans) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル) - 5 - ((6 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) - 4 - オキソピリド [3, 2 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 1, 3, 4 -

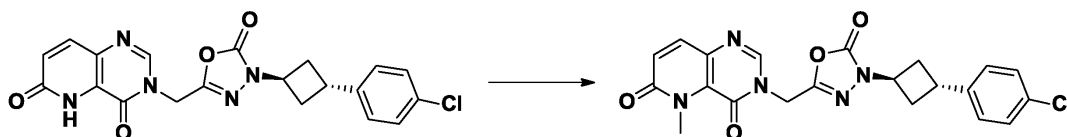
オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オン ( 33 mg、0.060 mmol ) に加えた。反応混合物を 1 分間攪拌し、溶媒をエバポレーションした。残留物を DCM と共に 2 回、共エバポレーション ( co-evaporated ) して、3 - ( ( 4 - ( ( trans ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 , 6 ( 3 H , 5 H ) - ジオン ( 26 mg、0.060 mmol、収率 100 % ) を得、これを次の工程でそのまま用いた。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 426.0。

【 0474 】

工程 5 : 3 - ( ( 4 - ( ( trans ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) - 5 -  
メチルピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 , 6 ( 3 H , 5 H ) - ジオンの調製

10

【 化 261 】



DMF ( 0.3 mL ) 中のヨードメタン ( 4.1  $\mu$ L、0.070 mmol ) の溶液を、3 - ( ( 4 - ( ( trans ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) ピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 , 6 ( 3 H , 5 H ) - ジオン ( 26 mg、0.060 mmol ) に加えた。炭酸カリウム ( 25 mg、0.18 mmol ) を加え、反応混合物を 30 分間攪拌した。次に、炭酸セシウム ( 59 mg、0.18 mmol ) を加え、反応混合物を更に 30 分間攪拌した。得られた混合物を、10 mM ギ酸アンモニウム ( 水中 ) 中の MeCN の溶液、pH = 3.8 ( 35 ~ 55 % の勾配 ) を用いる半分取 HPLC - MS ( column X-Bridge 30  $\times$  50 ) で直接精製した。純粋な画分を合わせ、冷凍し、凍結乾燥して、3 - ( ( 4 - ( ( trans ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ) - 5 - メチルピリド [ 3 , 2 - d ] ピリミジン - 4 , 6 ( 3 H , 5 H ) - ジオン ( 5.0 mg、0.011 mmol、収率 19 % ) を白色の固体として得た。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 440.0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8.41 ( s, 1H ), 7.74 ( d, J = 9.6 Hz, 1H ), 7.40 - 7.35 ( m, 4H ), 6.96 ( d, J = 9.6 Hz, 1H ), 5.24 ( s, 2H ), 4.69 - 4.61 ( m, 1H ), 3.90 ( s, 3H ), 3.68 - 3.59 ( m, 1H ), 2.83 - 2.75 ( m, 2H ), 2.54 - 2.50 ( m, 2H )。

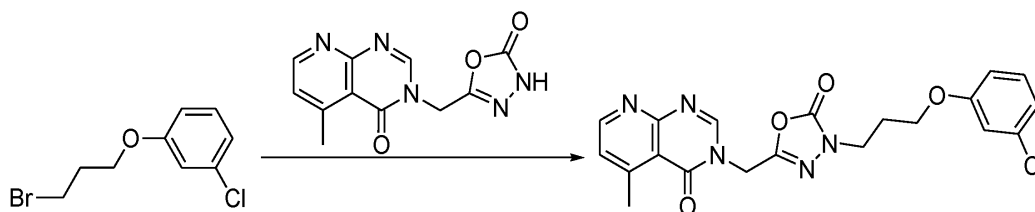
20

30

【 0475 】

実施例化合物 85 : 3 - ( 3 - ( 3 - クロロフェノキシ ) プロピル ) - 5 - ( ( 5 - メチル - 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

【 化 262 】



40

標題化合物を、実施例 85、工程 2 と類似の方法で、5 - ( 5 - メチル - 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 50 mg、0.19 mmol ) 及び 1 - ( 3 - ブロモプロポキシ ) - 3 - クロロベンゼン ( 48 mg、0.19 mmol ) から、白色の固体 ( 14 mg、収率 17 % ) として調製した。LCMS [ M + H <sup>+</sup> ] 427. <sup>1</sup>H NMR ( 400

50

MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.77 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.81 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H)。

【0476】

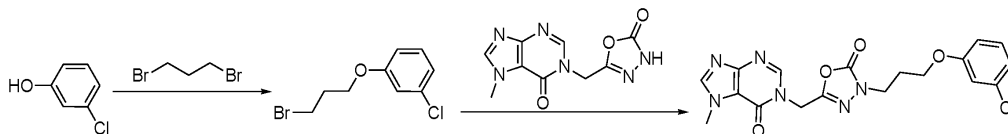
実施例化合物86：1 - ( [ 4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェノキシ ) プロピル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【0477】

実施例化合物86の全反応スキームは、以下のとおりである：

10

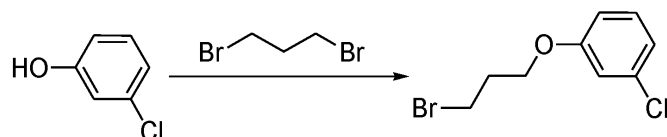
【化263】



【0478】

工程1：1 - ( 3 - ブロモプロポキシ ) - 3 - クロロ - ベンゼンの調製

【化264】



20

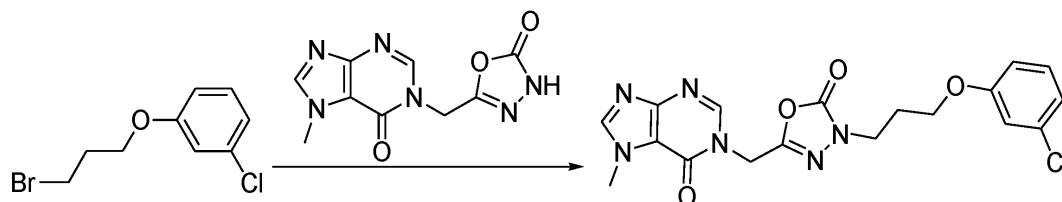
アセトニトリル ( 15 mL ) 中の 3 - クロロフェノール ( 0 . 03 mL、23 . 34 mmol )、1 , 3 - ジブromopropan ( 9 . 4 g、46 . 56 mmol ) 及び  $K_2CO_3$  ( 9 . 66 g、70 . 01 mmol ) の混合物を、80 で24時間撹拌した。固体を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、石油 / 酢酸エチル ( 4 / 1 ) で溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 4 g、16 . 03 mmol、収率 68 . 7 % ) を黄色の油状物として得た。

30

【0479】

工程2：1 - ( [ 4 - [ 3 - ( 3 - クロロフェノキシ ) プロピル ] - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ) - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オンの調製

【化265】



40

N , N - ジメチルホルムアミド ( 3 mL ) 中の 7 - メチル - 1 - [ ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ) メチル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 6 - オン ( 50 mg、0 . 20 mmol、TBAI ( 7 . 4 mg、0 . 02 mmol )、炭酸カリウム ( 83 . 5 mg、0 . 60 mmol )、及び 1 - ( 3 - ブロモプロポキシ ) - 3 - クロロベンゼン ( 50 . 4 mg、0 . 20 mmol ) の混合物を、25 で2時間撹拌した。固体を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を逆相HPLCで精製して、標題化合物 ( 51 . 4 mg、61 % ) を白色の固体として得た。LCMS [  $M + H^+$  ] 416。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1

50

H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.03 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H)。

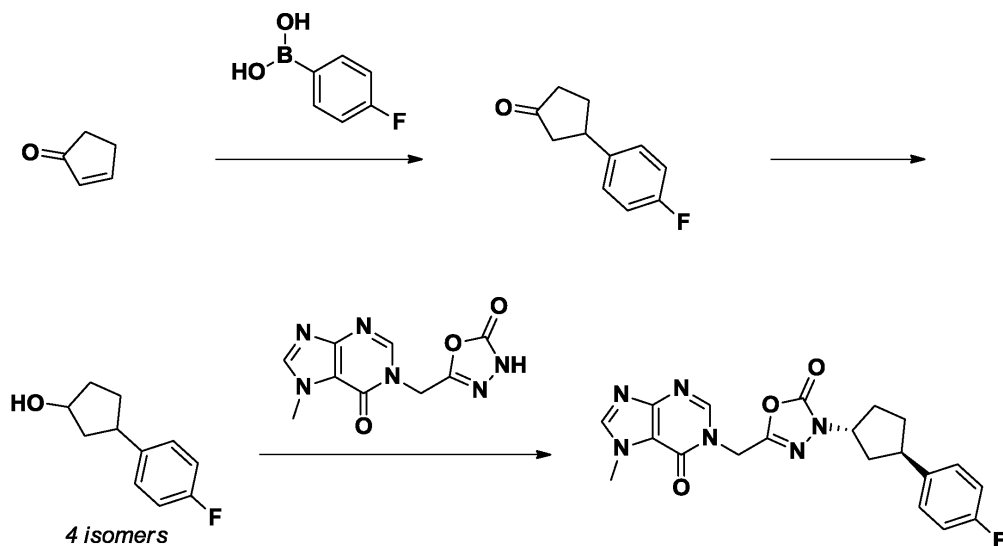
【 0 4 8 0 】

実施例化合物 9 2 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロペンチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン

【 0 4 8 1 】

実施例化合物 9 2 の全反応スキームは、以下のとおりである：

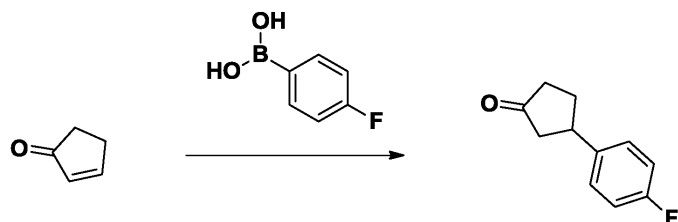
【 化 2 6 6 】



【 0 4 8 2 】

工程 1 : 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロペンタノンの調製

【 化 2 6 7 】



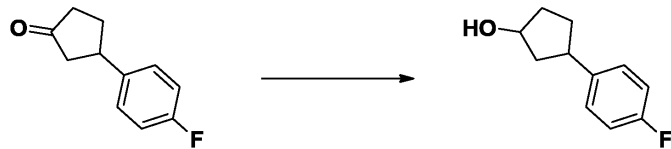
150 mLの圧力容器に、アセチルアセトナトビス(エチレン)ロジウム(I) (157 mg、0.610 mmol)、(rac)-BINAP (379 mg、0.610 mmol) 及び4-フルオロフェニルボロン酸 (6.1 mL、42.6 mmol) を入れ、1,4-ジオキサン (32 mL)、水 (3.2 mL) 及び2-シクロペンテン-1-オン (1.00 g、12.2 mmol) を加えた。反応混合物を窒素で10分間バブリングし、それを110 で16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をヘキサン中 EtOAc の溶液 (10 ~ 15 % の勾配) を用いるシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (50 g カラム) で精製して、3 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロペンタノン (1.88 g、10.6 mmol、収率 87 %) を無色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 1H)。

40

【 0 4 8 3 】

工程 2 : 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) シクロペンタノールの調製

## 【化 2 6 8】

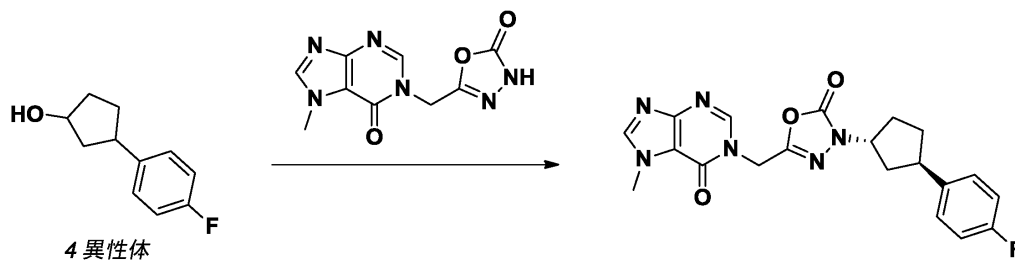


MeOH (10 mL) 中の 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタノン (500 mg、2.81 mmol) の 0 の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (159 mg、4.21 mmol) を加えた。30 分後、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液をゆっくりと加え、混合物を 20 で 20 分間撹拌した。水層を DCM で抽出し (3 ×)、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタノール (459 mg、2.55 mmol、収率 91%) の 1.5 : 1 ジアステレオマー混合物を無色の油状物として得た。粗物質を次の工程でそのまま用いた。

## 【0 4 8 4】

工程 3 : 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 - [(1R, 3R) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 6 9】



標題化合物を、実施例 71、工程 4 と類似の方法で、1.5 : 1 ジアステレオマー混合物の 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタノールと 5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 - [(1R, 3R) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (実施例化合物 1、工程 5 に従って調製) とから調製した。得られた 4 つの異性体を、以下の条件 [Column : IA、10 × 250 mm、5 μm、アイソクラチック 35 % MeOH、10 mL / 分、100 Bar、カラム温度 : 35、実施時間 : 20 分] を用いて SFC で分離した。標題化合物、5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3 - [(1R, 3R) - 3 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンチル] - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オンを、第 2 に溶離した化合物として白色の固体として得た (保持時間 = 10.5 分) ; LCMS [M + H<sup>+</sup>] 411.1 ; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H)。

## 【0 4 8 5】

実施例化合物 93 : trans - 3 - [[4 - [3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 5 - オキソ - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル] メチル] - 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - カルボニトリル

## 【0 4 8 6】

実施例化合物 93 の全反応スキームは、以下のとおりである :

10

20

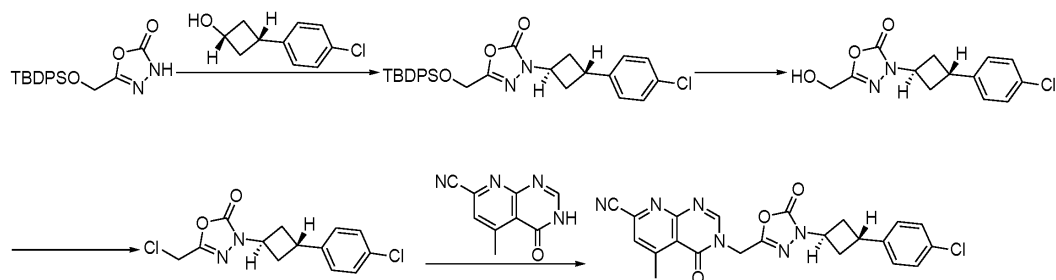
30

40

50



## 【化 2 7 0】

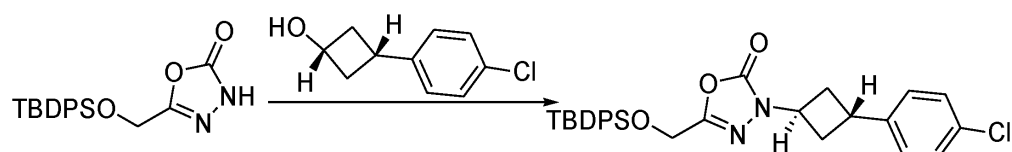


10

## 【 0 4 8 7】

工程 1：5 - [ [ (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] - 3 - [ (1 r , 3 r ) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 7 1】



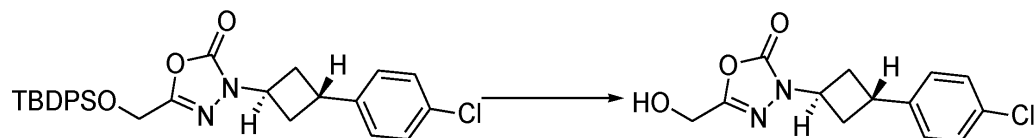
20

D I A D ( 3 . 3 2 g 、 1 6 . 4 1 mmol ) を、N<sub>2</sub> ( g ) 下で、5 - [ [ (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 . 9 4 g 、 5 . 4 7 mmol ) 、 ( 1 s , 3 s ) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブタン - 1 - オール ( 1 . 3 0 g 、 7 . 1 1 mmol ) 、テトラヒドロフラン ( 1 0 0 mL ) 、P P h<sub>3</sub> ( 4 . 3 1 g 、 1 6 . 4 3 mmol ) の溶液に滴加した。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 H P L C で精製して、標題化合物 ( 1 . 2 0 g 、 4 2 % ) を褐色の固体として得た。

## 【 0 4 8 8】

工程 2：5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - [ (1 r , 3 r ) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【化 2 7 2】



30

5 - [ [ (tert - ブチルジフェニルシリル) オキシ] メチル] - 3 - [ (1 r , 3 r ) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 1 . 2 0 g 、 2 . 3 1 mmol ) 、テトラヒドロフラン ( 3 0 mL ) 、T B A F ( 1 M ) ( 2 . 5 4 mL 、 2 . 5 4 mmol ) の混合物を、室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 H P L C で精製して、標題化合物 ( 6 0 0 mg 、 9 2 % ) を褐色の固体として得た。

## 【 0 4 8 9】

工程 3：5 - (クロロメチル) - 3 - [ (1 r , 3 r ) - 3 - (4 - クロロフェニル) シクロブチル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

40

50

Chemical reaction scheme showing the conversion of a hydroxymethyl-substituted intermediate to a chloromethyl-substituted intermediate. The starting material is a bicyclic compound with a 4-chlorophenyl group and a hydroxymethyl group on a five-membered ring. The hydroxyl group is converted to a chloromethyl group.

10

工程 4 : trans - 3 - [ [ 4 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - オキソ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル ] メチル ] - 5 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 7 - カルボニトリルの調製

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves the coupling of a substituted benzimidazole derivative (with a 4-chlorophenyl group and a chloromethyl group) and a substituted pyrimidine derivative (with a cyano group and a carbonyl group). The product is a coupled molecule where the two heterocyclic systems are linked via a methylene group.

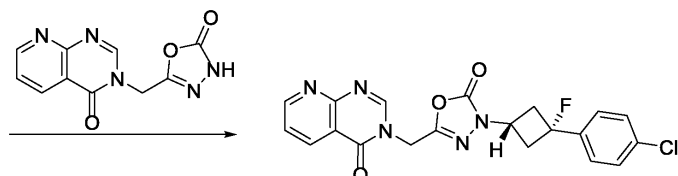
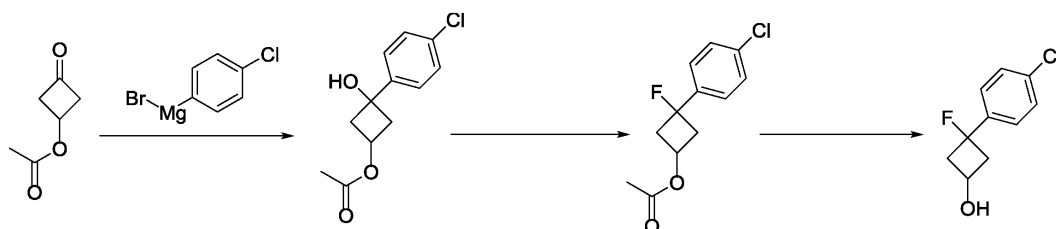
20

30

実施例化合物 94 : trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロ - シクロ  
ブチル ] - 5 - [ ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] -  
1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

実施例化合物 94 の全反応スキームは、以下のとおりである：

## 【化 2 7 5】

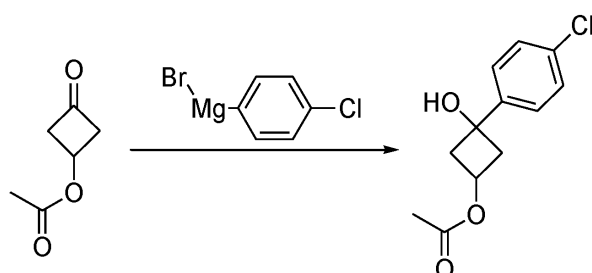


10

## 【 0 4 9 3】

工程 1 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシシクロブチルアセタートの調製

## 【化 2 7 6】



20

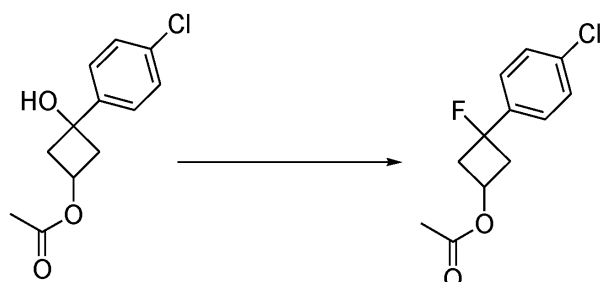
ブロモ ( 4 - クロロフェニル ) マグネシウム ( 1 2 mL、5 5 . 6 1 mmol ) を、窒素下、 - 7 8 で、テトラヒドロフラン ( 6 0 mL ) 中の 3 - オキシシクロブチルアセタート ( 1 . 2 8 g、9 . 9 9 mmol ) の溶液に滴加した。得られた溶液を - 7 8 で 2 時間攪拌した。次に、反応物を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 5 ) で溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 9 . 6 0 g、2 5 % ) を無色の油状物として得た。

30

## 【 0 4 9 4】

工程 2 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブチルアセタートの調製

## 【化 2 7 7】



40

D A S T ( 7 7 0 mg、4 . 7 7 mmol ) を、D C M ( 3 0 mL ) 中の 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシシクロブチルアセタート ( 9 0 0 mg、3 . 7 3 mmol ) の溶

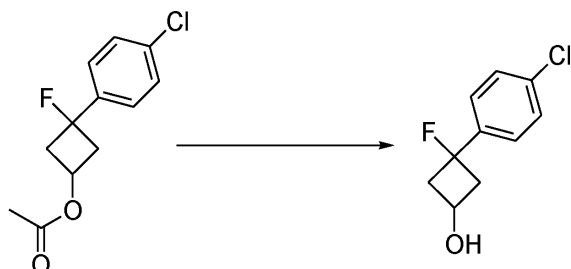
50

液に滴加した。得られた溶液を - 10 で 2 時間撹拌した。次に、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上に吸着させ、酢酸エチル / 石油エーテル ( 1 : 10 ) を用いて溶離したフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 ( 600 mg、66% ) を無色の油状物として得た。

【 0 4 9 5 】

工程 3 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブタン - 1 - オールの調製

【 化 2 7 8 】



10

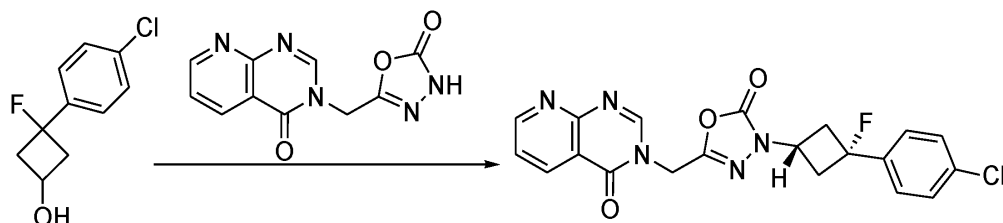
MeOH ( 0.5 mL、2.7 mmol ) 中の 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブチルアセタート ( 600 mg、2.47 mmol )、メタノール ( 10 mL )、及びナトリウムメチラート ( 5.4 M ) の混合物を、0 で 1 時間撹拌した。次に、反応物を 30 mg の AcOH でクエンチし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下で濃縮した。これが、標題化合物 ( 400 mg ( 81% ) ) を黄色の固体としてもたらした。

20

【 0 4 9 6 】

工程 4 trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロ - シクロブチル ] - 5 - [ ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【 化 2 7 9 】



30

DIAD ( 884 mg、4.37 mmol ) を、N,N - ジメチルホルムアミド ( 10 mL ) 中の 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブタン - 1 - オール ( 350 mg、1.74 mmol )、5 - ( 4 - オキソ - 3 H , 4 H - ピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イルメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 429 mg、1.75 mmol )、及び PPh<sub>3</sub> ( 1.40 g、5.24 mmol ) の溶液に 0 で滴加した。得られた溶液を 25 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC で更に精製して、標題化合物 ( 29 mg、4% ) を白色の固体として得た。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] 428。<sup>1</sup>H NMR ( 300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 9.02 - 9.01 ( m, 1H ), 8.69 ( s, 1H ), 8.61 - 8.57 ( m, 1H ), 7.65 - 7.57 ( m, 3H ), 7.52 - 7.51 ( m, 2H ), 5.29 ( s, 2H ), 4.41 - 4.29 m, 1H ), 3.08 - 2.94 ( m, 4H )。

40

【 0 4 9 7 】

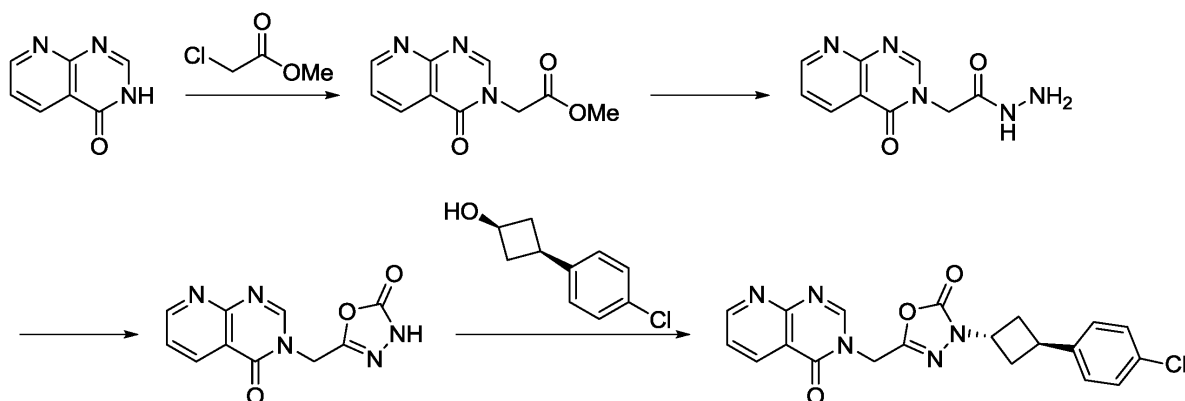
実施例化合物 98 : trans - 3 - [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ] - 5 - [ ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン

【 0 4 9 8 】

50

実施例化合物 98 の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化 280】

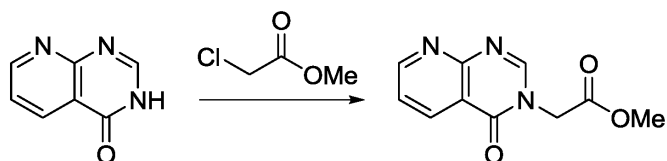


10

【0499】

工程 1：2 - (4 - オキサピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) 酢酸メチルの調製

【化 281】



20

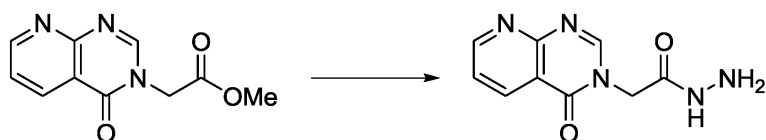
2 - クロロ酢酸メチル (1.0 mL、12.0 mmol) を、DMF (39 mL) 中のピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1.50 g、9.70 mmol)、 $K_2CO_3$  (2.70 g、19.0 mmol) 及び TBAI (180 mg、0.48 mmol) の混合物に滴加した。反応物を室温で 4 時間攪拌した。粗混合物を *iPrOAc* で希釈し、珪藻土に通して濾過した。濾液をロータリーエバポレーターで濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30 ~ 70 % (3 : 1 *iPrOAc* / MeOH) / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (1.89 g、収率 89 %) を白色の固体として得た。

30

【0500】

工程 2：2 - (4 - オキサピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) アセトヒドラジドの調製

【化 282】



40

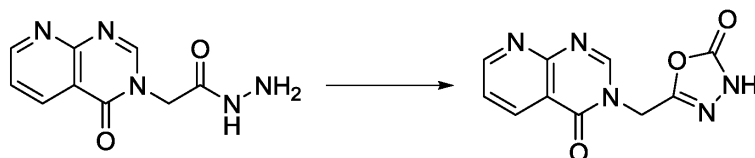
MeOH (55 mL) 中の 2 - (4 - オキサピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 - イル) 酢酸メチル (2.40 g、11.0 mmol) とヒドラジン - 水和物 (5.3 mL、110 mmol) との混合物を、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を氷浴中で冷却し、白色の固体を濾過により集めた。固体を冷 MeOH で洗浄し、減圧下で乾燥して、標題化合物 (1.13 g、収率 47 %) を白色の固体として得た。

【0501】

工程 3：5 - ((4 - オキサピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 3 (4 H) - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3 H) - オンの調製

50

## 【化 2 8 3】



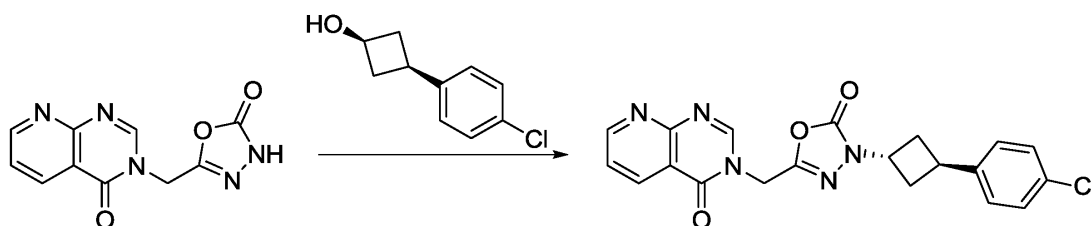
DMF (13 mL) 中の 2 - ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) アセトヒドラジド ( 1 . 13 g、5 . 16 mmol ) と 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール ( 1 . 29 g、7 . 73 mmol ) との混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した。白色の固体を MeOH でトリチュレートし、濾過により回収して、標題化合物 ( 818 mg、収率 65 % ) を白色の固体として得た。

10

## 【 0 5 0 2】

工程 4 : 3 - ( ( 1 r , 3 r ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブチル ) - 5 - ( ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 ( 4 H ) - イル ) メチル ) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 ( 3 H ) - オンの調製

## 【化 2 8 4】



20

DIAD (129  $\mu$ L、0 . 65 mmol) を、THF (40 mL) 中の 5 - [ ( 4 - オキソピリド [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 80 . 0 mg、0 . 33 mmol )、3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロブタノール ( 119 mg、0 . 65 mmol ) 及びトリフェニルホスフィン ( 171 mg、0 . 65 mmol ) の溶液に 0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30 ~ 80 % ( 3 : 1 iPrOAc / MeOH ) / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製した。この化合物を、CO<sub>2</sub> 中のメタノール中の 0 . 1 % 水酸化アンモニウムでセルロース - 3 カラムを用いるキラル SFC で更に精製した。これが、標題化合物 ( 68 . 7 mg、収率 51 % ) を白色の固体としてもたらした。LCMS [ M + H<sup>+</sup> ] : 410 . 1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.01 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.63 (dddd, J = 10.0, 8.7, 5.9, 4.8 Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 2H)。

30

## 【 0 5 0 3】

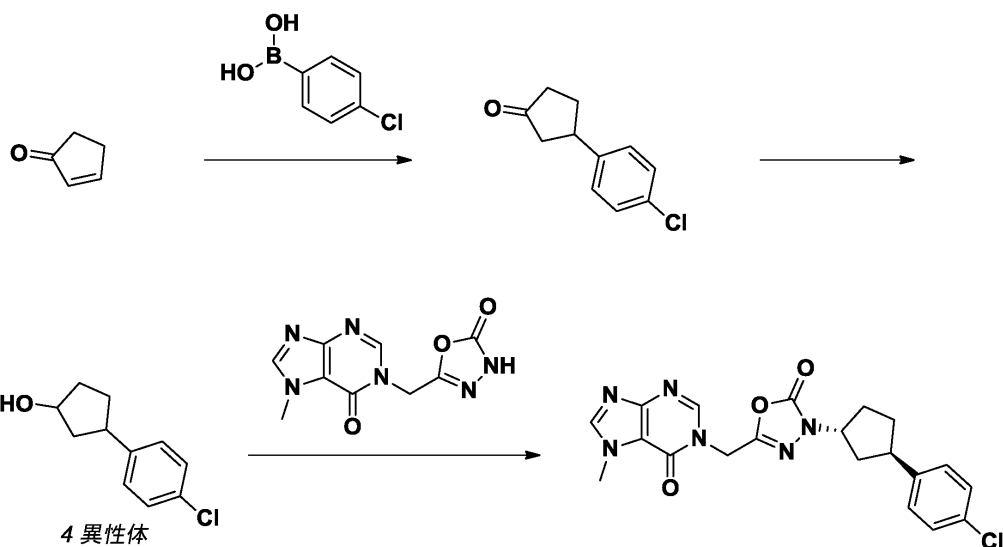
実施例化合物 100 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン

40

## 【 0 5 0 4】

実施例化合物 100 の全反応スキームは、以下のとおりである：

## 【化 2 8 5】

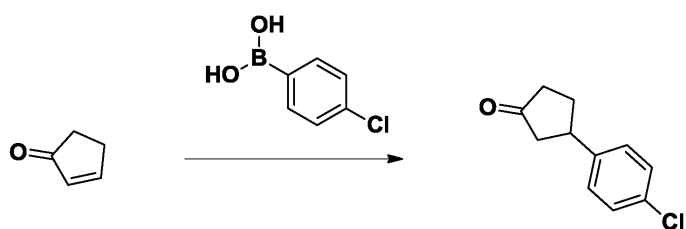


10

## 【 0 5 0 5】

工程 1 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンタノンの調製

## 【化 2 8 6】



20

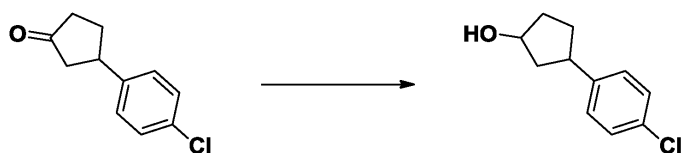
標題化合物を、実施例 9 1、工程 1 と類似の方法で、4 - クロロフェニルボロン酸及び 2 - シクロペンテン - 1 - オンから、無色の油状物として調製した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.30-7.20 (m, 3H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 18.1, 7.6 Hz, 1H), 2.51-2.41 (m, 2H), 2.35-2.26 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H)。

30

## 【 0 5 0 6】

工程 2 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンタノールの調製

## 【化 2 8 7】



標題化合物を、実施例 6 7、工程 2 と類似の方法で、3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンタノンから、無色の油状物として調製した。粗製の 1 . 5 : 1 ジアステレオマー混合物を、次の工程でそのまま用いた。

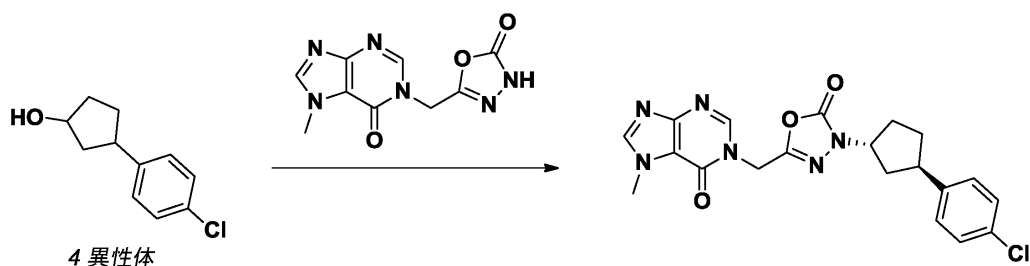
40

## 【 0 5 0 7】

工程 3 : 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

50

## 【化 2 8 8】



標題化合物を、実施例 7 1、工程 4 と類似の方法で、1 . 5 : 1 ジアステレオマー混合物の 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンタノールと 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン ( 実施例化合物 1、工程 5 に従って調製 ) とから調製した。得られた 4 つ異性体を、以下の条件 [ Column : AD 1 0 × 2 5 0 mm、5 μm アイソクラチック 5 5 % Me OH、1 0 mL / 分 1 0 0 Bar、カラム温度 : 3 5 、実施時間 : 1 5 分 ] を用いる S F C で分離した。標題化合物、5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 3 - [ ( 1 R , 3 R ) - 3 - ( 4 - クロロフェニル ) シクロペンチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンを、4 番目に溶離した化合物として白色の固体として得た ( 保持時間 = 1 2 . 7 分 ) ; L C M S [ M + H <sup>+</sup> ] 4 2 7 . 0 ; <sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> ) 8 . 3 5 ( s , 1 H ) , 8 . 2 2 ( s , 1 H ) , 7 . 3 4 ( d , J = 8 . 1 Hz , 2 H ) , 7 . 2 7 ( d , J = 8 . 1 Hz , 2 H ) , 5 . 2 4 ( s , 2 H ) , 4 . 6 7 - 4 . 5 7 ( m , 1 H ) , 3 . 9 7 ( s , 3 H ) , 3 . 3 0 - 3 . 1 8 ( m , 1 H ) , 2 . 2 9 - 2 . 0 8 ( m , 3 H ) , 2 . 0 7 - 1 . 9 6 ( m , 1 H ) , 1 . 9 6 - 1 . 8 3 ( m , 1 H ) , 1 . 6 9 - 1 . 5 1 ( m , 1 H ) 。

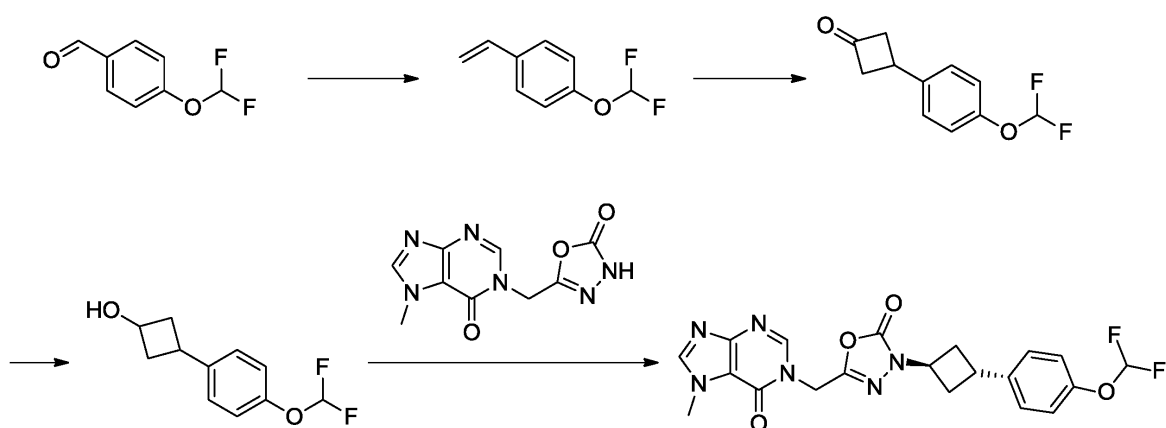
## 【 0 5 0 8 】

実施例化合物 1 0 3 : 3 - [ 3 - [ ( trans ) - 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] シクロブチル ] - 5 - [ ( 7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル ) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

## 【 0 5 0 9 】

実施例化合物 1 0 3 の全反応スキームは、以下のとおりである :

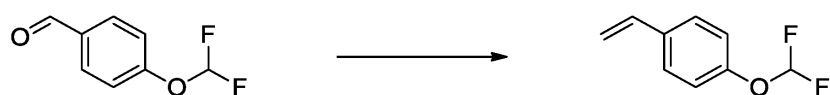
## 【化 2 8 9】



## 【 0 5 1 0 】

工程 1 : 1 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ビニル - ベンゼンの調製

## 【化 2 9 0】



メチルトリフェニルフェニルホスホニウムヨード ( 9 . 1 6 g 、 2 2 . 7 mmol ) を



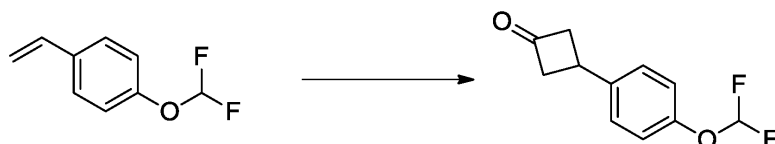
、 0 で、テトラヒドロフラン ( 3 5 mL ) 中のカリウムtertブトキシド ( 2 . 5 4 g、 2 2 . 7 mmol ) の懸濁液にゆっくりと加えた。 3 0 分後、テトラヒドロフラン ( 9 mL ) 中の 4 - ( ジフルオロメトキシ ) ベンズアルデヒド ( 2 . 3 mL、 1 7 . 4 mmol ) の溶液を加えた。得られた混合物を 2 0 で 1 時間 3 0 攪拌するにまかせた。得られた溶液をジエチルエーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、ヘキサンで溶離するシリカゲルカラムで精製して、 1 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ビニル - ベンゼン ( 2 . 7 2 g、収率 9 2 % ) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 5.70 (dd, J = 17.6, 0.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H)。

10

【 0 5 1 1 】

工程 2 : 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] シクロブタノンの調製

【 化 2 9 1 】



1 , 2 - ジクロロエタン ( 5 3 mL ) 中の N , N - ジメチルアセトアミド ( 2 . 2 2 mL、 2 3 . 9 mmol ) の溶液を含有している、窒素下で加熱乾燥した R B F に、 - 1 5 で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 4 . 8 mL、 2 8 . 7 mmol ) を加えた。次に、1 , 2 - ジクロロエタン ( 3 mL ) 中の 1 - ( ジフルオロメトキシ ) - 4 - ビニル - ベンゼン ( 2 . 7 1 g、 1 5 . 9 mmol ) 及び 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジン ( 3 . 8 mL、 2 8 . 7 mmol ) の溶液を、滴加した。得られた混合物を一晩還流した。水 ( 1 5 mL ) を加え、得られた混合物を更に 4 時間還流した。反応混合物を 2 0 まで冷却し、それを飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液及び D C M に注いだ。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。残留物を、酢酸エチル及びヘキサン ( 0 ~ 3 0 % の勾配 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、 2 つの画分を得た。第 1 の画分は、3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] シクロブタノン ( 7 5 2 mg、収率 2 2 % ) を黄色の油状物として得た。第 2 の画分は、残留した 2 , 4 , 6 - トリメチルピリジンが混在していた。次に、それを酢酸エチル中に溶解し、1 N 塩酸、水、ブラインで洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、減圧下で濃縮して、標題化合物の第 2 の産物 ( 7 0 0 mg、収率 2 1 % ) を黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.32-7.27 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.49 (t, J = 73.9 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H)。

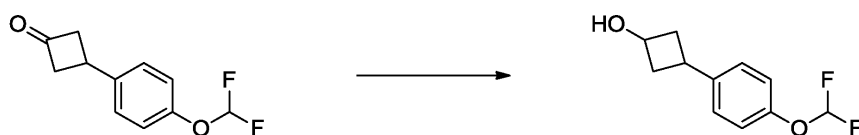
20

30

【 0 5 1 2 】

工程 3 : 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] シクロブタノールの調製

【 化 2 9 2 】



40

メタノール ( 1 2 mL ) 中の 3 - [ 4 - ( ジフルオロメトキシ ) フェニル ] シクロブタノン ( 7 5 0 mg、 3 . 5 3 mmol ) の 0 の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム ( 1 3 4 mg、 3 . 5 3 mmol ) を加えた。反応混合物を 2 0 で 4 0 分間攪拌した。メタノールをエバポレーションし、残留物を酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 M g S O <sub>4</sub> で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。生成物を、酢酸エチル及びヘキサン ( 0 ~ 4 0 % の勾配 ) で溶離するシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 5 7 5 mg、収率 7 6 % ) を帯黄色の油状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 500 MHz, CDCl<sub>3</sub> ) 7.24 - 7.18 (m, 2H)

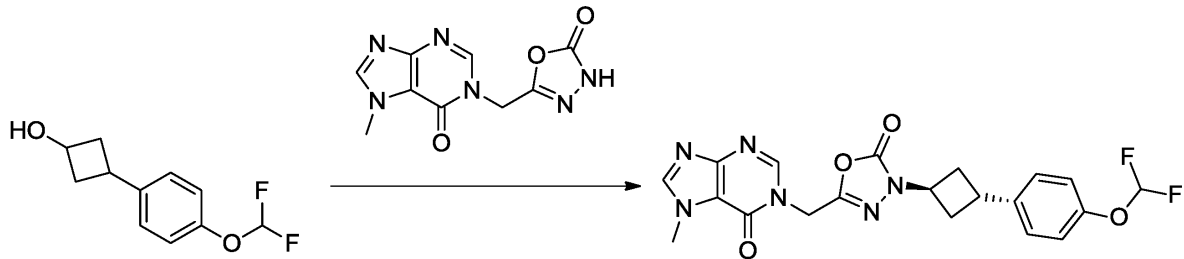
50

, 7.07-7.03 (m, 2H), 6.48 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H); 12 : 1 の cis : trans 比率を観察した。

【0513】

工程4 : 3 - [ 3 - [ (trans) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] シクロブチル ] - 5 - [ (7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンの調製

【化293】



10

標題化合物を、実施例71、工程4と類似の方法で、3 - [ 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] シクロブタノール (12 : 1 cis : trans 比率) 及び 5 - [ (7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル ] - 3 H - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (実施例化合物1、工程5に従って調製) から調製した。得られた異性体混合物を、Chiralpak IA、5  $\mu$ m、20  $\times$  250 mm、12 mL / 分、15 : 15 : 70 メタノール : ジクロロメタン : ヘキサン、5 ~ 40 mg / 注入を用いてキラル HPLC で精製して、3 - [ 3 - [ (trans) - 4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル ] シクロブチル ] - 5 - [ (7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オンを白色の固体として得た。LCMS [M + H<sup>+</sup>] 445.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, J = 0.4 Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.19 (t, J = 74.3 Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H)。

20

【0514】

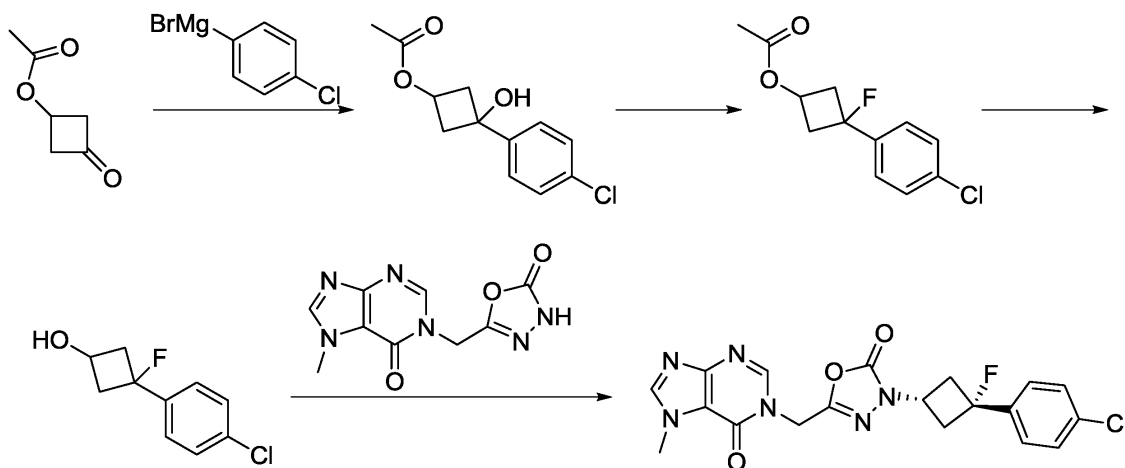
実施例化合物105 : trans - 3 - [ 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロ - シクロブチル ] - 5 - [ (7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル ] - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - オン

30

【0515】

実施例化合物105の全反応スキームは、以下のとおりである：

【化294】

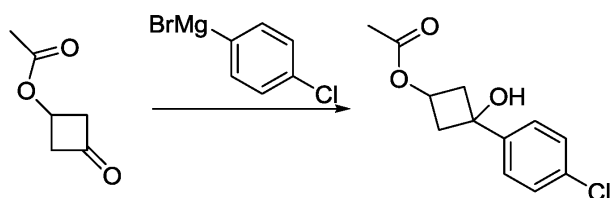


40

【0516】

50

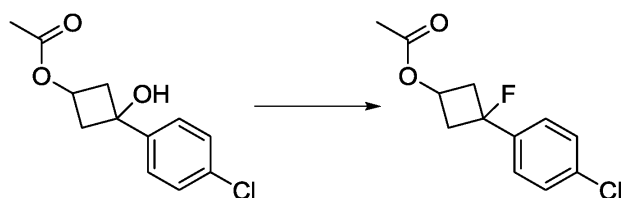
工程 1 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシシクロブチルアセタートの調製  
【化 2 9 5】



ブromo - ( 4 - クロロフェニル ) マグネシウム ( 2 - Me - THF 中 1 M ) ( 13.7 mL、13.4 mmol ) を、N<sub>2</sub> 下、- 78 ° で、THF ( 17 mL ) 中の ( 3 - オキシシクロブチル ) アセタート ( 1.72 g、13.4 mmol ) の溶液に滴加した。反応物を - 78 ° で 2 時間撹拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、水 / i Pr OAc において分配し、そして i Pr OAc で抽出した ( 3 × )。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、それらを MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカに吸着させ、0 ~ 50 % i Pr OAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 1.19 g、収率 37 % ) を澄明な油状物として得た。

【 0 5 1 7 】

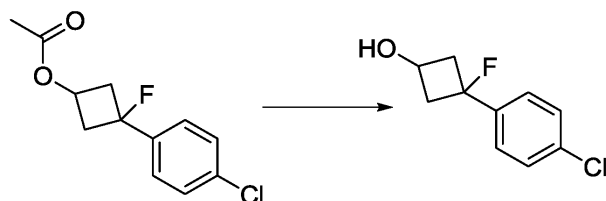
工程 2 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブチルアセタートの調製  
【化 2 9 6】



Deoxo - Fluor ( 1.10 mL、5.44 mmol ) を、N<sub>2</sub> 下、0 ° で、DCM ( 49 mL ) 中の [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - ヒドロキシ - シクロブチル ] アセタート ( 1.19 g、4.94 mmol ) の溶液に加えた。反応物を室温で 4 時間撹拌した。反応混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> / DCM において分配し、DCM で抽出した ( 3 × )。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、0 ~ 40 % i Pr OAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 ( 869 mg、収率 73 % ) を澄明な油状物として得た。

【 0 5 1 8 】

工程 3 : 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロシクロブタノールの調製  
【化 2 9 7】



ナトリウムメトキシド ( MeOH 中 0.5 M ) ( 1.0 mL、0.72 mmol ) を、0 ° で、MeOH ( 14 mL ) 中の [ 3 - ( 4 - クロロフェニル ) - 3 - フルオロ - シクロブチル ] アセタート ( 869 mg、3.58 mmol ) の溶液に加えた。混合物を 0 ° で 1 時間撹拌した。反応物を、AcOH ( 41 μL、0.72 mmol ) を用いて 0 ° でクエンチし、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を水 / i Pr OAc に注ぎ、i Pr OAc で抽出した ( 3 × )。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及びブラインで洗浄し、それらを MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ

10

20

30

40

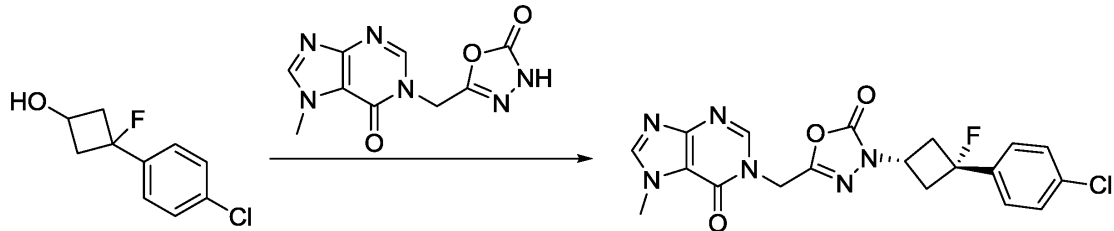
50

、0～60% iPrOAc / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製して、標題化合物 (664 mg、収率92%) を帯橙色の固体として得た。この化合物は、放置すると不安定になる傾向があるので、次の工程ですぐに用いた。

【0519】

工程4：3 - ((1s, 3s) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロシクロブチル) - 5 - ((7 - メチル - 6 - オキソ - 6, 7 - ジヒドロ - 1H - プリン - 1 - イル) メチル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 (3H) - オンの調製

【化298】



10

DIAD (659  $\mu$ L、3.32 mmol) を、THF (15 mL) 中の5 - [(7 - メチル - 6 - オキソ - プリン - 1 - イル) メチル] - 3H - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - オン (550 mg、2.22 mmol)、3 - (4 - クロロフェニル) - 3 - フルオロシクロブタノール (667 mg、3.32 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (872 mg、3.32 mmol) の溶液に0 で加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。粗混合物をシリカゲルに吸着させ、30～80% (3:1 iPrOAc / MeOH) / ヘプタンを用いるシリカゲルカラムで精製した。この化合物を、CO<sub>2</sub> 中のメタノール中の0.1% 水酸化アンモニウムでセルロース - 3 カラムを用いるキラルSFCで更に精製した。これが、標題化合物 (266 mg、収率28%) を白色の固体としてもたらした。LCMS [M + H<sup>+</sup>]: 431.1。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.34 (pd, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 4H)。

20

【0520】

実施例2：実施例化合物のIC<sub>50</sub> 決定

【0521】

ヒト及びラットのTRPA1チャネルへの化合物のIC<sub>50</sub> (有効濃度) をFLIPR Tetra装置を用いて決定した。TRPA1を発現するCHO細胞を384ウェルプレートに播き、37 で一晩インキュベートして、37 で1時間、続いて室温で15分間、BDカルシウム指示色素をロードした。アッセイ緩衝液は、0.02% BSAと共に20 mM HEPES (pHを7.4に再調整) を含有するハanks平衡塩溶液 (HBSS) であった。

30

【0522】

色素ロード及びプレート冷却の後、FLIPR Tetraを用いて化合物を細胞に添加した。次にプレートを化合物と共に室温で20分間インキュベートした後、アゴニストを添加した。このインキュベーションの後、約EC<sub>80</sub> 濃度のシンナムアルデヒド (ヒトTRPA1については75  $\mu$ M、ラットTRPA1については45  $\mu$ M) を添加してチャネルを活性化し、シンナムアルデヒド誘発性カルシウム流入の遮断を測定した。

40

【0523】

IC<sub>50</sub>の結果は、ヒル (Hill) 係数 (n) を1.5に固定したまま、標準ヒル関数にフィッティングさせた。ヒル係数を固定すると、一般にIC<sub>50</sub> 決定の変動性が減少する。結果を検証する前に、IC<sub>50</sub>の結果を個別に調べて、MIN及びMAXポイントが正しく設定されていることを確認した。

【0524】

本開示の化合物についてのIC<sub>50</sub> (hTRPA1 IC<sub>50</sub> (マイクロモル)) の結果を以下の表1に示すが、ここで、「hTRPA1」は、hTRPA1 CHO Ca<sup>2+</sup> MAX EVO (IC<sub>50</sub>) のことをいう。

50

【 0 5 2 5 】

【 表 1 】

表 1

実施例	構造	名称	hTRPA1
1		3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.095
2		3-(4-(ジフルオロメトキシ)フェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.211
3		3-(4-ブロモフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.044
4		5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-3-フェネチル-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	1.055
5		4-(2-(5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3(2H)-イル)エチル)ベンゾニトリル	1.172
6		3-(4-クロロフェネチル)-5-((5-メチル-4-オキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.013
7		3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.012
8		4-[2-[5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル]ベンゾニトリル	0.166
9		5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-3-(4-(トリフルオロメチル)フェネチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.582

10

20

30

40

実施例	構造	名称	hTRPA1
10		5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェネチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.086
11		3-(4-メトキシフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.278
12		5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-3-(2-(ナフタレン-2-イル)エチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.041
13		3-(4-クロロフェネチル)-5-((5,7-ジメチル-4-オキソイミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.265
14		(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.034
15		(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	3.831
16		3-(4-(シクロプロピルフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.356
17		3-(4-(ジメチルアミノ)フェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.164
18		3-(4-(ジフルオロメチル)フェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.509

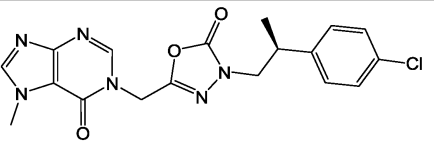
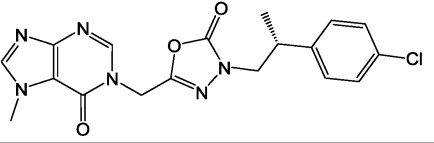
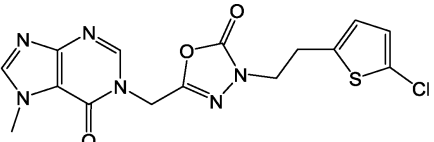
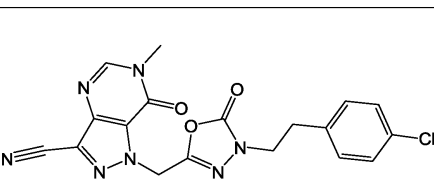
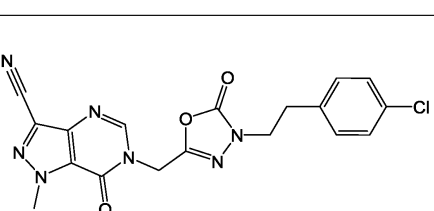
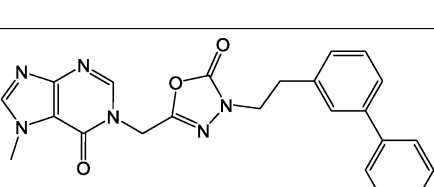
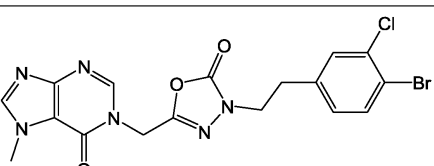
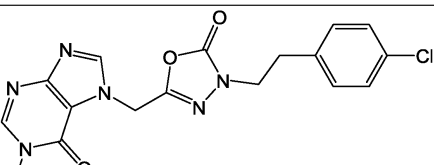
10

20

30

40

50

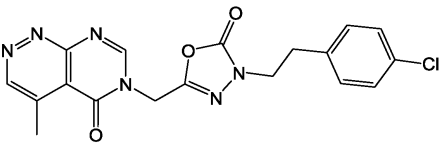
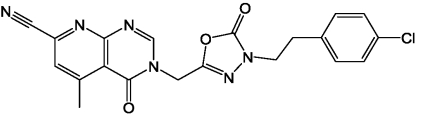
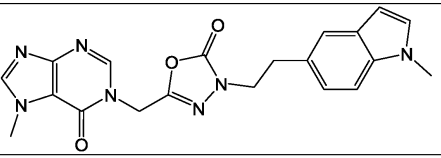
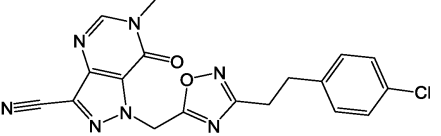
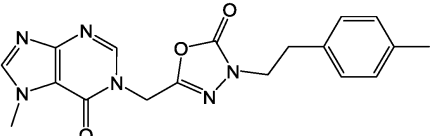
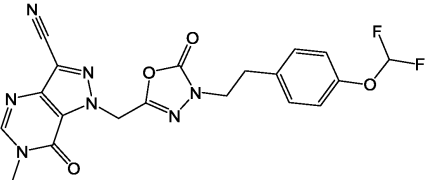
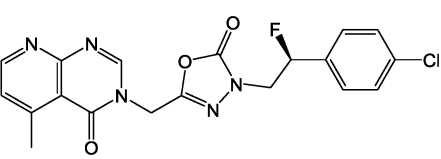
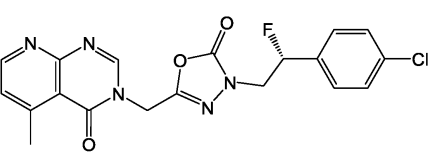
実施例	構造	名称	hTRPA1
19		(S)-3-(2-(4-クロロフェニル)ピロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.034
20		(R)-3-(2-(4-クロロフェニル)ピロピル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.812
21		3-(2-(5-chloro チオフェン-2-イル)エチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.286
22		1-([4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-6-メチル-7-オキソ-1H,6H,7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボニトリル	0.014
23		6-([4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-7-オキソ-1H,3aH,6H,7H,7aH-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-3-カルボニトリル	0.100
24		7-メチル-1-([5-オキソ-4-[2-(3-フェニルフェニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン	0.338
25		1-([4-[2-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)エチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-7-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン	0.132
26		7-([4-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-1-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン	0.737

10

20

30

40

実施例	構造	名称	hTRPA1
27		3-(4-クロロフェネチル)-5-((4-メチル-5-オキソピリダジノ [3, 4-d] ピリミジン-6(5H)-イル)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.049
28		3-((4-(4-クロロフェネチル)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-5-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-カルボニトリル	0.009
29		3-[2-(1-メチルインドール-5-イル)エチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0.087
30		1-[[3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]メチル]-6-メチル-7-オキソ-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-カルボニトリル	0.0266
31		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[2-(p-トリル)エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0.126
32		1-[(4-[2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル]-6-メチル-7-オキソ-1H, 6H, 7H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-3-カルボニトリル	0.036
33		5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0.180
34		5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[(2S)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0.005

10

20

30

40



実施例	構造	名称	hTRPA1
35		3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-[(3-メチル-4-オキソ-イミダゾ[4,5-d]ピリジン-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.096
36		7-[2-[5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]エチル]ナフタレン-2-カルボニトリル	0.120
37		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[(2S)-2-フルオロ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.332
38		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[(2S)-2-フルオロ-2-(2-ナフチル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.007
39		3-(4-クロロ-3-メチルフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.113
40		5-((8-クロロ-5-メチル-4-オキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3(4H)-イル)メチル)-3-(4-クロロフェネチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.018
41		3-(4-クロロ-2-フルオロフェネチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.492
42		3-(2-(6-クロロビフェニル-3-イル)エチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.098

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
43		3-(4-クロロフェネチル)-5-((5,7-ジメチル-4-オキソイミダゾ[1,5-f][1,2,4]トリアジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.018
44		(R)-3-(2-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.010
45		(S)-3-(2-(4-ブロモフェニル)-2-フルオロエチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6H-プリン-1(7H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	1.20
46		3-(4-クロロフェネチル)-5-((5-メチル-4-オキソピリミド[4,5-d]ピリミジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.107
47		3-(4-クロロフェネチル)-5-((3-メチル-5-オキソ-5H-チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-6-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.065
48		(R)-3-((6-クロロ-2,3-ジヒドロ-1Hインデン-1-イル)メチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1Hプリン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.196
49		(R)-3-((5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1Hインデン-1-イル)メチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1Hプリン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.061
50		3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.014

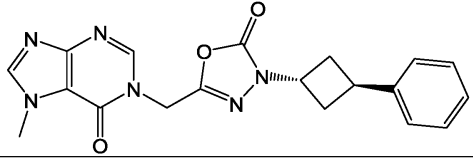
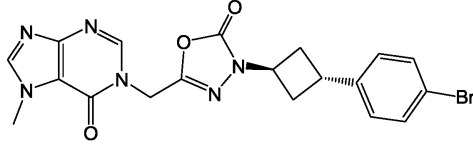
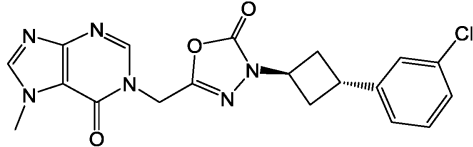
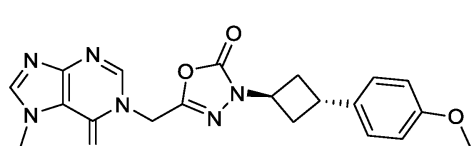
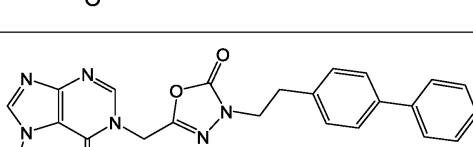
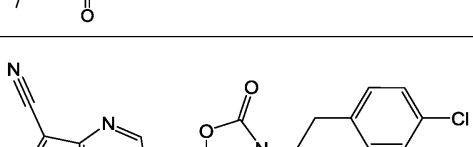
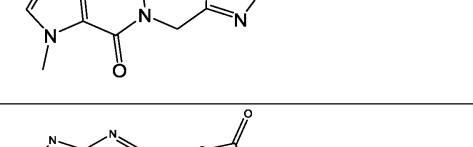
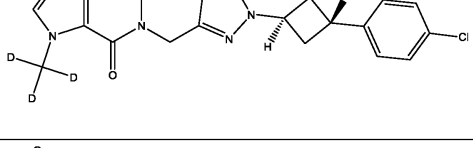
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
51		5-[ (7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル) メチル]-3-(3-フェニルシクロブチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.168
52		3-[3-(4-ブロモフェニル)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.020
53		3-[3-(3-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.044
54		3-(3-(4-メトキシフェニル)シクロブチル)-5-((7-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-1-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.105
55		5-[ (7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル) メチル]-3-[2-(4-フェニルフェニル)エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.251
56		3-((4-(4-クロロフェネチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-7-カルボニトリル	0.168
57		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[[6-オキソ-7-(トリジュウテリオメチル)プリン-1-イル]メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	----
58		2-[[4-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]-9-メチル-ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン	0.0403

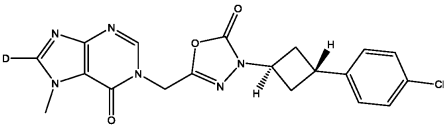
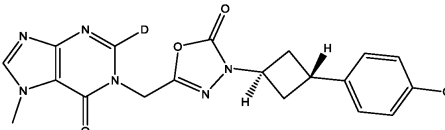
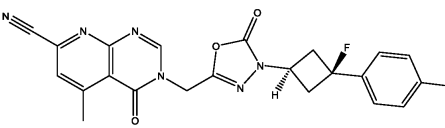
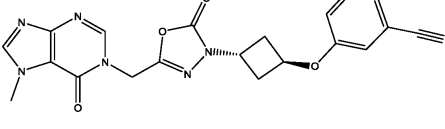
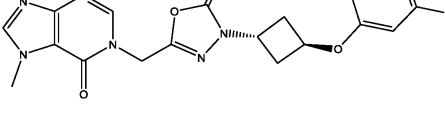
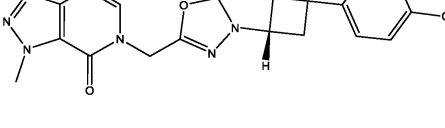
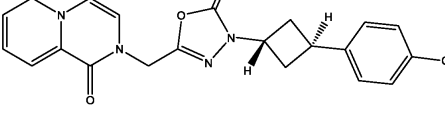
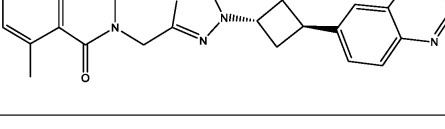
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
59		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(8-ジユウテリオ-7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0226
60		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(2-ジユウテリオ-7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0284
61		3-[[4-[3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]-5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル	0.0112
62		3-[3-[5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]シクロブトキシ]ベンゾニトリル	0.0455
63		<i>trans</i> -3-[3-(3-フルオロフェノキシ)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0115
64		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(1-メチル-7-オキソ-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-6-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0769
65		<i>trans</i> -2-[[4-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]ピリド[1,2-a]ピラジン-1,6-ジオン	0.0211
66		5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[3-(6-キノリル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0125

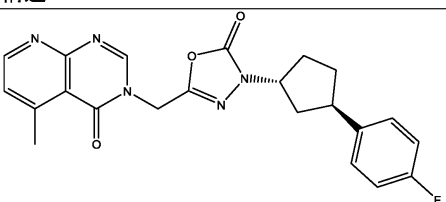
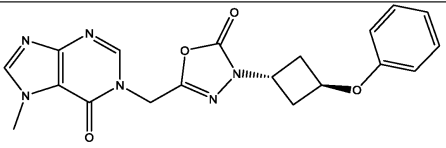
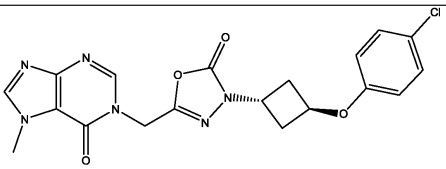
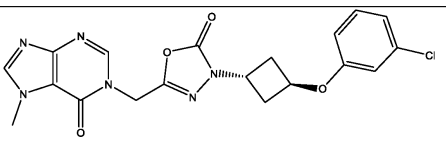
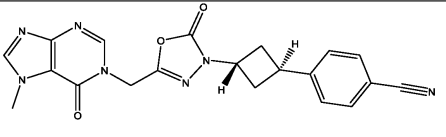
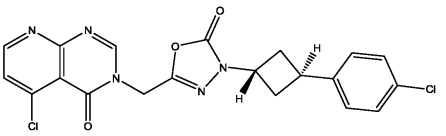
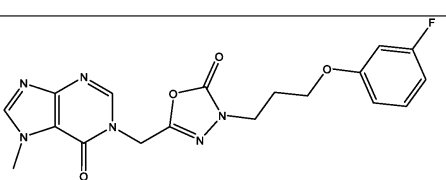
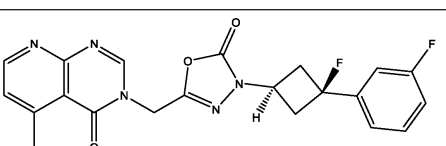
10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
67		5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(1R,3R)-3-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.00476
68		3-[3-(4-クロロフェノキシ)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0569
69		3-[3-(4-クロロフェノキシ)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.785
70		<i>trans</i> -3-[3-(3-クロロフェノキシ)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0177
71		4-[3-[5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-2-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-3-イル]シクロブチル]ベンゾニトリル	0.0597
73		5-[(5-クロロ-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.00588
74		3-[3-(3-フルオロフェノキシ)プロピル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0775
75		3-[3-(3-フルオロ-3-(3-フルオロフェニル)シクロブチル)-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0405

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
76		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(1R, 3R)-3-(3-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0. 0758
77		4-[1-フルオロ-3-[5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]シクロブチル]ベンゾニトリル	0. 0214
78		5-[(4-オキソピリド[2, 3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(1R, 3R)-3-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0. 0406
79		4-[3-[5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1, 3, 4-オキサジアゾール-3-イル]シクロブチル]ベンゾニトリル	0. 00258
80		5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フルオロ-エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0. 0119
81		5-[(4-オキソピリド[2, 3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フルオロ-エチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0. 05
82		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(1S, 3R, 4R)-3-(4-クロロフェニル)-4-フルオロ-シクロペンチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-オン	0. 0439

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
83		3-((4-(( <i>trans</i> )-3-(4-クロロフェニル)シクロブチル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)-5-メチルピリド[3,2-d]ピリミジン-4,6(3H,5H)-ジオン	0.0152
84		5-[(7-メチル-6-オキソプリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-(3-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.166
85		3-(3-(3-クロロフェノキシ)プロピル)-5-((5-メチル-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3(4H)-イル)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3H)-オン	0.00634
86		1-([4-[3-(3-クロロフェノキシ)プロピル]-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル)-7-メチル-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-6-オン	0.0226
87		5-メチル-3-[[5-オキソ-4-[rac-(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]ピリド[3,2-d]ピリミジン-4,6-ジオン	0.0438
88		3-[3-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-5-[(5-メチル-4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.00576
89		3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(3-メチル-4-オキソイミダゾ[4,5-d]ピリダジン-5-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0457
90		3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(5-オキソピリド[2,3-d]ピリダジン-6-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0799

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
91		5-[[4-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]-3-メチル-イソオキサゾロ[5,4-d]ピリミジン-4-オン	0.0362
92		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[(1R,3R)-3-(4-フルオロフェニル)シクロペンチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.00826
93		<i>trans</i> -3-[[4-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-オキソ-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル]メチル]-5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-カルボニトリル	0.00484
94		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)-3-フルオロ-シクロブチル]-5-[(4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0168
95		5-[(4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-(4-クロロフェニル)-2-フルオロ-エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0485
96		3-[3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.018
97		3-[3-フルオロ-3-(4-フルオロフェニル)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0802
98		<i>trans</i> -3-[3-(4-クロロフェニル)シクロブチル]-5-[(4-オキソピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0162

10

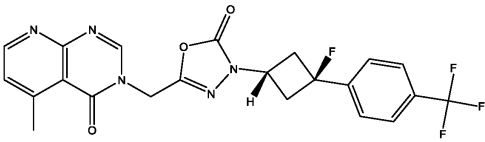
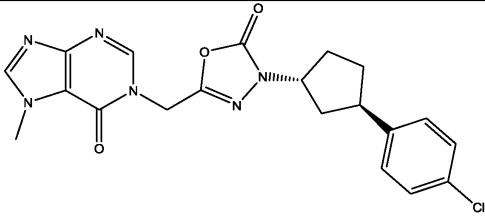
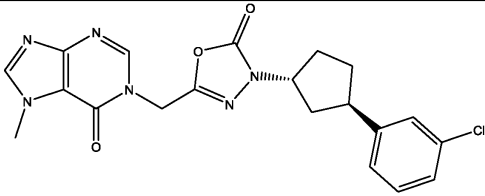
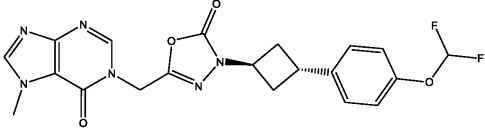
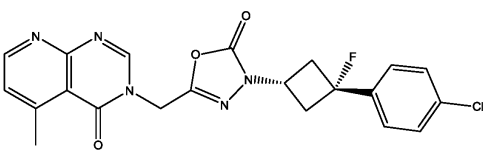
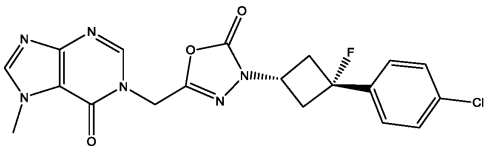
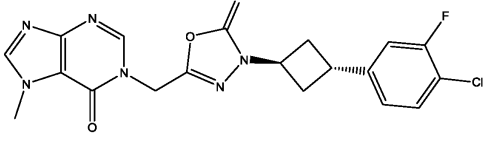
20

30

40

50



実施例	構造	名称	hTRPA1
99		3-[3-フルオロ-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロブチル]-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0573
100		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[(1R,3R)-3-(4-クロロフェニル)シクロペンチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.00959
101		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(1R,3R)-3-(3-クロロフェニル)シクロペンチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0361
103		3-[3-[(trans)-4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.026
104		3-[3-(4-クロロフェニル)-3-フルオロ-シクロブチル]-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0296
105		trans-3-[3-(4-クロロフェニル)-3-フルオロ-シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.064
106		3-[3-(4-クロロ-3-フルオロ-フェニル)シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0299

10

20

30

40

50

実施例	構造	名称	hTRPA1
107		3-[3-(4-クロロフェニル) シクロブチル]-5-[(5-メチル-4-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-3-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0063
108		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(1S,3S)-3-フェニルシクロペンチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.156
109		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-フルオロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]エチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0191
110		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[rac-(2R)-2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2-フルオロエチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0813
111		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.09
112		3-[3-(4-フルオロフェニル) シクロブチル]-5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0648
113		5-[(7-メチル-6-オキソ-プリン-1-イル)メチル]-3-[3-(2-ナフチル)シクロブチル]-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン	0.0178

## 【 0 5 2 6 】

## 実施例 3：薬物動態解析

## 【 0 5 2 7 】

本開示の幾つかの化合物について、特定の薬物動態特性を評価した。結果を以下の表 2 に示すが、ここで：「RLM-CL<sub>hep</sub>」は、mL/分/kgでのラット肝臓ミクロソームクリアランスを表し；「HLM-CL<sub>hep</sub>」は、mL/分/kgでのヒト肝臓ミクロソームクリアランスを表し；そして「ラットIV PK」は、1 mg/kgのラットIV用量についての、mL/分/kgでの肝臓クリアランスを表す。表 1 に報告されている hTRPA1 の IC<sub>50</sub> データは、以下の表 2 に繰り返されている。本開示の化合物は、hTRPA1 IC<sub>50</sub> に

よって測定されるような高い効力と、RLM-CL<sub>hep</sub>、HLM-CL<sub>hep</sub>及びRat IV PKによって測定されるような高い安定性との予想外の組合せを提供することが発見された。

#### 【0528】

ヒト肝臓ミクロソームクリアランス (mL/分/kg) 及びラット肝臓ミクロソームクリアランス (mL/分/kg) は、Ackley et al, "Metabolic Stability Assessed by Liver Mitochondria and Hepatocytes", in "Optimization in Drug Discovery" in the "Methods in Pharmacology and Toxicology" series (ISSN 1557-2153), pp. 151-162 (Yan, Ed., Print ISBN 978-1-58829-332-9, Springer (2004)により記載された方法によって、更には、Cerep、Cyprotex、Bd Bioscienceなどによる市販のアッセイキットを用いることによって測定してもよい。以下の表2に報告されている結果についてのRLM-CL<sub>hep</sub>及びHLM-CL<sub>hep</sub>ミクロソーム安定性反応は、0.5 mg/mLタンパク質、1 mM NADPH及び最終化合物濃度1 µMを含む100 mM KPi中で行われた。反応液を37℃で0、20、40及び60分間インキュベートし、そして各割り当て時点で反応混合物のアリコートをし、内部標準を含む氷冷アセトニトリルに添加した。続いて試料を3000 × gで10分間遠心し、上清を水に希釈して、次にLC-MS/MS分析を行った。

10

#### 【0529】

##### 【表2】

表2

20

化合物	hTRPA1 IC <sub>50</sub>	RLM-CL <sub>hep</sub>	HLM-CL <sub>hep</sub>	Rat IV PK
実施例化合物1	0.095 µM	34 mL/min/kg	11 mL/min/kg	48 mL/min/kg
実施例化合物14	0.034 µM	28 mL/min/kg	6 mL/min/kg	17 mL/min/kg
実施例化合物50	0.014 µM	12 mL/min/kg	5 mL/min/kg	10 mL/min/kg

#### 【0530】

実施例4：実施例化合物のプロトンNMR及びLCMS同定

30

#### 【0531】

表1の化合物についてのプロトンNMR及びLCMS M+1データを以下の表3に示す。プロトンNMR及びLCMS M+1は、本明細書中の他の場所に記載の方法により行った。

#### 【0532】

40

50

【表 3】

表 3

実施例	$^1\text{H}$ NMR (ppm)	M+H
1	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).	387
2	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.44 - 6.90 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H).	419
3	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.22 - 7.10 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).	431
4	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.29 - 7.13 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).	353
5	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).	378
6	$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.93 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H).	398
7	$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.15 (m, 4H), 5.19 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.82 (s, 3H).	398
8	$^1\text{H}$ NMR $\delta$ 8.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 5.05 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.95 - 2.90 (m, 3H).	389
9	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).	421
10	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.95 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H).	437
11	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H).	383
12	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO) $\delta$ 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.0$ , 3.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 7.0$ , 4.4 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.4$ , 1.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H).	403
13	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.11 (s, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 4H), 5.04 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.47 (s, 2H).	401
14	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 8.86-5.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 4H).	405

10

20

30

40

50

実施例	<sup>1</sup> H NMR (ppm)	M+H
15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> CN) δ 8.09 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 8.86-5.72 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 4H).	405
16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.85 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 0.93 - 0.86 (m, 2H), 0.61 - 0.59 (m, 2H).	393
17	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.61 - 6.53 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 8H).	396
18	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.13 - 6.99 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.98 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H).	403
19	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 3.13 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	401
20	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 4H), 5.17 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.12 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	401
21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.74 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.62 (dt, <i>J</i> = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.94 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	393
22	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.47 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 5.91 (s, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.94 - 2.90 (m, 3H).	412
23	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.30 (s, 3H), 3.88 - 3.85 (m, 2H), 2.93 - 2.90 (m, 2H).	412
24	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.54 - 7.29 (m, 6H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 5H), 3.01 - 2.98 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	429
25	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.90 - 3.87 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.93 - 2.89 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H).	466
26	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.36 - 8.33 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 5.65 (s, 2H), 3.86 - 3.82 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.89 - 2.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H).	387
27	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 3H).	399
28	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H).	423
29	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 3H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.29 (dd, <i>J</i> = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.87 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.98 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	406

10

20

30

40

50

実施例	<sup>1</sup> H NMR (ppm)	M+H
	2H).	
30	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.48 (s, 1H), 7.37 - 7.16 (m, 4H), 6.29 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.04 - 2.88 (m, 4H).	396
31	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.05 (s, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.87 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).	367
32	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.05 (s, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 4H), 6.70 - 6.33 (t, <i>J</i> = 72.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 3.95 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.04 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H).	444
33	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.92- 5.76 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.27 - 3.96 (m, 2H), 2.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H).	416
34	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 5.92- 5.76 (dd, <i>J</i> = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.27 - 3.96 (m, 2H), 2.81 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 3H).	416
35	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.51 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H).	387
36	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.46 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.03 - 3.88 (m, 5H), 3.12 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H).	428
37	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 4H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	421
38	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 4H), 7.62 - 7.51 (m, 3H), 5.97 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.99 (s, 3H).	421
39	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.07 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.95- 3.90 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).	401
40	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 7.14 - 7.11 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.05 - 3.00 (m, 2H), 2.82 (s, 3H)	432
41	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.05 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 4.13 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz 3H), 3.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H).	405
42	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.03 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 6H), 7.17 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.98 - 3.93 (m, 2H), 3.06 - 3.01 (m, 2H).	463
43	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.69 (s, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.89 - 3.84(m, 2H), 2.93 - 2.89 (m, 2H), 2.81 (s, 3H).	423

10

20

30

40

50

実施例	<sup>1</sup> H NMR (ppm)	M+H
44	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.23 - 4.11 (m, 4H), 3.97 - 3.81 (m, 1H).	449
45	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 2H), 7.27-7.26 (m, 2H), 5.81 - 5.61 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.26 - 4.11 (m, 4H), 3.97-3.81 (m, 1H).	449
46	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9.22 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.20 (s, 2H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 5H).	339
47	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.92 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 6.53-6.52 (m, 1H), 3.96 - 3.87 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.85 (s, 3H).	405
48	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 3H), 5.23 (s, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 3.91 (dd, <i>J</i> = 14.2, 6.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.17 (dtd, <i>J</i> = 12.9, 8.4, 6.4 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 1H).	413
49	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 14.2, 6.7 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 1H).	413
50	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.65 (ddt, <i>J</i> = 8.4, 6.5, 1.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (ddt, <i>J</i> = 11.3, 8.5, 5.0 Hz, 1H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 2H).	413.1
51	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 2H).	379.1
52	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H).	457
53	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.72 - 4.60 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.72 - 3.59 (m, 1H), 2.85 - 2.72 (m, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 2H).	413.1
54	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.95 - 6.84 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H).	409.1
55	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.35 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H).	429.1

10

20

30

40

50

実施例	<sup>1</sup> H NMR (ppm)	M+H
57	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H)	416
59	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.38 (s, 1H), 7.38 (s, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.53 - 3.25 (m, 2H), 2.23 - 2.46 (m, 2H)	414.1
60	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.84 (s, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.94 - 2.86 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 2H)	413
63	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ): δ 8.38 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 6.78 - 6.68 (m, 3H), 5.27 (s, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.55 (m, 2H)	413.1
64	414.0. <sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.52 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (s, 4H), 5.31 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 2H)	414.0
65	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7.86 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 3.68 - 3.66 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 2H), 2.61 - 2.50 (m, 2H)	425.1
70	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.36 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.00 (ddd, <i>J</i> = 8.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (t, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.81 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.90 (tt, <i>J</i> = 7.0, 3.6 Hz, 1H), 4.69 (tt, <i>J</i> = 8.5, 6.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.85 - 2.74 (m, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H)	429.1
83	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.41 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H)	440.0
85	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.77 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.25 (m, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 2H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.02 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (m, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 2H)	427
86	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.34 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.27 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (m, 2H), 6.86 - 6.84 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.80 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.08 - 2.01 (m, 2H)	416
92	<sup>1</sup> H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.65 - 4.58 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 1H)	411.1
93	<sup>1</sup> H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 4H), 5.25 (s, 2H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 2H)	449.1

10

20

30

40

50



実施例	$^1\text{H}$ NMR (ppm)	M+H
94	$^1\text{H}$ NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.02 - 9.01 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 - 8.57 (m, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 3H), 7.52 - 7.51 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 1H), 3.08 - 2.94 (m, 4H)	428
98	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.01 (dd, $J = 4.7, 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.59 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 7.9, 4.6$ Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 5.28 (s, 2H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 3.63 (dddd, $J = 10.0, 8.7, 5.9, 4.8$ Hz, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.58 - 2.43 (m, 2H)	410.1
100	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H)	427.0
103	$^1\text{H}$ NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.19 (t, $J = 74.3$ Hz, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.68-4.59 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68-3.59 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H)	445.0
105	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.34 (pd, $J = 8.2, 3.7$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 4H)	431.1

10

20

## 【 0 5 3 3 】

この説明では、最良の態様を含む本発明を開示するために、また任意のデバイス又はシステムを製造及び使用すること、並びに任意の組み込まれた方法を実行することを含めて、当業者が本発明を実施することを可能にするために実施例を使用する。本発明の特許性のある範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者が思い付く他の例を含み得る。このような他の例は、それらが特許請求の範囲の文字どおりの記載と異なる構造要素を有する場合、又はそれらが特許請求の範囲の文字どおりの記載とは非実質的な差を有する等価の構造要素を含む場合、特許請求の範囲内にいることが意図される。

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

A 6 1 P 27/16 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 13/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/14 (2006.01)  
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 473/30 (2006.01)  
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 513/04 (2006.01)  
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/522(2006.01)  
 A 6 1 K 31/519(2006.01)  
 A 6 1 K 31/53 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/5025(2006.01)

A 6 1 P 27/16  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 13/02  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 11/14  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 1/04  
 C 0 7 D 473/30  
 C 0 7 D 471/04 1 1 8 Z  
 C 0 7 D 487/04 1 4 4  
 C 0 7 D 487/04 1 4 2  
 C 0 7 D 487/04 1 4 7  
 C 0 7 D 513/04 3 5 5  
 C 0 7 D 487/04 1 4 0  
 C 0 7 D 471/04 1 1 7 A  
 C 0 7 D 487/04 1 4 6  
 C 0 7 D 498/04 1 0 5  
 A 6 1 K 31/522  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/53  
 A 6 1 K 31/5025  
 C 0 7 D 487/04 1 4 8  
 C 0 7 D 471/04 1 1 9

## C S P

## (33)優先権主張国・地域又は機関

## 中国(CN)

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド

## (72)発明者 クライドランド, アンドリュウ

イギリス国、エセックス シーエム 1 9 5 ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイア・グリーン 8 / 9

## (72)発明者 ドゥリー, マルタン

カナダ国、ケベック エイチ 4 エス 1 ゼット 9、モントリオール、リュ・フレデリック - バンタン 7 1 7 1、シーノオー・パラザ・ファーマ・インコーポレーテッド

## (72)発明者 フウ, バイファ

中華人民共和国、 베이ジン 1 0 0 1 7 6、タイホ・ロード 6、ピーディーエイ

## (72)発明者 ラルーシュ - ゴーチエ, ロバン

カナダ国、ケベック エイチ 4 エス 2 イー 1、モントリオール、アヴニユ・マリー - キュリー 2 5 2 5、シーノオー・パラザ・ファーマ・インコーポレーテッド

## (72)発明者 ルウ, アイジュン

中華人民共和国、 베이ジン 1 0 0 1 7 6、タイホ・ロード 6、ピーディーエイ

## (72)発明者 ショア, ダニエル

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド

## (72)発明者 ヴィルミュール, エリシア

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド

## (72)発明者 ヴォルグラフ, マシュー

アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 0 8 0、サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエー・ウェイ 1、シーノオー・ジェネンテック・インコーポレーテッド

## (72)発明者 ワード, スチュアート

イギリス国、エセックス シーエム 1 9 5 ティーアール、ハーロウ、フレックス・メドウ、スパイ

ア・グリーン 8 / 9

審査官 東 裕子

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 1 / 1 1 4 1 8 4 ( W O , A 1 )

国際公開第 2 0 1 7 / 0 6 0 4 8 8 ( W O , A 1 )

特表 2 0 1 0 - 5 2 2 7 2 3 ( J P , A )

SCHENKEL, Laurie B. , J.Med.Chem. , 2016年 , 59 , 2794-2809

MONGE, A. , J. Heterocyclic Chem. , 1984年 , 21(2) , 397 - 400

PATEL, Syham Sunder , Org.Biomol.Chem. , 2016年 , 14(24) , 5683 - 5689 , <http://dx.doi.org/10.1039/C5OB02667A>

MUSSER, John H. , J.Med.Chem. , 1984年 , 27 , 121-125

SUGIMOTO, Osamu , Chem.Commun. , 2014年 , 50(55) , 7314 - 7317 , <http://dx.doi.org/10.1039/C4CC01971G>PubChem CID: 3437423 , Database PubChem [ONLINE] , 2005年09月08日 , <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3437423> , 7-[[4-[(2-METHOXYPHENYL)METHYL]-5-OXO-1,3,4-OXADIAZOL-2-YL]METHYL]-1,3-DIMETHYLPURINE-2,6-DIONE

CAS Registry No.1381342-13-7 , File REGISTRY [online], STN International , Entered STN , 2012年07月04日 , 3-(2-Pyridinylmethyl)-5-(5-quinoliny)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

CAS Registry No. 887037-04-9 , File REGISTRY [online], STN International , Entered STN , 2006年06月07日 , 3-[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]-5-(5-quinoliny)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

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