

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5602230号
(P5602230)

(45) 発行日 平成26年10月8日(2014.10.8)

(24) 登録日 平成26年8月29日(2014.8.29)

(51) Int.Cl.

C07D 413/10	(2006.01)	F 1	C07D 413/10
C07D 413/14	(2006.01)		C07D 413/14 C S P
A61P 37/02	(2006.01)		A61P 37/02
A61P 29/00	(2006.01)		A61P 29/00
A61K 31/454	(2006.01)		A61K 31/454

請求項の数 13 (全 156 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-523967 (P2012-523967)
 (86) (22) 出願日 平成22年8月6日(2010.8.6)
 (65) 公表番号 特表2013-501729 (P2013-501729A)
 (43) 公表日 平成25年1月17日(2013.1.17)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2010/044627
 (87) 國際公開番号 WO2011/017578
 (87) 國際公開日 平成23年2月10日(2011.2.10)
 審査請求日 平成25年6月19日(2013.6.19)
 (31) 優先権主張番号 61/232,054
 (32) 優先日 平成21年8月7日(2009.8.7)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

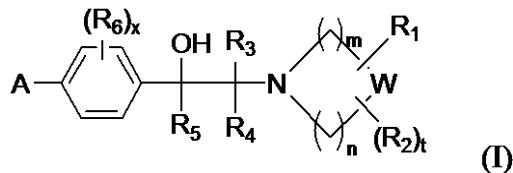
(54) 【発明の名称】スフィンゴシンー1-リン酸受容体アゴニスト

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化1】



10

[式中、

mは、1または2であり；

nは、1または2であり；

ここで、(m+n)が2または3である場合、WはCH₂であるか；または、(m+n)が4である場合、WはCH₂、O、またはNHであり；R₁は、-(CR_dR_d)_aOH、-(CR_dR_d)_aCOOH、-(CR_dR_d)_aC(O)NR_cR_c、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(アリール)、または-(CR_dR_d)_aテトラゾリルであり；各R₂は、独立して、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコキシ、および/または-NR_cR_cであり；R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいはR₃およびR₄は

20

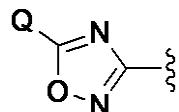
、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、0もしくはNから選択される0もしくは1個のヘテロ原子を含む3-~6-員環を形成し；

R_5 は、Hまたは C_{1-4} アルキルであり；

各 R_6 は、独立して、 C_{1-3} アルキル、ハロ、 C_{1-3} ハロアルキル、-CN、-OH、 C_{1-3} アルコキシ、および/または C_{1-3} ハロアルコキシであり；

Aは、式：

【化2】



10

であり；

Q は、N、O、および/もしくはSから独立して選択される、1~3個のヘテロ原子を有する、5-員單環式ヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は R_a および0もしくは1つの R_b で置換されているが、ただし、 Q は2-フランイル、4-チアゾリル、4-オキサゾリル、または1,2,3-トリアゾリルではなく；

R_a は、 C_{2-6} アルキル、 C_{2-4} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、あるいは、フェニル、ベンジル、またはN、O、および/もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5-~6-員單環式ヘテロアリール基から選択される環式基（ここで、該環式基は、ハロ、-CN、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、および/もしくは C_{1-2} ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている）であり；

R_b は、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} ハロアルキルであるが、ただし、 R_a がアルキルである場合、 R_b は C_{1-3} ハロアルキルであり；

各 R_c は、独立して、Hおよび/または C_{1-4} アルキルであり；

各 R_d は、独立して、H、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、および/または C_{1-4} アルコキシであり；

a は、0、1、2、または3であり；

t は、0、1、2、3、または4であり；そして、

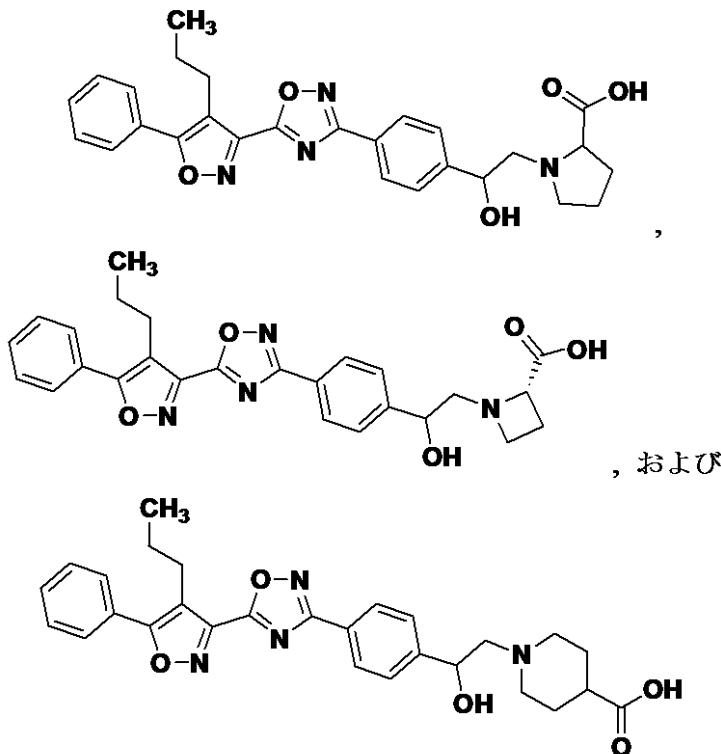
x は、0、1、または2であるが；

ただし、以下の化合物：

20

30

【化 3】



は除く]

の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項2】

R_3 および R_4 が、独立して、H および/ または C_{1-4} アルキルであり；
 R_a が、 C_{2-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、 C_{4-6} シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、あるいは、フェニル、ベンジル、またはN、O、および/ もしくはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員单環式ヘテロアリール基から選択される環式基（ここで、該環式基は、ハロ、-CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、-CF₃、および/ もしくは-OCF₃ から独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている）であり；

R_b が、 C_{1-3} アルキルまたは $-CF_3$ であるが、ただし、 R_a が C_{2-4} アルキルである場合、 R_b は $-CF_3$ であり；そして、

各 R_d が、独立して、H、-OH、および/または-CH₃である、

請求項 1 に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

R_1 が、 $-(CR_dR_d)_aOH$ 、 $-(CR_dR_d)_aCOOH$ 、または $-C(O)NR_cR_c$ であり；

各R₂が、独立して、F、Cl、-OH、および/またはC₁₋₄アルキルであり；

各R₆が、独立して、C₁₋₂アルキル、F、Cl、C₁₋₂ハロアルキル、-CN、-OH、C₁₋₂アルコキシ、および/またはC₁₋₂ハロアルコキシであり；

R_a が、 C_{2-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラニル、あるいは、フェニル、ベンジル、またはN、O、および/もしくはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール基から選択される環式基（ここで、該環式基は、ハロ、-CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、-CF₃および/もしくは-OCF₃から独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている）であり；各 R_d が、独立して、H、-OH、 C_{1-2} アルキル、 C_{1-3} フルオロアルキル、および/または C_{1-2} アルコキシであり；そして、

t が、0、1、2、または3である、

請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

10

20

30

40

50

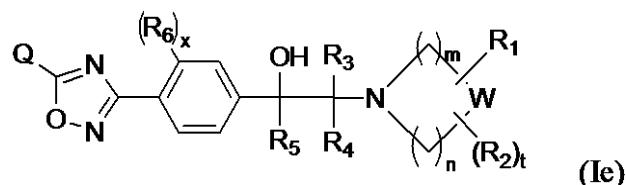
【請求項4】

Qが、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、5-チアゾリル、イミダゾリル、またはイソチアゾリルから選択されるヘテロアリール基であり、ここで該ヘテロアリール基はR_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されている、請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項5】

式(Ie):

【化4】



[式中、

R₁は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-C(O)N(エチル)₂であり；R₂は、F、-OH、または-CH₃であり；

R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/または-CH₃であり；

R₅は、Hまたは-CH₃であり；

R₆は、-CF₃であり；

Qは、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、5-チアゾリル、イミダゾリル、またはイソチアゾリルから選択されるヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基はR_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されており；

R_aは、C₃₋₄アルキル、-CH₂CF₃、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基であり、ここで、該環式基は、F、Cl、Br、C₁₋₃アルキル、-CF₃、および/もしくは-OCH₃から独立して選択される0~2個の置換基で置換されており；

R_bは、C₁₋₃アルキルまたは-CF₃であるが、ただし、R_aがC₃₋₄アルキルである場合、R_bは-CF₃であり；

aは、0、1、または2であり；

tは、0または1であり；そして、

xは、0または1である】

で示される請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項6】

R₁が、-(CH₂)_aOH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-C(O)N(エチル)₂であり；

R₂が、F、-OH、または-CH₃であり；

R₃が、Hであり；

R₄が、Hであり；

R₅が、Hまたは-CH₃であり；

R₆が、-CF₃であり；そして、

tが、0または1である、

請求項5に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項7】

式(If):

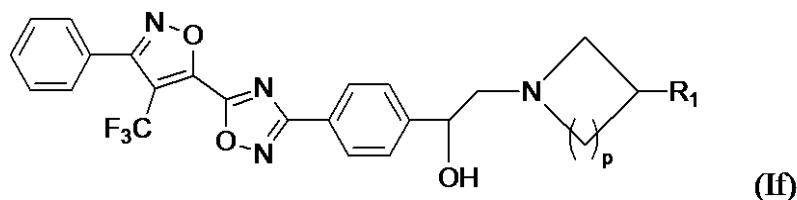
10

20

30

40

【化5】



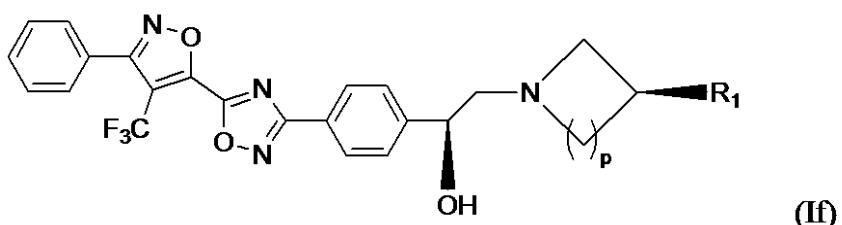
(式中、
 R_1 は、 $-(CH_2)_aCOOH$ であり；そして、
 p は、1、2、または3である)

で示される請求項1に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項8】

式(If):

【化6】



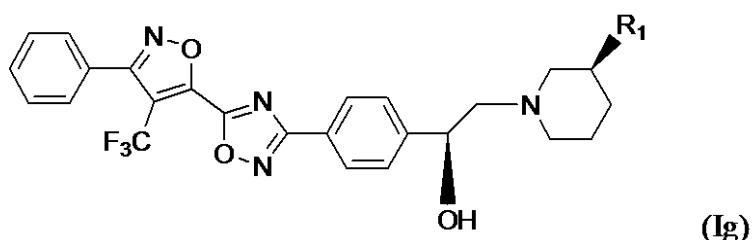
(式中、
 R_1 は、 $-(CH_2)_aCOOH$ であり；そして、
 p は、1、2、または3である)

で示される請求項7に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項9】

式(If):

【化7】



(式中、
 R_1 は、 $-(CH_2)_aCOOH$ であり；そして、
 a は、0、1、または2である)

で示される請求項8に記載の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩。

【請求項10】

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸 (1); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸 (2); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (3); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エ

10

20

30

40

50

) -2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (99); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (100); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (101); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-m-トリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (102); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (103); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (104); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (105); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-シクロヘキシル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (106); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (107); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA (108); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA (109); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (110); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-シクロヘキシル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (111); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (112); 2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(5-(2-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (113); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (114); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (115); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (116); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (117); または、2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (118)

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその立体異性体または医薬的に許容されるその塩、ならびに医薬的に許容される担体を含有する、自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の処置のための医薬組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその立体異性体または医薬的に許容されるその塩の使用。

【請求項 1 3】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその立体異性体または医薬的に許容されるその塩、ならびに副腎皮質ステロイド薬もしくはグルココルチコイド；PDE4阻害薬；サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAID)、p38キナーゼの阻害薬、4-置換イミダゾ[1,2-A]キノキサリン；細胞表面分子もしくはそのリガンドを対象とする抗体もしくは融合タンパク質；ヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体、またはヒトサイトカインもしくは増殖因子の融合タンパク質もしくは可溶性受容体；インテグリン受容体アンタゴニスト；高分子剤；スルファサラジン、メサラミン、ヒドロキシクロロキシ、非-ステロイド系抗炎症薬(NSAID)；抗ウイルス薬；抗増殖薬；細胞傷害性薬剤；核移行阻害剤；金含有製剤；ペニシラミン、またはラバマイシン、あるいはそれらの誘導体から選択される少なくとも 1 つの他の治療薬を組み合わせて含む、自己免疫疾患または慢性炎症性疾患の処置のための剤であって、該他の治療薬は、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその立体異性体または医薬的に許容されるその塩より前、同時、もしくは後に投与されることを特徴とする、該剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、概して、S1P₁アゴニストとして有用なヘテロ環化合物に関する。本願は、ヘテロ環化合物、そのような化合物を含有する組成物、およびそれらの使用方法を提供する。本発明はさらに、S1P₁アゴニズムに関連する症状（例えば自己免疫疾患および血管疾患）の処置に有用である、少なくとも 1 つの本発明の化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)は、血小板凝集、細胞増殖、細胞形態 (cell morphology)、腫瘍細胞浸潤、内皮細胞および白血球走化性、内皮細胞 *in vitro* 血管新生、およびリンパ球トラフィッキングをもたらすものを含む、多くの細胞性効果を誘導することが示されている。従って、S1P受容体は、様々な治療的適用（例えば腫瘍増殖阻害、血管疾患、および自己免疫疾患）に対する良好な標的である。S1Pは、部分的に、S1P₁もしくはS1P₁、S1P₂もしくはS1P₂、S1P₃もしくはS1P₃、S1P₄もしくはS1P₄、およびS1P₅もしくはS1P₅（当初は各々、EDG-1、EDG-5、EDG-3、EDG-6、およびEDG-8と称された）を命名された一連のGタンパク質結合受容体を介して、細胞にシグナルを送る。

【0003】

S1Pは、血管系および免疫系の主要な制御因子でもあるため、人体全体において重要である。血管系において、S1Pは、血管新生、血管安定性および血管透過性を制御する。免疫系において、S1Pは、T-およびB-細胞のトラフィッキングの主要な制御因子として認識されている。S1Pとその受容体S1P₁との相互作用は、リンパ器官（例えば胸腺およびリンパ節）からリンパ管への免疫細胞の放出に必要である。従って、S1P受容体の調節が免疫調節に重要であることが示されており、S1P受容体調節因子は新規の免疫抑制剤である。

【0004】

S1P₁受容体は多くの組織で発現している。それはリンパ球で発現している主なファミリーメンバーであり、リンパ球トラフィッキングにおいて重要な役割を果たす。S1P₁受容体の下方制御により、様々な組織へのリンパ球の遊走およびホーミングが乱される。このことによってリンパ器官におけるリンパ球の隔離 (sequestration) がもたらされ、それにより患部組織へ遊走できる循環リンパ球の数が減少される。従って、自己免疫性および異常な炎症プロセスに関連する標的部位へのリンパ球の遊走を抑制するS1P₁受容体薬 (rece

10

20

30

40

50

ptor agent) の開発が、多くの自己免疫性および炎症性の疾患状態に有効であり得る。

5つのS1P受容体のうち、S1P₁は、広く分布しており、内皮細胞上に非常に豊富であり、そこでS1P₃と協調して働いて、細胞の遊走、分化、およびバリア機能を制御する。非選択的S1P受容体調節によるリンパ球再循環の阻害によって、移植片拒絶を防止する臨床的な免疫抑制がもたらされるが、そのような調節により一過性徐脈も引き起こされる。研究により、S1P₁活性が循環リンパ球の喪失と有意に相関していることが示されている。対照的に、S1P₃受容体アゴニズムは有効性に必要とされない。代わりに、S1P₃活性は、非選択的S1P受容体アゴニストの観察される急性毒性(望ましくない心血管系への影響(例えば徐脈および高血圧)をもたらす)において重要な役割を果たす。(例えば、Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3501 (2004); Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839 (2004); Anliker et al., J. Biol. Chem., 279:20555 (2004); Mandala et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 309:758 (2004)を参照。)

【 0 0 0 5 】

S1P₁アゴニストの例がFTY720である。この免疫抑制性化合物FTY720(JPI 1080026-A)は、動物およびヒトにおいて循環リンパ球を減少させ、臓器拒絶反応および免疫不全の動物モデルにおいて疾患調節活性を有することが示されている。ヒトにおけるFTY720の使用は、ヒト腎臓移植における臓器拒絶反応の比率を低下させ、再発寛解型多発性硬化症における寛解率を増大させるのに有効である(Brinkman et al., J. Biol. Chem., 277:21453 (2002); Mandala et al., Science, 296:346 (2002); Fujino et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 305:45658 (2003); Brinkman et al., Am. J. Transplant., 4:1019 (2004); Webb et al., J. Neuroimmunol., 153:108 (2004); Morris et al., Eur. J. Immunol., 35:3570 (2005); Chiba, Pharmacology & Therapeutics, 108:308 (2005); Kahan et al., Transplantation, 76:1079 (2003); および Kappos et al., N. Engl. J. Med., 335:1124 (2006)参照)。その発見後、FTY720はプロドラッグであり、それはin vivoでスフィンゴシンキナーゼによりリン酸化されて、S1P₁、S1P₃、S1P₄、およびS1P₅受容体でアゴニスト活性を有する、さらに生物学的に活性な物質になることが確立されている。動物およびヒトにおけるFTY720の薬理効果に大きく関与するのは、S1P受容体ファミリー上のこの作用である。

【 0 0 0 6 】

臨床研究によって、FTY720を用いた治療は、治療の最初の24時間において徐脈を引き起こすことが示されている(Kappos et al., N. Engl. J. Med., 335:1124 (2006))。観察される徐脈は、S1P₃受容体でのアゴニズムに起因すると一般的に考えられている。この結論は、多くの細胞ベースの実験および動物実験に基づいている。これらには、野生型マウスと違ってFTY720投与後に徐脈を示さないS1P₃ノックアウト動物の使用、およびS1P₁選択的化合物の使用が挙げられる。(Hale et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14:3501 (2004); Sanna et al., J. Biol. Chem., 279:13839 (2004); および Koyrakh et al., Am. J. Transplant., 5:529 (2005))。

以下の出願には、S1P₁アゴニストとしての化合物が記載されている: WO 03/061567 (U.S. Patent Publication No. 2005/0070506), WO 03/062248 (U.S. Patent No. 7,351,725), WO 03/062252 (U.S. Patent No. 7,479,504), WO 03/073986 (U.S. Patent No. 7,309,721), WO 03/105771, WO 05/058848, WO 05/000833, WO 05/082089 (U.S. Patent Publication No. 2007/0203100), WO 06/047195, WO 06/100633, WO 06/115188, WO 06/131336, WO 2007/024922, WO 07/109330, WO 07/116866, WO 08/023783 (U.S. Patent Publication No. 2008/0200535), WO 08/029370, WO 08/114157, WO 08/074820, WO 09/043889, WO 09/057079, および Patent No. 6,069,143。また、Hale et al., J. Med. Chem., 47:6662 (2004)も参照。

【 0 0 0 7 】

S1P₁アゴニストとして有用であり、なおかつS1P₃を上回る選択性を有する化合物が、依然として必要とされている。

【先行技術文献】

10

20

30

40

50

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】WO 03/061567(米国特許出願第2005/0070506号)

【特許文献2】WO 03/062248(米国特許第7,351,725号)

【特許文献3】WO 03/062252(米国特許出願第2005/0033055号)

【特許文献4】WO 03/073986(米国特許第7,309,721号)

【特許文献5】WO 03/105771

【特許文献6】WO 05/058848

【特許文献7】WO 06/047195

【特許文献8】WO 06/100633

10

【特許文献9】WO 06/115188

【特許文献10】WO 06/131336

【特許文献11】WO 2007/024922

【特許文献12】WO 07/116866

【特許文献13】WO 08/023783(米国特許出願第2008/0200535号)

【特許文献14】WO 08/074820

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Hale et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3501 (2004)

20

【非特許文献2】Sanna et al., *J. Biol. Chem.*, 279:13839 (2004)【非特許文献3】Anliker et al., *J. Biol. Chem.*, 279:20555 (2004)【非特許文献4】Mandala et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 309:758 (2004)【非特許文献5】Brinkman et al., *J. Biol. Chem.*, 277:21453 (2002)【非特許文献6】Mandala et al., *Science*, 296:346 (2002)【非特許文献7】Fujino et al., *J. Pharmacol. and Exp. Ther.*, 305:45658 (2003)【非特許文献8】Brinkman et al., *Am. J. Transplant.*, 4:1019 (2004)【非特許文献9】Webb et al., *J. Neuroimmunol.*, 153:108 (2004)【非特許文献10】Morris et al., *Eur. J. Immunol.*, 35:3570 (2005)【非特許文献11】Chiba, *Pharmacology & Therapeutics*, 108:308 (2005)

30

【非特許文献12】Kahan et al., *Transplantation*, 76:1079 (2003)【非特許文献13】Kappos et al., *N. Engl. J. Med.*, 335:1124 (2006)【非特許文献14】Koyrakh et al., *Am. J. Transplant.*, 5:529 (2005)【非特許文献15】Hale et al., *J. Med. Chem.*, 47:6662 (2004)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本出願人らは、S1P₁アゴニストとしての活性を有する有効な化合物を見出した。さらに、本出願人らは、S1P₁アゴニストとしての活性を有し、S1P₃以上に選択的である化合物を見出した。これらの化合物は、それらの薬剤能に重要である望ましい安定性、生物学的利用能、治療指數、および毒性値を有する医薬品として有用であるように、提供される。

40

【課題を解決するための手段】

【0011】

(発明の概要)

本発明は、S1P₁活性の調節因子として有用であるヘテロ環化合物、およびその立体異性体、ならびにその塩、溶媒和物、およびプロドラッグを提供する。

【0012】

本発明はまた、本発明の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを製造するための、プロセスおよび中間体を提供する。

【0013】

本発明はまた、式(I)の化合物、もしくはその立体異性体、またはその医薬的に許容さ

50

れる塩もしくはプロドラッグ;ならびに医薬的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0014】

本発明はまた、哺乳動物患者に式(I)の化合物、もしくはその立体異性体、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを投与することをを含む、Gタンパク質結合受容体S1P₁の活性に関連した疾患もしくは障害を処置するための方法を提供する。

【0015】

本発明はまた、療法で用いるための、本発明の化合物、もしくはその立体異性体、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0016】

本発明はまた、S1P₁受容体-関連症状(例えば、自己免疫疾患および血管疾患)の治療もしくは予防のための医薬の製造のための、本発明の化合物、もしくはその立体異性体、またはその医薬的に許容される塩もしくはプロドラッグの使用を提供する。

【0017】

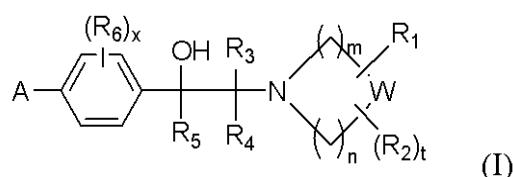
式(I)の化合物および該化合物を含有する組成物は、S1P₁アゴニストであり、それはS1P₃活性以上にS1P₁活性に対して選択的である。式(I)の化合物および該化合物を含有する組成物は、S1P₃活性に起因する副作用を減少もしくは最小化するとともに、様々なS1P₁受容体-関連症状の治療、予防、もしくは治癒に用いられる。これらの化合物を含有する医薬組成物は、様々な治療領域の疾患もしくは障害(例えば、自己免疫疾患および血管疾患)の治療、予防、もしくは進行の遅延において有用である。

【0018】

(詳細な説明)

第1の態様において、本発明は、式(I):

【化1】



[式中、

mは、1または2であり;

nは、1または2であり;

ここで、(m+n)が2もしくは3である場合、WはCH₂であるか;または、

(m+n)が4である場合、WはCH₂、O、もしくはNHであり;

R₁は、-(CR_dR_d)_aOH、-(CR_dR_d)_aCOOH、-(CR_dR_d)_aC(O)NR_cR_c、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(C₁₋₃アルキル)、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(アリール)、または-(CR_dR_d)_aテトラゾリルであり;

各R₂は、独立して、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂ハロアルキル、-OH、C₁₋₃アルコキシ、および/または-NR_cR_cであり;

R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/またはC₁₋₆アルキルであるか、あるいはR₃およびR₄は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、OもしくはNから選択されるOまたは1個のヘテロ原子を含む3-~6-員環を形成し;

R₅は、HまたはC₁₋₄アルキルであり;

各R₆は、独立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、C₁₋₃ハロアルキル、-CN、-OH、C₁₋₃アルコキシ、および/またはC₁₋₃ハロアルコキシであり;

Aは、式:

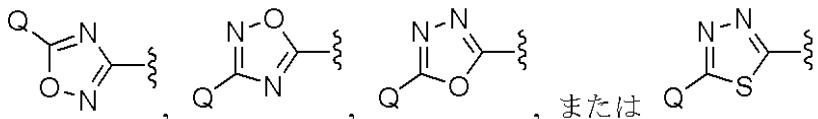
10

20

30

40

【化2】

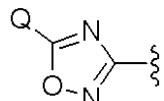


であり；

Qは、N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5-員單環式ヘテロアリール基であり、ここで該ヘテロアリール基はR_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されているが、ただし、Aが、式：

【化3】

10



である場合、Qは2-フラニル、4-チアゾリル、4-オキサゾリル、または1,2,3-トリアゾリルではなく；

R_aは、C_{2~6}アルキル、C_{2~4}ハロアルキル、C_{3~6}シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、あるいは、N、O、もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する、フェニル、ベンジル、または5~6-員單環式ヘテロアリール基から選択される環式基であり、ここで、該環式基は、ハロ、-CN、-OH、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、C_{1~3}ハロアルキル、もしくはC_{1~2}ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、または3個の置換基で置換されており；

20

R_bは、C_{1~3}アルキルまたはC_{1~3}ハロアルキルであるが、ただし、R_aがアルキルである場合、R_bはC_{1~3}ハロアルキルであり；

各R_cは、独立して、Hおよび/またはC_{1~4}アルキルであり；

各R_dは、独立して、H、-OH、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、および/またはC_{1~4}アルコキシであり；

aは、0、1、2、または3であり；

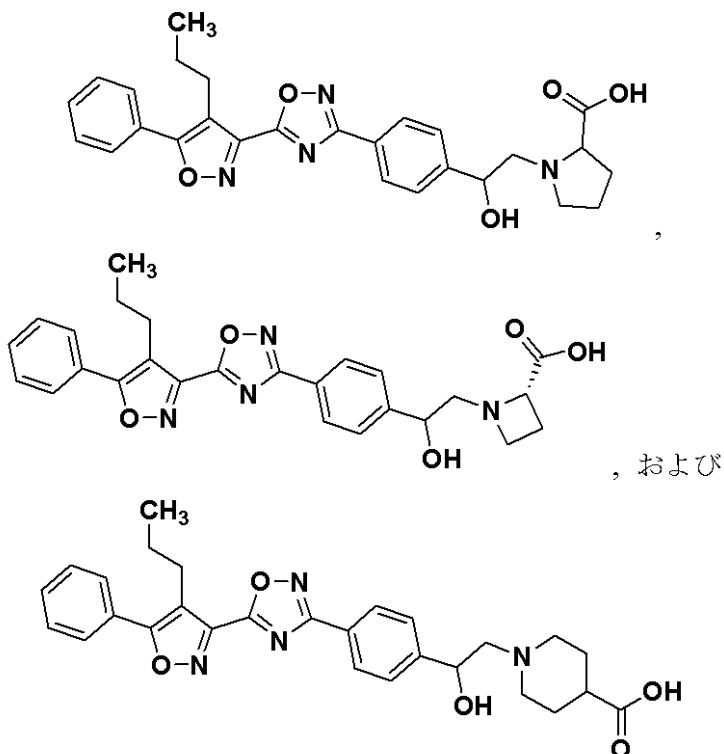
tは、0、1、2、3、または4であり；そして、

xは、0、1、または2であるが；

ただし、以下の化合物：

30

【化4】



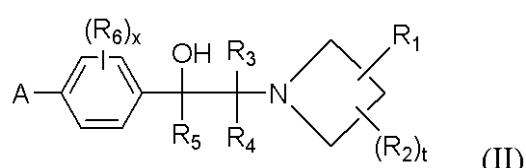
を除く】

の化合物もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0019】

一実施態様は、 m が1であり、 n が1であり、そして W が CH_2 である、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。この実施態様の化合物には、式(II):

【化5】

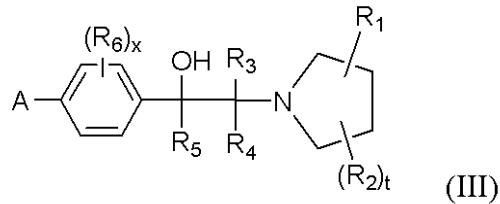


より表される構造もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグが含まれ、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 t 、および x は、第1の態様において定義される。好ましくは、 R_1 は $-(CR_dR_d)_aOH$ または $-(CR_dR_d)_aCOOH$ であり、ここで、 a は0、1、2、もしくは3である。好ましくは、各 R_d は、独立して、Hまたは $-CH_3$ である。好ましくは、 R_5 は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0020】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、 m および n のうち一つは1であって、他の m および n は2であって、そして W は CH_2 である。この実施態様の化合物には、式(III):

【化6】



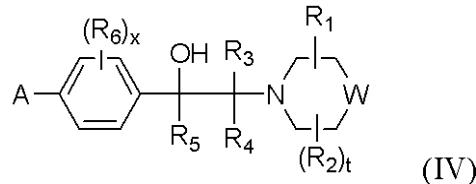
により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 t 、および x は第1の態様において定義される。好ましくは、 R_1 は $-(CR_dR_d)_aOH$ または $-(CR_dR_d)_aCOOH$ であり、ここで、 a は0、1、2、または3である。好ましくは、各 R_d は、独立して、Hまたは $-CH_3$ である。好ましくは、 R_5 はHまたは $-CH_3$ である。

10

【0021】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッガを提供し、ここで、 m は2であって、 n は2である。この実施態様の化合物には、式(IV)：

【化7】



20

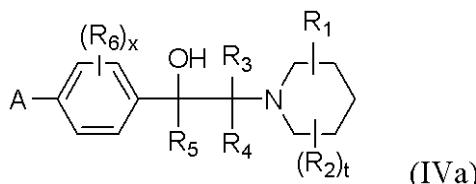
により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 W 、 t 、および x は、第1の態様において定義される。好ましくは、 R_1 は $-(CR_dR_d)_aOH$ または $-(CR_dR_d)_aCOOH$ であり、ここで、 a は0、1、2、もしくは3である。好ましくは、各 R_d は、独立して、Hまたは $-CH_3$ である。好ましくは、 R_5 は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0022】

30

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッガを提供し、ここで、 m は2であり、 n は2であり、そして W は CH_2 である。この実施態様の化合物には、式(IVa)：

【化8】



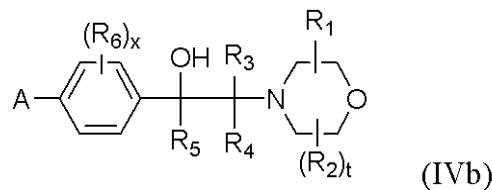
40

により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 A 、 t 、および x は、第1の態様において定義される。好ましくは、 R_1 は $-(CR_dR_d)_aOH$ または $-(CR_dR_d)_aCOOH$ であり、ここで、 a は0、1、2、または3である。好ましくは、各 R_d は、独立して、Hまたは $-CH_3$ である。好ましくは、 R_5 は、Hまたは $-CH_3$ である。

【0023】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッガを提供し、ここで、 m は2であり、 n は2であり、そして W は0である。この実施態様の化合物には、式(IVb)：

【化9】

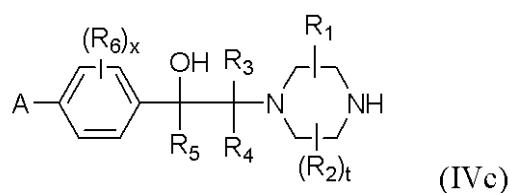


により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、R₁は-(CR_dR_d)_aOHまたは-(CR_dR_d)_aCOOHであり、ここで、aは0、1、2、または3である。好ましくは、各R_dは、独立して、Hまたは-CH₃である。好ましくは、R₅はHまたは-CH₃である。

【0024】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、mは2であり、nは2であり、そしてWはNHである。この実施態様の化合物には、式(IVc):

【化10】

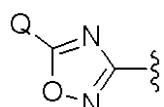


により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、A、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、R₁は-(CR_dR_d)_aOHまたは-(CR_dR_d)_aCOOHであり、ここで、aは0、1、2、または3である。好ましくは、各R_dは、独立して、Hまたは-CH₃である。好ましくは、R₅はHまたは-CH₃である。

【0025】

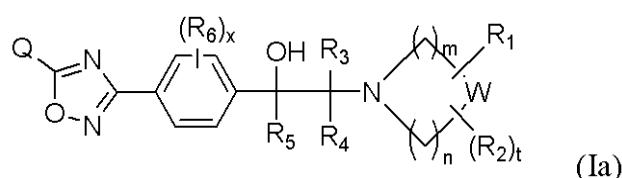
一実施態様は、Aが、式:

【化11】



である、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。この実施態様の化合物には、式(Ia):

【化12】



により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、式中、Qは、N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子有する、5-員单環式ヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は、R_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されているが、ただし、Aが、式:

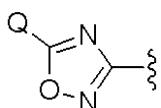
10

20

30

40

【化13】

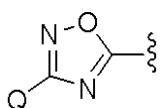


ではない場合、Qは2-フラニル、4-チアゾリル、4-オキサゾリル、または1,2,3-トリアゾリルではなく；そして、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。この実施態様において、Qに対して適切な基の例としては、チオフェニル、ピロリル、3-フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、5-オキサゾリル、イソチアゾリル、2-チアゾリル、5-チアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、Qは、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、および5-チアゾリルである。 10

【0026】

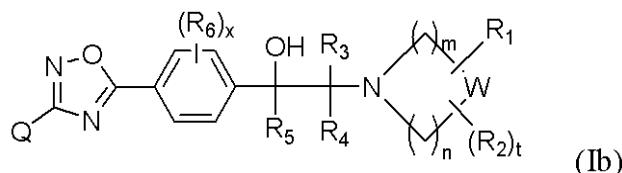
一実施態様は、Aが、式：

【化14】



である、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。この実施態様の化合物には、式(Ib)： 20

【化15】

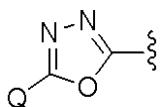


により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、Q、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。この実施態様において、Qに対して適切な基の例としては、チオフェニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、Qはチオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、および5-チアゾリルである。 30

【0027】

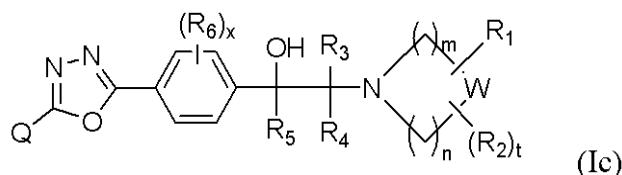
一実施態様は、Aが、式：

【化16】



である、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。この実施態様の化合物には、式(Ic)： 40

【化17】



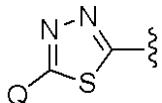
により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、Q、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義 50

される。この実施態様において、Qに対して適切な基の例としては、チオフェニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、Qはチオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、および5-チアゾリルである。

【0028】

一実施態様は、Aが、式:

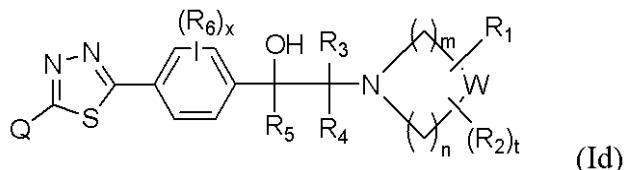
【化18】



10

である、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。この実施態様の化合物には、式(Id):

【化19】



20

により表される構造もしくはその立体異性体または医薬的に許容される塩が含まれ、ここで、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、Q、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。この実施態様において、Qに対して適切な基の例としては、チオフェニル、ピロリル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、Qはチオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、および5-チアゾリルである。

【0029】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₁は、-(CR_dR_d)_aOH、-(CR_dR_d)_aCOOH、または-(CR_dR_d)_aNR_cR_c(ここで、aは0、1、2、または3である)であり;そして、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R_c、R_d、W、A、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、R₁は、-(CR_dR_d)_aOHまたは-(CR_dR_d)_aCOOHである。好ましくは、aは0、1、または2である。好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/またはC₁₋₄アルキルであり、より好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/またはC₁₋₂アルキルである。好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/または-CH₃である。例えば、R₁は、-(CH₂)_aOH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-(CH₂)_aNR_cR_cから選択されてもよい。

【0030】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₁は、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(C₁₋₃アルキル)であり;aは、0、1、2、または3であり;そして、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R_d、W、A、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/または-CH₃であり、より好ましくは、各R_dはHである。

【0031】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₁は、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(アリール)であり;aは、0、1、2、または3であり;そして、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R_d、W、A、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/または-CH₃であり、より好ましくは、各R_dはHである。

【0032】

40

50

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₁は、-(CR_dR_d)_aテトラゾリルであり;aは、0、1、2、または3であり;そして、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R_d、W、A、m、n、t、およびxは、第1の態様において定義される。好ましくは、各R_dは、独立して、Hおよび/または-CH₃であり、より好ましくは、各R_dはHである。

【0033】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₁は、-(CR_dR_d)_aOH、-(CR_dR_d)_aCOOH、-(CR_dR_d)_aC(O)NR_cR_c、-(CR_dR_d)_aC(O)NHS(O)₂(C₁₋₃アルキル)、または-(CR_dR_d)_aテトラゾリルであり;そして、各R_dは、独立して、H、-OH、C₁₋₂アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、および/またはC₁₋₂アルコキシである。好ましくは、各R_dは、独立して、H、-OH、-CH₃、-CF₃、および/または-OCH₃であり;より好ましくは、各R_dは、H、-OH、および/または-CH₃であり;そして、さらに好ましくは、各R_dは、Hおよび/または-CH₃である。

【0034】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、各R₂は、独立して、ハロ、C₁₋₄アルキル、-CF₃、-OH、および/または-OCH₃であり;そして、tは、0、1、2、または3である。好ましくは、各R₂は、独立して、F、Cl、-OH、および/またはC₁₋₄アルキルであり、より好ましくは、各R₂は、独立して、F、-OH、および/または-CH₃である。好ましくは、tは、0、1、または2であり;そして、より好ましくは、tは、0または1である。

【0035】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/またはC₁₋₆アルキルである。好ましくは、R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/またはC₁₋₄アルキルであり、より好ましくは、R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/または-CH₃であり、さらに好ましくは、R₃はHであってR₄はHである。

【0036】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₃およびR₄は、それらが結合する炭素原子と一緒にになって、0もしくはNから選択される0もしくは1個のヘテロ原子を含む3-~6-員環を形成する。ヘテロ原子が0個である3-~6-員環の例としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペニタン、およびシクロヘキサンが挙げられる。ヘテロ原子を1個有する3-~6-員環の例としては、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アゼチジン、ピロリジン、およびピペリジンが挙げられる。

【0037】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₅は、HまたはC₁₋₂アルキルである。好ましくは、R₅は、Hまたは-CH₃であり、より好ましくは、R₅はHである。

【0038】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、R₃、R₄、およびR₅は、独立して、Hおよび/またはC₁₋₂アルキルであり、好ましくは、Hおよび/または-CH₃であり;そして、さらに好ましくは、R₃、R₄、およびR₅は、各々、Hである。

【0039】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、各R₆は、独立して、C₁₋₃アルキル、ハロ、C₁₋₂ハロアルキル、-CN、-OH、および/またはC₁₋₂アルコキシである。好ましくは、各R₆は、独立して、C₁₋₂アルキル、F、C₁₋₂ハロアルキル、および/または-CNであり;そして、より好ましくは、H、-CH₃、および/または-CF₃である。

【0040】

10

20

30

40

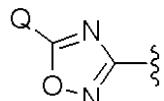
50

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、 x は、0または1である。この実施態様において、好ましくは、 R_6 は、 C_{1-2} アルキル、F、 C_{1-2} ハロアルキル、または-CNであり；そして、より好ましくは、H、-CH₃、または-CF₃である。

【0041】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、Qは、N、O、および/もしくはSから独立して選択される、1~3個のヘテロ原子を有する5-員ヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は R_a および0もしくは1つの R_b で置換されているが、ただし、Aが式：

【化20】



である場合、Qは、2-フラニル、4-チアゾリル、4-オキサゾリル、または1,2,3-トリアゾリルではない。適切な5-員ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾール、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、Qは、チオフェニル、ピラゾリル、またはイソオキサゾリルから選択されるヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は R_a および0もしくは1つの R_b で置換されている。好ましくは、 R_b は、プロピルまたは-CF₃であるが、ただし、 R_a がアルキルである場合、 R_b は-CF₃である。好ましくは、 R_a はフェニルまたはピリジニルである。好ましくは、 R_a はフェニルであって、 R_b はプロピルまたは-CF₃である。

【0042】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、 R_a は、 C_{2-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、 C_{4-6} シクロアルキル、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ベンジル、もしくは5~6-員单環式ヘテロアリール基(N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する)から選択される環式基(ここで、該環式基は、ハロ、-CN、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、および/もしくは C_{1-2} ハロアルコキシから独立して選択される0~3個の置換基で置換されている)であるが；ただし、 R_a が C_{2-4} アルキルである場合、 R_b は C_{1-3} ハロアルキルである。適切な单環式ヘテロアリール基の例としては、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾール、イソチアゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。好ましくは、 R_a は、 C_{2-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ベンジル、もしくは5~6-員单環式ヘテロアリール基(N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する)から選択される環式基(該環式基は、ハロ、-CN、-OH、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、-CF₃、および/もしくは-OCF₃から独立して選択される0~3個の置換基で置換されている)である。より好ましくは、 R_a は C_{3-4} アルキル、シクロヘキシリル、-CH₂CF₃、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(該環式基は、F、Cl、Br、 C_{1-3} アルキル、-CF₃、および/もしくは-OCH₃から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている)である。

【0043】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、 R_b は C_{1-3} アルキルまたは C_{1-2} フルオロアルキルであるが、ただし、 R_a が C_{1-3} アルキルである場合、 R_b は C_{1-2} フルオロアルキルである。好ましくは、 R_b は C_{1-3} アルキルまたは-CF₃である。

【0044】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、 R_3 および R_4 は、独立して、Hおよび/または C_{1-4} アルキルであり；

10

20

30

40

50

Qは、N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5-員單環式ヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基は、R_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されており;R_aは、C_{2~4}アルキルか、またはフェニル、ベンジル、もしくは5-員單環式ヘテロアリール基(N、O、もしくはSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する)から選択される環式基(該環式基は、ハロ、-CN、C_{1~4}アルキル、C_{1~3}アルコキシ、-CF₃、もしくは-OCF₃環式基から独立して選択される0、1、2、または3個の置換基で置換されている)であって;R_bは、C_{1~3}アルキルまたは-CF₃であるが;ただし、R_aがC_{2~4}アルキルである場合、R_bは-CF₃である。

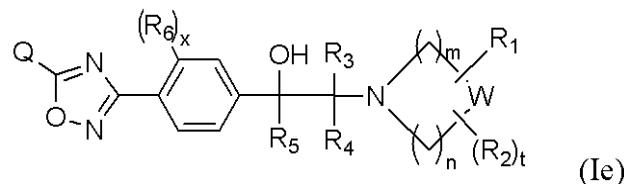
【0045】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで:R₁は、-(CH₂)_aOH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-C(O)NR_cであり;各R₂は、独立して、F、Cl、-OH、および/またはC_{1~4}アルキルであり;各R₆は、独立して、C_{1~2}アルキル、F、Cl、C_{1~2}ハロアルキル、-CN、-OH、C_{1~2}アルコキシ、および/またはC_{1~2}ハロアルコキシであり;R_aは、C_{2~4}アルキル、またはフェニル、ベンジル、もしくは5-員單環式ヘテロアリール基(N、O、および/もしくはSから独立して選択される1~2個のヘテロ原子を有する)から選択される環式基であり、ここで該環式基は、ハロ、-CN、C_{1~4}アルキル、C_{1~2}アルコキシ、-CF₃、および/もしくは-OCF₃から独立して選択される0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されており;そして、tは、0、1、2、または3である。

【0046】

一実施態様は、式(Ie):

【化21】



[式中、

mは、1または2であり;

nは、1または2であり;

ここで、(m+n)が2または3である場合、Wは、CH₂であるか;あるいは

(m+n)が4である場合、Wは、CH₂、O、またはNHであり;

R₁は、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-C(O)N(エチル)₂であり;

R₂は、F、-OH、または-CH₃であり;

R₃およびR₄は、独立して、Hおよび/または-CH₃であり;

R₅は、Hまたは-CH₃であり、

R₆は、-CF₃であり;

Qは、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、5-チアゾリル、イミダゾリル、またはイソチアゾリルから選択されるヘテロアリール基であり、ここで、該ヘテロアリール基はR_aおよび0もしくは1つのR_bで置換されており;

R_aは、C_{3~4}アルキル、-CH₂CF₃、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基であり、ここで、該環式基はF、Cl、Br、C_{1~3}アルキル、-CF₃、および/もしくは-OCF₃から独立して選択される0~2個の置換基により置換されており;

R_bは、C_{1~3}アルキルまたは-CF₃であるが、ただし、R_aがC_{3~4}アルキルである場合、R_bは-CF₃であり;

aは、0、1、または2であり;

tは、0または1であり;そして、

xは、0または1である]

10

20

30

40

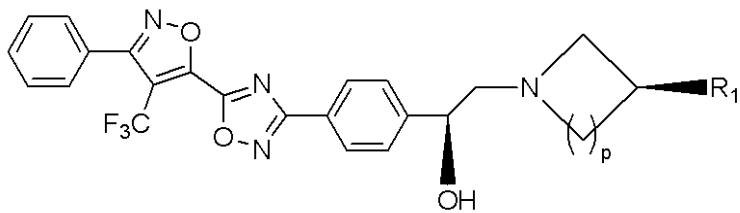
50

もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩を含む、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0047】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、WはCH₂であり、mおよびnのうちの1つは1であって、他のmおよびnは1または2である。この実施態様の化合物には、式(If):

【化22】



(If)

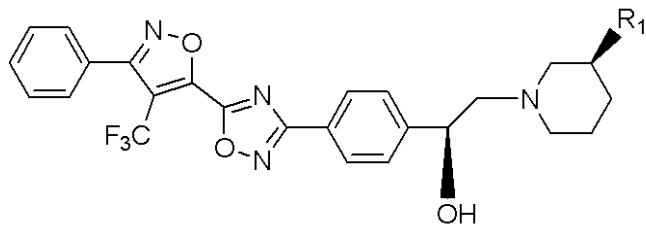
10

(式中、pは1、2、または3であり；そして、R₁は本発明の第1の態様において定義される)で示される化合物またはその医薬的に許容される塩が含まれる。好ましくは、R₁は、-(CH₂)_aCOOHまたは(CH₂)_aOHであり；そして、より好ましくは、R₁は-(CH₂)_aCOOHである。

【0048】

一実施態様は、式(Ig):

【化23】



(Ig)

20

(R₁は本発明の第1の態様において定義される)またはその医薬的に許容される塩を含む、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。好ましくは、R₁は-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または(CH₂)_aOHであり；そして、より好ましくは、R₁は-(CH₂)_aCOOHである。

30

【0049】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、R₁は、-(CH₂)_aOH、-(CH₂)_aCOOH、-C(CH₃)₂COOH、または-C(O)N(エチル)₂であり；R₂は、F、-OH、または-CH₃であり；R₃は、Hであり；R₄はHであり；R₅はHまたは-CH₃であり；R₆は-CF₃であり；R_aはブチル、フェニル、クロロフェニル、ベンジル、ピリジニル、メチルピリジニル、またはチオフェニルであり；tは0または1であり；そして、xは0または1である。

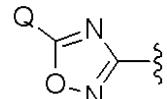
40

【0050】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

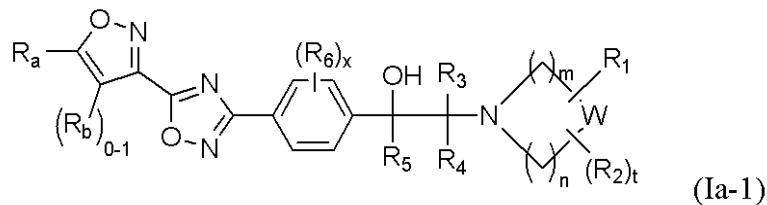
Aは、式：

【化24】



であり、Qは、R_aおよび0もしくは1つのR_bで置換された3-イソオキサゾリルである。この実施態様の化合物には、式(Ia-1)：

【化25】



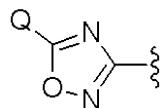
(R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 m 、 n 、 t 、 x 、 R_a および R_b は第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。 R_a が $C_{3\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 3}$ フルオロアルキル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基であり、ここで該環式基は、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、もしくは $C_{1\sim 2}$ ハロアルコキシから独立して選択される0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている化合物が、この実施態様に含まれる。また、 R_b が $C_{1\sim 3}$ アルキルまたは $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキルであるが、ただし、 R_a がアルキルである場合に R_b は $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、 R_b は $C_{1\sim 3}$ アルキルまたは $-CF_3$ である。

【0051】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

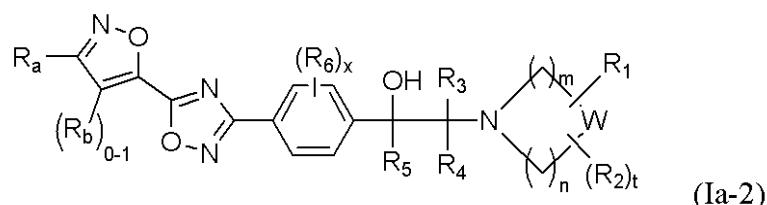
A は、式：

【化26】



であり、 Q は、 R_a および0もしくは1つの R_b で置換された5-イソオキサゾリルである。この実施態様の化合物には、式(Ia-2)：

【化27】



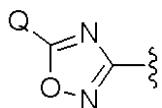
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 m 、 n 、 t 、 x 、 R_a および R_b は第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。 R_a が $C_{3\sim 4}$ アルキル、 $C_{2\sim 3}$ フルオロアルキル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(ここで、該環式基は、ハロ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 3}$ ハロアルキル、もしくは $C_{1\sim 2}$ ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、 R_b が $C_{1\sim 3}$ アルキルまたは $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキルであるが、ただし R_a がアルキルである場合に R_b は $C_{1\sim 2}$ フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、 R_b は $C_{1\sim 3}$ アルキルまたは $-CF_3$ である。

【0052】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

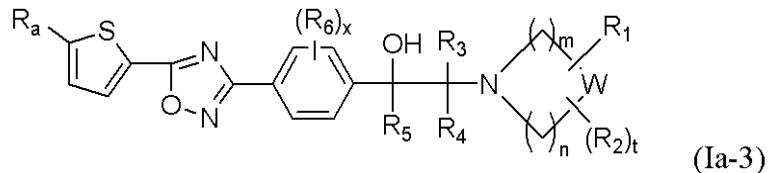
A は、式：

【化28】



であり、Qは、R_aで置換された2-チオフェニルである。この実施態様の化合物には、式(Ia-3):

【化29】



10

(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、m、n、t、x、およびR_aは第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。R_aがC₃₋₄アルキル、C₂₋₃フルオロアルキル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(該環式基は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₃ハロアルキル、もしくはC₁₋₂ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、R_aが、各々、F、Cl、Br、C₁₋₃アルキル、-CF₃、もしくは-OCH₃から独立して選択される0、1、もしくは2個の置換基で置換された、ピリジニルまたはフェニルである化合物も、この実施態様に含まれる。

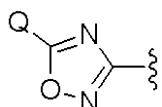
20

【0053】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで:

Aは、式:

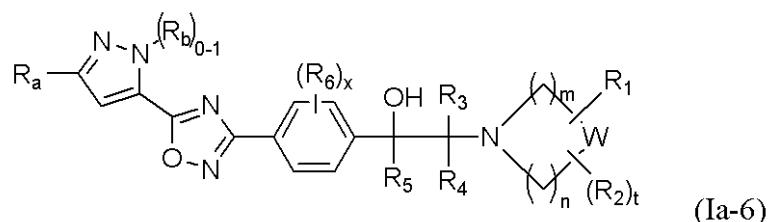
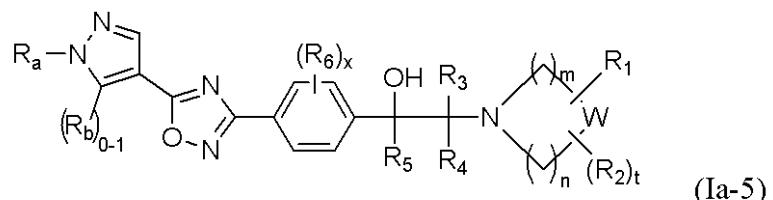
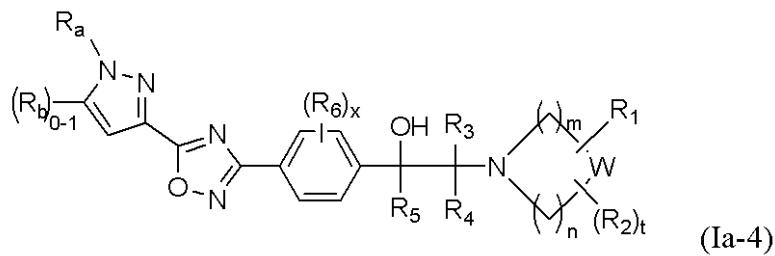
【化30】



30

であり、QはR_aおよび0もしくは1個のR_bで置換されたピラゾリルである。この実施態様の化合物には、式(Ia-4)、式(Ia-5)、および式(Ia-6):

【化31】



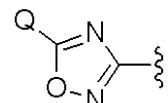
(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、m、n、t、x、R_aおよびR_bは第1の態様において定義される)により表される構造、もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。R_aが、C₃₋₄アルキル、C₂₋₃フルオロアルキル、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(該環式基は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₃ハロアルキル、もしくはC₁₋₂ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、R_bがC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₂フルオロアルキルであるが、ただしR_aがアルキルである場合にR_bはC₁₋₂フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、R_bはC₁₋₃アルキルまたは-CF₃である。』

【0054】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

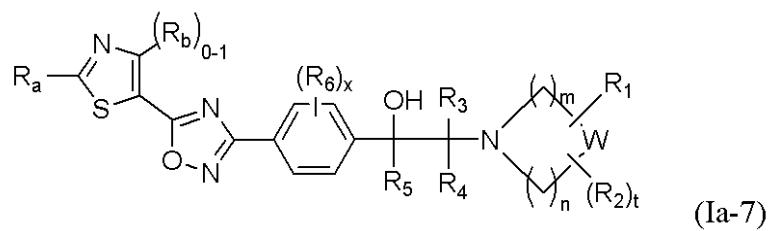
Aは、式：

【化32】



であり、QはR_aおよび0もしくは1個のR_bで置換された5-チアゾリルである。この実施態様の化合物には、式(Ia-7)：

【化33】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 m 、 n 、 t 、 x 、 R_a および R_b は第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。 R_a が、 C_{3-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(ここで、該環式基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、もしくは C_{1-2} ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、 R_b が C_{1-3} アルキルまたは C_{1-2} フルオロアルキルであるが、ただし、 R_a がアルキルである場合に R_b は C_{1-2} フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、 R_b は- CH_3 または- CF_3 である。

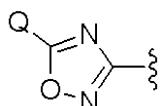
10

【0055】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

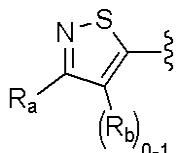
Aは、式：

【化34】



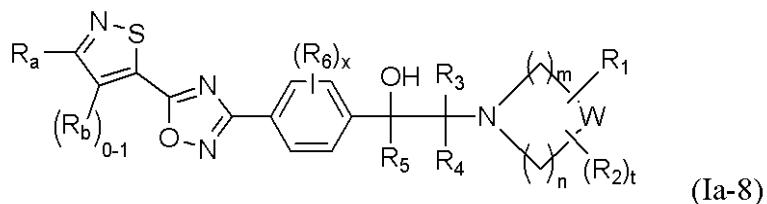
であり、Qは、式：

【化35】



である。この実施態様の化合物には、式(Ia-8)：

【化36】



20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 W 、 m 、 n 、 t 、 x 、 R_a および R_b は第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。 R_a が、 C_{3-4} アルキル、 C_{2-3} フルオロアルキル、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニルもしくはピリミジニルから選択される環式基(ここで、該環式基は、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルキル、もしくは C_{1-2} ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、 R_b が、 C_{1-3} アルキルまたは C_{1-2} フルオロアルキルであるが、ただし、 R_a がアルキルである場合、 R_b は C_{1-2} フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、 R_b は C_{1-3} アルキルまたは- CF_3 である。

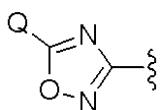
40

【0056】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで：

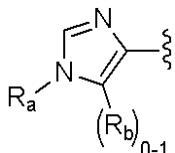
Aは、式：

【化 3 7】



であり、 Q は、式：

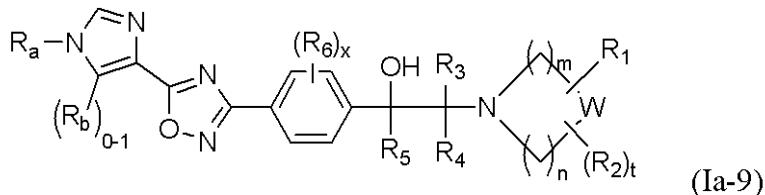
【化 3 8】



10

である。この実施態様の化合物には、式(1a-9):

【化 3 9】



(式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、W、m、n、t、x、R_aおよびR_bは第1の態様において定義される)により表される構造もしくはその立体異性体またはその医薬的に許容される塩が含まれる。R_aが、C₃₋₄アルキル、C₂₋₃フルオロアルキル、シクロヘキシリ、テトラヒドロピラン、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基(ここで、該環式基は、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂アルコキシ、C₁₋₃ハロアルキル、および/もしくはC₁₋₂ハロアルコキシから独立して選択される、0、1、2、もしくは3個の置換基で置換されている)である化合物が、この実施態様に含まれる。また、R_bがC₁₋₃アルキルまたはC₁₋₂フルオロアルキルであるが、ただし、R_aがアルキルである場合にR_bはC₁₋₂フルオロアルキルである化合物も、この実施態様に含まれる。好ましくは、R_bはC₁₋₃アルキルまたは-CF₃である。

20

〔 0 0 5 7 〕

30

一実施態様は、式(1)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は：1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸(1)；1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸(2)；1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸(3)；(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸(4)；(3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸(5)；1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸(6)；(2R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-2-カルボン酸(7)；2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-イル)酢酸(8および9)；2-((2S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-イル)酢酸(10)；4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-

40

カルボン酸 (11); 2-((3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (12); 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (13); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (20); 4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-2-カルボン酸 (21); 2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (22); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-オール (23); N,N-ジエチル-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキサミド (24); 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (35); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (36); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (37); (3S)-1-(2-(4-(5-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (53); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA (108); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA (109); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (110); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-シクロヘキシリ-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (111); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-シクロヘキシリ-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (112); または、2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(5-シクロヘキシリ-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (113)から選択される。

【0058】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は: (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (13); (S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (15); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (16); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (17); 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (18および19); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾー

10

20

30

40

50

ル-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸 (25); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (26); 2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アセチジン-3-イル)酢酸 (27); 4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸 (28); 2-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-3-イル)酢酸 (29); 2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール (30); 2-(3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール (31); 5-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (32); 2-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-イル)酢酸 (33); 3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (34); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸 (38); 3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (39); 3-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸 (40); (2R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸 (41); 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-メチルピペリジン-2-カルボン酸 (42); 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (54); (3S)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボン酸, TFA (55); または、2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサジール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (56)から選択される。

【0059】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は：(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (43); または、2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-フェニル-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (115)から選択される。

【0060】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は：(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (44); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-メチル-1-フェニル-1H-

10

20

30

40

50

-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (45); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (47); (3S)-1-(2-(4-(5-(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (48); (3S)-1-(2-(4-(5-(3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (49); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (50); (3S)-1-(2-(4-(5-(5-エチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (51); (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (52); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (57); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (59); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-シクロヘキシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (60); 2-((3R)-1-(2S)-2-(4-(5-(1-3-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (61); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (61); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (62); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-3-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (63); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, テトラブチルアンモニウム塩 (64); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (65); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (66); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-m-トリル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (67); 2-((3R)-1-((2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (68); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (69); 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (70); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (71); 2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(2-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (72); 2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメ

10

20

30

40

50

キサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (94); 2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (95); 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl (96); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (97); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (98); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (99); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (100); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (101); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-m-トリル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (102); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (103); (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (104); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (105); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-シクロヘキシリ-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (106); (S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl (107); または、2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (116)から選択される。

【0061】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は、(3S)-1-((2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸 (46)である。

【0062】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで、該化合物は、2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (117); または、2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸 (118)から選択される。

【0063】

一実施態様は、式(I)の化合物もしくはその立体異性体、またはその塩もしくはプロド

ラックを提供し、ここで、該化合物は、(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸、HCl (114)である。

【0064】

式(I)の化合物は、本明細書の以下に記載のS1P₁受容体GTP S結合アッセイによる測定で、5 μM以下のGTP S S1P₁ EC₅₀値を有する。好ましくは、式(I)の化合物は、0.01 nM ~ 2 μMの範囲、より好ましくは、0.01 nM ~ 1 μMの範囲の、GTP S S1P₁ EC₅₀値を有する。他の好ましい式(I)の化合物は、0.01 nM ~ 100 nMの範囲のGTP S S1P₁ EC₅₀値を有する。

【0065】

式(I)の化合物は、GTP S S1P₁ EC₅₀値に対するGTP S S1P₃ EC₅₀値の選択性比による測定として、S1P₃活性よりもS1P₁活性に対して選択性である。S1P₁受容体GTP S結合アッセイおよびS1P₃結合アッセイは本明細書の以下に記載されている。式(I)の化合物は、少なくとも3.5以上、好ましくは少なくとも50以上、そしてより好ましくは少なくとも100以上の選択性比(GTP S S1P₃/S1P₁)を有する。例えば、適切な式(I)の化合物は、50 ~ 50,000の範囲の選択性比を有する。他の適切な式(I)の化合物は、100 ~ 50,000の範囲の選択性比を有し得る。

【0066】

一実施態様において、0.01 nM ~ 100 nMの範囲のGTP S S1P₁ EC₅₀値、ならびに少なくとも50、およびより好ましくは少なくとも100の選択性比(GTP S S1P₃/S1P₁)を有する式(I)の化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0067】

(定義)

本発明の特徴および利点は、以下の詳細な説明を読むことで、当業者によってさらに容易に理解されうる。当然のことながら、上部および下部の別個の実施態様中に明確な根拠として記載された本発明のある特定の特徴を組み合わせて、単独の実施態様を形成してもよい。反対に、単独の実施態様中に簡潔な根拠として記載された本発明の様々な特徴を組み合わせて、それらのサブコンビネーションを形成してもよい。本明細書において、例として特定された実施態様かまたは好ましい実施態様は、例示目的であって限定するものではないことが意図される。

【0068】

本明細書において他に特に記載のない限り、単数形の言及には複数の言及もまた含まれうる。例えば、「a」および「an」は、1かまたは1以上のいずれかを示しうる。

【0069】

他に指示のない限り、原子価が満たされていないいいずれのヘテロ原子は、その原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると考える。

【0070】

本明細書に記載の定義は、引用により本明細書に援用されるいいずれの特許、特許出願、および/または特許出願公開に記載された定義よりも優先される。

【0071】

本発明を説明するために用いられる様々な用語の定義を以下に記載する。これらの定義は、本明細書の全体を通して(それらが他に特定の場合に限定されない限り)、個別にか、またはより大きな基の一部としてのいいずれかで用いられる用語に適用される。

【0072】

本明細書の全体を通して、基およびそれらの置換基は、安定な部分および化合物をもたらすように、当業者により選択されうる。

【0073】

当分野で用いられる慣習に従って、式:

【化40】

—
—
—

は本明細書において、コアもしくは骨格構造への部分もしくは置換基の結合点である結合を表すために、構造式中で用いられる。

【0074】

本明細書で用いる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、Br、またはIを言う。

【0075】

本明細書で用いる用語「アルキル」は、例えば、1~12個の炭素原子、1~6個の炭素原子、および1~4個の炭素原子を含む、分枝鎖および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を言う。アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、およびt-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、ならびに4-メチルペンチルが挙げられる。シンボル「C」の後に下付き文字で数字が記載されている場合、該下付き文字は特定の基が有しうる炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₁-C₆アルキル」は、1~6個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖アルキル基を意味する。

10

【0076】

本明細書で用いる用語「ハロアルキル」は、1個以上(1から、最大で親アルキル基中に存在し得る水素原子の総数までの範囲であり得る)の水素原子がハロゲン原子により置換されている、アルキル基を言う。ハロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、クロロメチル(-CH₂Cl)、トリフルオロメチル(-CF₃-)、および2,2,2-トリフルオロエチル(-CH₂CF₃)が挙げられる。シンボル「C」の後に下付き文字で数字が記載されている場合、該下付き文字は特定のハロアルキル基が有しうる炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₁-C₄ハロアルキル」は、1~4個の炭素原子を有する直鎖および分枝鎖ハロアルキル基を意味する。

20

【0077】

本明細書で用いる用語「フルオロアルキル」は、1個以上のフッ素原子で置換された直鎖および分枝鎖の飽和脂肪族炭化水素基の両方ともを包含することを意図する。例えば、「C₁-C₄フルオロアルキル」は、1個以上のフッ素原子で置換された、C₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基を含むことを意図する。フルオロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、-CF₃および-CH₂CF₃が挙げられる。

30

【0078】

本明細書で用いる用語「シクロアルキル」は、飽和環炭素原子から1個の水素原子を除去することによって、非芳香族の単環式もしくは多環式の炭化水素分子から得られる基を言う。シクロアルキル基の代表的な例としては、限定はされないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。シンボル「C」の後に下付き文字で数字が記載されている場合、該下付き文字は特定のシクロアルキル基が有しうる炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「C₃-C₆シクロアルキル」は、3~6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

40

【0079】

本明細書で用いる用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したアルキル基、例えば、メトキシ基(-OCH₃)を言う。

【0080】

本明細書で用いる用語「ハロアルコキシ」は、酸素結合(-O-)を介して結合したハロアルキル基を言い、ここで該ハロアルキル基は1個以上のハロ置換基を有する。例えば、「C₁-C₆ハロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、およびC₆ハロアルコキシ基を含むことを意図する。ハロアルコキシの例としては、限定はされないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、およびペントフルオロエトキシが挙げられる。

50

【0081】

「フルオロアルコキシ」および「-O(フルオロアルキル)」は、酸素結合(-O-)を介して結合した、上記で定義されるフルオロアルキル基を意味する。例えば、「C₁₋₄フルオロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、およびC₄フルオロアルコキシ基を含むことを意図する。

【0082】

本明細書で用いる用語「アリール」は、芳香環を含む分子から、該芳香環に結合している1つの水素を除去することによって得られる原子の基を言う。アリール基の代表的な例としては、限定はされないが、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、および1,2,3,4-テトラヒドロナフタ-5-イルが挙げられる。

【0083】

本明細書で用いる用語「ベンジル」はメチル基を言い、その中に水素原子のうちの1個がフェニル基により置き換えられている。

【0084】

用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、硫黄(S)、および窒素(N)を言う。

【0085】

本明細書で用いる用語「チオフェニル」は、構造:

【化41】



10

を有する基を言う。

【0086】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1個のヘテロ原子(O、SもしくはN)、好ましくはO、S、および/またはNから独立して選択される、1、2、または3個のヘテロ原子を有する、置換および無置換の芳香族5-もしくは6-員单環式基を言う。該ヘテロアリール基の環には、1もしくは2個の酸素もしくは硫黄原子および/または1~4個の窒素原子が含まれ得るが、ただし、該環中のヘテロ原子の総数は4個以下であって、該環は少なくとも1個の炭素原子を有する。該窒素および硫黄原子は適宜酸化されていてよく、該窒素原子は適宜四級化されていてよい。該ヘテロアリール基は、いずれの環のいずれの可能な窒素もしくは炭素原子で結合していてよい。該ヘテロアリール環系は、0、1、2、または3個の置換基を含んでいてよい。

20

【0087】

单環式ヘテロアリール基の例としては、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、およびトリアジニルが挙げられる。

30

【0088】

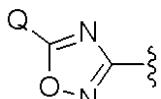
用語「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクリル」は互換的に用いてもよく、非芳香族の3-~7-員单環式基を言い、その中で、該環はO、S、および/またはNから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有している。該ヘテロシクリル環は、1もしくは2個の酸素もしくは硫黄原子および/または1~4の窒素原子を有することができるが、ただし、各環中のヘテロ原子の総数は4個以下であって、さらに該環は少なくとも1個の炭素原子を有する。該窒素および硫黄原子適宜酸化されていてよく、該窒素原子は適宜四級化されていてよい。ヘテロシクロ基は、いずれの可能な窒素または炭素原子で結合していてよい。

40

【0089】

Aが、式:

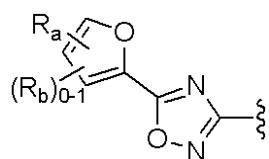
【化42】



50

であって、Qが2-フラニルである基は、構造：

【化43】

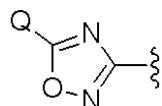


を有している。

【0090】

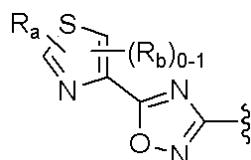
Aが、式：

【化44】



であって、Qが4-チアゾリルである基は、構造：

【化45】



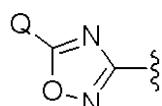
10

を有している。

【0091】

Aが、式：

【化46】

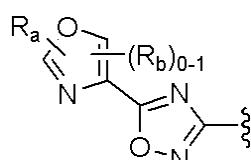


20

であって、Qが4-オキサゾリルである基は、構造：

【化47】

30

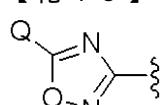


を有している。

【0092】

Aが、式：

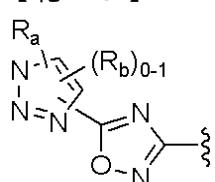
【化48】



40

であって、Qが1,2,3-トリアゾリルである基は、構造：

【化49】



を有している。

50

【0093】

該フレーズ「医薬的に許容される」は本明細書において、適切な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織と接触して用いるのに適した、化合物、物質、組成物、および/または剤形を意味するように用いられる。

【0094】

本明細書で用いる「医薬的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩もしくは塩基性塩を製造することにより修飾される、開示化合物の誘導体を意味する。医薬的に許容される塩の例としては、限定はされないが、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩もしくは有機酸塩; および、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩もしくは有機塩が挙げられる。医薬的に許容される塩には、例えば無毒の無機酸もしくは有機酸から形成された親化合物の通常の無毒の塩または四級アンモニウム塩が含まれる。本発明の医薬的に許容される塩は、通常の化学的方法によって、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、水中もしくは有機溶媒中またはその2つの混合液中において、遊離酸もしくは塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適当な塩基または酸と反応させることによって製造することができ; 一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, p. 1418, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985)に記載されており、該開示は引用により本明細書に援用される。

10

20

【0095】

式(I)の化合物の塩は、例えば、媒質中で、式(I)の化合物と、例えば、同等量の酸もしくは塩基とを反応させることによって形成させることができ、新しく形成された塩を、例えば、析出させるか、または凍結乾燥によって単離することができる。無機および/または有機酸を用いて式(I)の化合物が形成できる酸性塩の例としては、限定はされないが、例えば、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、酸性クエン酸塩 (acid citrate)、クエン酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、ゲンチジン塩 (gentisinate)、グルコン酸塩、グルカロン酸塩 (gluconate)、グルタミン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、イソニコチン酸塩、マレイン酸塩、メシリ酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩 (acid phosphate)、サッカラート、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、およびバモ酸塩 [すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)]が挙げられる。そのような塩は、当業者に公知の方法に従って製造することができる。

30

【0096】

無機および/または有機塩基を用いて式(I)の化合物が形成できる塩基性塩の例としては、限定はされないが、例えば、アンモニウム塩; 例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩のような、アルカリ金属塩; 例えばカルシウムおよびマグネシウム塩のような、アルカリ土類金属塩; 例えばベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1,3-ジオール(トリスアミンもしくはトリス)、ヒドラバミン(例えば、N,N-ビス(デヒドロアビエチル)エチレンジアミンなど)、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グリカミド、およびt-ブチルアミンのような、有機塩基を用いて形成される塩; 例えばアルギニンおよびリジンのような、アミノ酸を用いて形成される塩; ならびに、例えば、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの、塩化物、臭化物およびヨウ化物)、硫酸ジアルキル(例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミル)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルの、塩化物、臭化物およびヨウ化物)、およびアラルキルハライド(例えば、臭化ベンジルおよび臭化フェネチル)のような、塩基性窒素-含有基を四級化する物質 (agent) を用いることにより形成される塩が挙げられる。そのような塩は、当業者に公知の方法に従って製造することができる。

40

50

【0097】

加えて、式(I)の化合物は、製造後に、好ましくは単離および精製して、重量で90%、好ましくは95%、さらに好ましくは99%以上の式(I)の化合物(「実質的に純粋」)を含む組成物を得て、次いでそれを本明細書に記載のとおり用いるかまたは製剤化する。

【0098】

*in vivo*で変換されて生理活性剤(すなわち、式(I)の化合物)を供することができるいずれの化合物も、本発明の範囲および精神内におけるプロドラッグである。

【0099】

本明細書で用いる用語「プロドラッグ」には、当業者に公知の方法を用いて、式(I)の化合物の1つ以上のヒドロキシルを、アルキル、アルコキシもしくはアリール置換アシル化剤と反応させて、アセテート、ピバレート、メチルカーボネート、ベンゾエートなどを生成させることによって形成される、エステルおよびカーボネートが含まれる。10

【0100】

様々な形態のプロドラッグが当分野において周知であり、以下:

a)Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);

b)*Design of Prodrugs*, Bundgaard, H. ed., Elsevier (1985);

c)Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);および20

d)Testa, B. et al., 加水分解 *in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003)に記載されている。

【0101】

加えて、式(I)の化合物は、製造後に、好ましくは単離および精製して、重量で99%以上の式(I)の化合物(「実質的に純粋」な化合物I)を含む組成物を得て、次いでそれを本明細書に記載のとおり用いるかまたは製剤化する。そのような「実質的に純粋」な式(I)の化合物もまた、本発明の一部として本明細書において意図される。

【0102】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から有用な純度への単離、および有効な治療薬への製剤化に耐えるのに十分強い化合物を示すことを意図する。本発明は安定な化合物を具体化するものと意図される。30

【0103】

「治療上有効な量」は、S1P₁に対するアゴニストとして作用するのに有効であるか、または血管疾患もしくは自己免疫疾患の治療もしくは予防に有効である、本発明の化合物単独の量か、特許請求された化合物の組み合わせの量か、または他の活性成分と組み合わされた本発明の化合物の量を包含することを意図する。

【0104】

本明細書で用いる「処置すること」または「処置」には、哺乳動物、とりわけヒトにおける疾患状態の処置が含まれ、ならびに:(a)とりわけ、哺乳動物が疾患状態に罹りやすいが、まだ罹患していると診断されていない場合において、哺乳動物での疾患状態が生じるのを予防すること;(b)疾患状態の抑制、すなわち、その進行を抑止すること;および/または(c)疾患状態を軽減すること、すなわち、疾患状態の退行をもたらすこと、が含まれる。40

【0105】

本発明の化合物は1個以上のさらなる不斉炭素原子を有し得ることから、2つ以上の立体異性体が存在する。本発明は、可能な個々の立体異性体、それらの個々の互変異性体、並びにこれらの混合物の全てを含む。ジアステレオ異性体の分離は、従来の技術、例えば、本発明の化合物またはその適当な塩もしくは誘導体の立体異性体混合物の分別結晶、クロマトグラフィーまたはHPLCにより達成されうる。該化合物の個々のエナンチオマーはまた、必要に応じて、対応する光学的に純粋な中間体からか、または分割(例えば、適当な50

キラル担体を用いた対応するラセミ体のHPLC、または対応するラセミ体と適当な光学活性な酸または塩基との反応によって形成されたジアステレオ異性体塩の分別結晶)によって、製造されてもよい。本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合形態か、または純粋もしくは実質的に純粋な形態のいずれかであることが意図される。

【0106】

本発明の化合物は、本発明の化合物に出現する原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定されることなく、水素の同位体にはジュウテリウムおよびトリチウムが含まれる。炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。同位体で標識された本発明の化合物は一般に、当業者に公知の通常の技法によってか、または本明細書に記載されたものと類似したプロセスによって、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体-標識試薬を用いて、製造することができる。

【0107】

1つ以上の無毒の、医薬的に許容される担体および/または希釈剤および/またはアジュバント(本明細書中では「担体」物質と総称する)、および、必要であれば、他の活性成分と合わせて式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を含む医薬組成物の類もまた、本発明の範囲内に包含される。式(I)の化合物は、いずれかの適当な投与経路で、好ましくはそのような投与経路に適応した医薬組成物の形態で、および目的とする処置に有効な用量で投与されうる。本発明の化合物および組成物は、例えば、通常の医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含む用量単位剤形の状態で、経口、粘膜、または非経口(parentally)(血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、胸骨内および注入技法を含む)で投与してもよい。例えば、該医薬担体はマンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を含んでいてよい。該混合物は、例えば滑沢剤(例えばステアリン酸マグネシウムなど)および崩壊剤(例えばクロススポビドンなど)などのさらなる成分を含んでいてよい。該担体混合物はゼラチンカプセルに充填するか、または錠剤として圧縮してもよい。

【0108】

本発明の医薬的に活性な化合物を薬学の従来の方法に従って加工処理して、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者への投与用薬剤を製造することができる。

【0109】

経口投与において、該医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、懸濁剤または液剤の形態であってよい。該医薬組成物は、好ましくは特定の量の活性成分を含有する用量単位の形態で製造される。そのような用量単位の例は、錠剤またはカプセルで剤である。例えば、これらは、約0.5から2000 mg、好ましくは約0.5から500 mg、より好ましくは約0.5から150 mgの量の活性成分を含みうる。ヒトまたは他の哺乳動物に適した1日量は、患者の症状および他の因子に依存して幅広く変えてよいが、再度、ルーチンな方法を用いて決定することができる。

【0110】

投与する化合物の量、および本発明の化合物および/または組成物を用いた病状の処置のための投与レジメンは、対象の年齢、体重、性別および病状、疾患の種類、疾患の重篤性、投与経路および投与回数、および用いる特定の化合物などの様々な因子に依存する。従って、該投与レジメンは大きく変化させてもよいが、標準的な方法を用いて既定通りに決定することができる。1日量は、約0.01から1500 mg/kg体重、好ましくは約0.5から約50 mg/kg体重、最も好ましくは約0.1から20 mg/kg体重が適切であり得る。該1日量を、1日当たり1から4回で投与することができる。

【0111】

治療目的で、本発明の活性化合物は、通常、指定された投与経路に適する1つ以上のアジュバントと組み合わされる。経口投与の場合、該化合物を、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナ

10

20

30

40

50

トリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、および/またはポリビニルピロリドンと混合した後、投与しやすいように錠剤化するかまたはカプセルに包んでもよい。そのようなカプセル剤または錠剤には、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化合物が分散した状態で提供することができるよう、徐放剤形が含まれる。

【0112】

式(I)の化合物を含有するエマルジョンの油相は、既知の方法で既知の成分から構成されうる。該相は単に乳化剤のみを含んでよい一方、少なくとも1つの乳化剤と、脂肪もしくは油、または脂肪および油の両方との混合物を含んでもよい。好ましくは、親水性乳化剤は安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、油および脂肪の両方が含まれることも望ましい。一緒にになって、安定剤の有無にかかわらず乳化剤はいわゆる乳化ワックスを組成し、該ワックスは油および脂肪と一緒にになって、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を組成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤およびエマルジョン安定剤には、Tween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが、単独か、またはワックスもしくは当分野で周知の他の物質と共に含まれる。

【0113】

医薬的なエマルジョン製剤に用いられることが多い大部分の油中における該活性化合物の溶解性は非常に低いので、該製剤に適した油または脂肪の選択は、所望する美容特性の達成に基づく。従って、該クリーム剤は好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏出を回避する適当な稠度の非-油脂性、非-染色性および水洗性の生成物であるべきである。直鎖または分枝鎖のモノ-またはジ-塩基性アルキルエステル（例えば、ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミスチリン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシルなど）または分枝鎖エステルの混合物が用いられる。これらは、単独または目的の特性に応じた組み合わせで用いられ得る。あるいは、高融点の脂質（例えば白色軟パラフィンおよび/または流動パラフィンなど）、または他の鉛油を用いることができる。

【0114】

非経口投用製剤は、水性または非-水性の等張無菌注射用液剤または懸濁剤の形態であってよい。これらの液剤および懸濁剤は、経口投用製剤での使用について記載した1つ以上の担体または希釈剤を用いて、あるいは他の適当な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、無菌の粉末または顆粒から製造されうる。該化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、コーンオイル、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントゴム、および/または様々なバッファー中に溶解させてよい。他のアジュバントおよび投与方法は、製薬の分野において十分にかつ広く知られている。該活性成分はまた、適切な担体（生理食塩水、ブドウ糖または水が含まれる）、またはシクロデキストリン（すなわちキャブティソル（登録商標））、共溶媒可溶化剤（すなわちプロピレングリコール）もしくはミセル可溶化剤（すなわちTween80）を有する組成物として注入により投与してもよい。

【0115】

該無菌の注射用製剤はまた、無毒の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌の注射用液剤または懸濁剤、例えば1,3-ブタンジオール中の液剤、であってよい。許容されるビヒクルおよび溶媒のうちで用いてよいものは、水、リンガー液、および生理食塩水である。加えて、無菌の固定油が、溶媒または懸濁化媒質として通常用いられる。この目的のため、いずれの刺激の少ない固定油（合成モノ-またはジグリセリドが含まれる）を用いてよい。さらに、脂肪酸（例えばオレイン酸など）が注射剤の製造で用いられる。

【0116】

該医薬組成物は、通常の製薬工程（例えば滅菌など）で処理してもよく、および/また

10

20

30

40

50

は通常のアジュバント（例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、バッファー）を含んでもよい。錠剤および丸薬は、さらに腸溶コーティングで製造することができる。そのような組成物はまた、アジュバント（例えば湿潤剤、甘味剤、香料、および芳香剤）を含みうる。

【0117】

本発明の医薬組成物は、式(I)の化合物、または医薬的に許容されるその塩、および適宜、いずれの医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルから選択されるさらなる物質（agent）を含む。本発明の別の組成物は、本明細書に記載の式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩、および医薬的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。

10

【0118】

本発明の医薬組成物に用いてもよい医薬的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルには、限定はされないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)（例えば、d--トコフェロールポリエチレングリコール 1000 コハク酸塩）、医薬剤形で用いる界面活性剤（例えば、Tweenまたは他の同様のポリマーデリバリーマトリックス）、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム）、飽和植物性脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩または電解質（例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロック重合体、ポリエチレングリコール）および羊毛脂が含まれる。シクロデキストリン（例えば、-、-、および-シクロデキストリン）または化学的に修飾された誘導体（例えば、2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン）、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載の式の化合物の送達を高めるために、有利に用いられる。

20

【0119】

（有用性）

ヒト免疫系は、感染症、疾患または死を引き起こし得る、微生物、ウイルス、および寄生生物から身体を防御するように発展してきた。複雑な制御メカニズムは、免疫系の様々な細胞成分が、個体に永久的もしくは著しいダメージをもたらすことなく、外来物質または器官を標的とすることを確実なものとする。現時点では起因事象はよく分かっていないが、自己免疫疾患状態において、該免疫系はその炎症反応を罹患個体の標的器官に向ける。種々の自己免疫疾患は、典型的には、影響を受ける主要なもしくは最初の標的器官もしくは組織により特徴づけられる；例えば、関節リウマチの場合は関節、橋本甲状腺炎の場合は甲状腺、多発性硬化症の場合は中枢神経系、1型糖尿病の場合は膵臓、そして、炎症性腸疾患の場合は腸。従って、免疫系においてまたは免疫系のある特定の細胞型（例えば、B-リンパ球、およびTリンパ球、T細胞）において作用する治療薬は1つ以上の自己免疫疾患において有用性を有しうることが認められている。

30

【0120】

S1P受容体は自己免疫疾患を含む幅広い治療的適用のための良好な標的であることが、本明細書に引用された文献を含め、当分野において良く認識されている。S1P受容体は、個々の受容体が組織-特異的および反応-特異的の両方であるため、良好な薬物標的となる。1つの受容体に対して選択的なアゴニストもしくはアンタゴニストの開発は、細胞応答をその受容体を有する組織に限局化し、望ましくない副作用を制限するので、S1P受容体の組織特異性は重要である。S1P受容体の反応特異性はまた、他のプロセスに影響を与えることなく、ある特定の細胞応答を惹起もしくは抑制するアゴニストもしくはアンタゴニストの開発を可能にするので、重要である。従って、あるいくつかのS1P受容体ファミリーメンバー上では作用するが、他のファミリーメンバーにおいては活性が低下しているか

40

50

もしくは活性のない化合物が望ましく、改善された副作用プロファイル(すなわち、望ましくない副作用の縮小または排除)とともに、治療効果をもたらすことが予期される。

【0121】

S1P₁に関して本明細書で用いる用語「アゴニスト」は、薬理作用(例えば、T細胞の運動性の低下、T細胞のトラフィッキングの低下、またはリンパ組織からのT細胞の放出の低下)を発現する物質を言う。(Rosen et al., *Trends Immunol.*, 28:102 (2007)).

【0122】

アゴニストとしてのそれらのS1P₁活性のおかげで、本発明の化合物は、自己免疫疾患もしくは慢性炎症疾患の治療もしくは予防に有用な免疫調節剤である。本発明の化合物は、免疫抑制が整っている免疫系(例えば、骨髄)、器官もしくは移植片拒絶、自己免疫疾患および慢性炎症疾患(全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、1型糖尿病(diabetes mellitus)、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ぶどう膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェグナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、および喘息を含む)を抑制するのに有用である。

【0123】

より具体的には、本発明の化合物は:器官もしくは組織の移植、移植に関連してもたらされる移植片対宿主病、自己免疫症候群(関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、1型糖尿病、ぶどう膜炎、後部ぶどう膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎を含む)、感染後自己免疫疾患(リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む)、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、尋麻疹、血管浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症(cutaneous eosinophilia)、エリテマトーデス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季力タル、ベーチェット病に関連するぶどう膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー(dystrophy epithelialis cornea)、角膜白斑、眼類天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道疾患(reversible obstructive airway disease)、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、粉塵喘息、慢性もしくは難治性の喘息、遅発型喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症により引き起こされる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壞死性腸炎、熱傷に関連する腸の病変、セリック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャーリー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎(multiple neuritis)、単発神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、バセドウ病、赤芽球瘡、再生不良性貧血、低形成性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑(leukoderma vulgaris)、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ウェグナー肉芽腫症、シェーグレン症候群、脂肪症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯セメント質(substantia ossea dentis)の病変、糸球体腎炎、脱毛の予防もしくは発毛をもたらすことおよび/または発毛および毛髪の成長の促進による男性型脱毛症または老人型脱毛症、筋ジストロフィー、濃皮症(pyoderrna)およびセザリー症候群、アジソン病、保存か移植もしくは虚血性疾患で生じる器官の虚血再灌流障害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射により引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素もしくは薬剤により引き起こされる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、硝子体瘢痕(vitreal scarring)、角膜アルカリ熱傷、多形性紅斑皮膚炎(dermatitis erythema multiforme)、線状IgA水疱性皮膚症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、肺炎、環境汚染、加齢、発癌、カルシノーマの転移および高山病により引き起こされる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリ

10

20

30

40

50

エン-C₄放出により引き起こされる疾患、ペーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、肝部分切除、急性肝壊死、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、もしくはアノキシアにより引き起こされる壊死、B型ウイルス性肝炎、非-A/非-B型肝炎、硬変症、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発性肝不全、「急性憎悪」肝不全（“acute-on-chronic” liver failure）、化学治療効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV感染症、AIDS、癌、老年認知症、トラウマ、ならびに慢性細菌感染症からなる群から選択される疾患もしくは障害の治療もしくは予防に有用である。

【0124】

器官もしくは組織の移植に対する抵抗性または器官もしくは組織の移植拒絶反応の予防または治療を必要とする哺乳動物患者において、それらを予防または治療する方法もまた本発明の範囲内において具体化され、それには式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することが含まれる。移植に対する抵抗性または移植拒絶反応の予防または治療のために治療上有効な量が投与されうる。

10

【0125】

さらなる別の実施態様は、免疫系の抑制を必要とする哺乳動物患者において免疫系を抑制する方法であって、式(I)の化合物または医薬的に許容されるその塩を患者に投与することを特徴とする、該方法である。免疫系を抑制するために治療上有効な量が投与されうる。

【0126】

何よりもとりわけ、本明細書に記載の方法は、骨髄もしくは器官移植片拒絶を治療または予防するための方法であって、そのような治療または予防が必要な哺乳動物患者に式(I)の化合物もしくはその医薬的に許容されるを投与することを含む方法を包含する。骨髄もしくは器官移植片拒絶を治療または予防するために治療上有効な量が投与されうる。

20

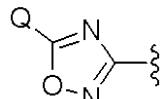
【0127】

一実施態様は、自己免疫疾患および/または炎症性疾患の処置方法であって、それを必要としている哺乳動物に少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法と提供する。別の実施態様は、自己免疫疾患および/または炎症性疾患の処置のための療法において用いるための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、自己免疫疾患および/または炎症性疾患の治療もしくは予防のための医薬の製造のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。これらの実施態様において、治療上有効な量が用いられる。好ましくは、これらの実施態様において、該自己免疫疾患および炎症性疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患(クローン病および潰瘍性大腸炎を含む)、乾癬、または薬剤として防ぐ移植器官の拒絶反応(as an agent to prevent the rejection of transplanted organs)から選択される。この実施態様の方法において用いるのに適切な化合物の例としては、式中、

30

Aが、式：

【化50】



40

であり；R₁が-(CH₂)_aOHまたは-(CH₂)_aCOOHであり；R₂がF、-OH、または-CH₃であり；R₃がHであり；R₄がHであり；R₅がHまたは-CH₃であり；R₆が-CF₃であり；tが0または1であり；xが0または1であり；そして、Q、W、m、およびnが第1の態様において定義されている、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。好ましくは、Qはチオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、または5-チアゾリルである。好ましくは、R_aはC₃₋₄アルキル、-CH₂CF₃、シクロヘキシリル、テトラヒドロピラニル、または、フェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基であり、ここで該環式基は、F、Cl、Br、C₁₋₃アルキル、-CF₃、および/もしくは-OCH₃から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている。好ましくは、Qは0または1個のR_bで置換

50

されており、ここでR_bはC₁₋₃アルキルまたは-CF₃であるが、ただし、R_aがアルキルである場合、R_bは-CF₃である。本実施態様の方法には、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬的に有効な塩を投与することが含まれる。

【0128】

別の実施態様において、血管疾患を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳動物に、少なくとも1つの式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。別の実施態様は、血管疾患の処置のための療法における使用のための、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を提供する。別の実施態様において、血管疾患の処置のための医薬の製造における、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。治療上有効な量が、これらの実施態様において用いられる。好ましくは、これらの実施態様において、該血管疾患はアテローム性動脈硬化症または虚血再灌流障害から選択される。

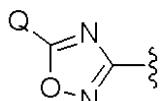
10

【0129】

一実施態様は、Gタンパク質結合受容体S1P₁の活性に関連する疾患もしくは障害を処置するための方法であって：

Aが、式：

【化51】



20

であり；R₁が-(CH₂)_aOHまたは-(CH₂)_aCOOHであり；R₂がF、-OH、または-CH₃であり；R₃がHであり；R₄がHであり；R₅がHまたは-CH₃であり；R₆が-CF₃であり；tが0または1であり；xが0または1であり；そして、Q、W、m、およびnが第1の態様において定義される、式(I)の化合物またはその医薬的に許容される塩を哺乳動物患者に投与することを含む方法を提供する。好ましくは、Qはチオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、または5-チアゾリルである。好ましくは、R_aはC₃₋₄アルキル、-CH₂CF₃、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、またはフェニル、ピリジニル、もしくはピリミジニルから選択される環式基であり、ここで該環式基は、F、Cl、Br、C₁₋₃アルキル、-CF₃および/もしくは-OCH₃から独立して選択される0~2個の置換基で置換されている。好ましくは、Qは0または1個のR_bで置換されており、ここでR_bはC₁₋₃アルキルまたは-CF₃であるが、ただし、R_aがアルキルである場合、R_bは-CF₃である。本実施態様の方法には、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその医薬的に有効な塩の投与が含まれる。

30

【0130】

S1P₁-関連症状を処置する方法には、式(I)の化合物を単独か、あるいは互いにおよび/またはそのような症状の処置に有用な他の適切な治療薬と組み合わせて、投与することが含まれる。従って、「治療上有効な量」はまた、S1P₁受容体においてアゴニストとして作用するのに有効である特許請求の化合物の組み合わせの量を含むことも意図する。化合物の組み合わせは、好ましくは、相乗的な組み合わせである。相乗作用は、例えば、Chou et al., Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984)によって記載されるように、組み合わせて投与された場合の化合物の効果が、単剤として単独で投与された場合の化合物の相加効果よりも大きい場合に生じる。通常、相乗効果は該化合物の最適以下の濃度にて最も明瞭に示される。細胞毒性の低下、有効性の増大、またはいくつかの他の個々の成分と比べた有益な効果の点において、相乗作用があり得る。

40

【0131】

そのような他の治療薬の例としては、副腎皮質ステロイド薬もしくはグルココルチコイド、例えばデキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、およびプレドニゾン；PDE4阻害薬、例えばロリプラム、シロミラスト、ロフルミラスト、およびオグレミラスト；サイトカイン抑制性抗炎症薬(CSAID)およびp38キナーゼの阻害薬、米国特許第4,200,750号に開示の4-置換イミダゾ[1,2-A]キノキサリン；細胞表面分子、例えばCD2、CD3、CD4、CD8、CD20(例えばリツキサン(登録商標))、CD25、CD30、CD40、CD69、CD80(B7.1)

50

、CD86(B7.2)、CD90、CTLA(例えばアバタセプト(オレンシア(登録商標)))またはそれらのリガンド(CD154(GP39、もしくはCD40L)を含む)を対象とする抗体もしくは融合タンパク質;ヒトサイトカインもしくは増殖因子に対する抗体か、ヒトサイトカイン(例えば、TNF)もしくは増殖因子の融合タンパク質かまたは可溶性受容体、例えば、インフリキシマブ(レミケード(登録商標))、エタネルセプト(エンブレル(登録商標))、アダリムマブ(ヒュミラ(登録商標))、LT、IL-1(例えばアナキンラ(キネレット(登録商標)))(IL-1受容体アンタゴニスト)、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6(例えばCNT0 328(キメラ抗-IL-6抗体)、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-17、IL-21、IL-23(例えばウステキヌマブ(ヒト抗-IL-12/23モノクローナル抗体)、およびインターフェロン(例えばインターフェロン1a(アボネックス(登録商標)、レビフ(登録商標))、インターフェロン1b(ベタセロン(登録商標));インターフェロン受容体アンタゴニスト、例えばタイサブリ(登録商標);高分子剤、例えば酢酸グラチラマー(コパクソン(登録商標));スルファサラジン、メサラミン、ヒドロキシクロロキン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えばサリチル酸塩(アスピリン、サルサラート、およびサリチル酸マグネシウムを含む)、および非-サリチル酸塩(例えば、イブプロフェン、ナプロキセン、メロキシカム、セレコキシブおよびロフェコキシブ);抗ウイルス薬、例えばアバカビル;抗増殖薬、例えばメトトレキサート、メルカプトプリン、レフルノミド、シクロスボリン、ミコフェノレート(mycophenolate)、FK506(タクロリムス、プログラフ(登録商標));細胞傷害性薬剤、例えばアザチオプリンおよびシクロホスファミド;核移行阻害剤(nuclear translocation inhibitor)、例えばデオキシスパガリン(DSG);金含有製剤、例えばオーラノフィン;ペニシラミン(penicillamine)、およびラパマイシン(シロリムスもしくはラパミューン(登録商標))、あるいはそれらの誘導体が挙げられる。
10
20

【0132】

上記の他の治療薬は、本発明の化合物と組み合わせて用いる場合、例えば、Physicians' Desk Reference(PDR)に示される量か、または他に当業者により決定される量で用いられる。本発明の方法において、そのような他の治療薬は、本発明の化合物より前、同時に、または後に投与してもよい。

【0133】

(製造方法)

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に周知の多くの方法で製造することができる。本発明の化合物は、以下に記載される方法、ならびに有機合成化学の分野で公知の合成方法、あるいは当業者により認められているその改変方法を用いて合成することができる。好ましい方法としては、限定はされないが、以下に記載のものが挙げられる。本明細書中の全ての引用文献は、引用によりその全般が本明細書に援用される。
30

【0134】

本発明の化合物は、この項に記載の反応および技法を用いて製造されうる。該反応は、用いる試薬および物質に適した溶媒中で実施され、もたらされる変換に適切である。また、以下に記載の合成方法の説明において、提示した反応条件(溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ方法を含む)は全て、該反応の標準である条件となるように選択され、それは当業者によって容易に認識されるべきであると解される。分子の様々な部分に存在する官能性が、提示された試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成の分野の当業者により理解される。反応条件に適合する置換基がそのように制限されることは当業者にとっては容易に明白であり、よって代替方法が用いられなくてはならない。これにより、本発明の目的の化合物を得るために、合成工程の順序を改変する判断か、またはさらに別の1つの特定のプロセススキームを選択する判断が、しばしば必要とされうる。また、この分野のいずれの合成経路の計画における別の主流の判断が、本願に記載の化合物に存在する反応性官能基の保護のために用いられる保護基の賢明な選択であることが認識されるであろう。Greene et al. (Protective Groups In Organic Synthesis, Third Edition, Wiley & Sons (1999))により、熟練した実践者のための多くの別法についての信頼できる説明が記載されている。
40
50

【0135】

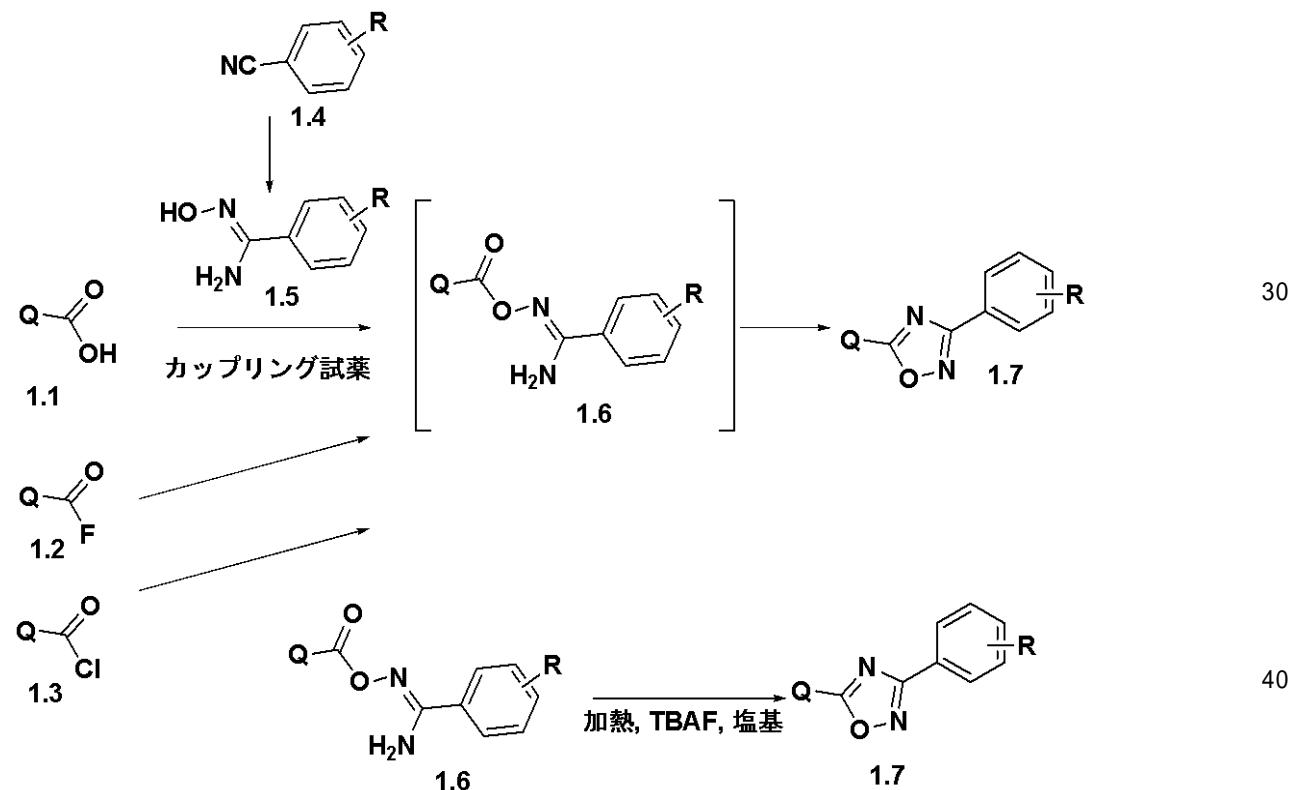
式(I)の化合物は、以下のスキームにおいて説明される方法を参考することによって、製造されうる。そこに示されるように、最終生成物は、式(I)と同じ構造式で示される化合物である。スキームに従って、試薬を適切に選択して適切に置換することにより、いずれの式(I)の化合物も製造されうることが理解されるであろう。溶媒、温度、圧力、および他の反応条件は、当業者により容易に選択されうる。出発物質は市販されているか、あるいは当業者により容易に製造される。化合物の組成は、この項かまたは明細書の他の部分に記載される通りである。

【0136】

スキーム1に示すとおり、本発明のオキサジアゾール化合物(1.7)は、様々なカップリング試薬(例えば、EDC、HOBT、BOP、BOP-Cl)を用いて、カルボン酸(1.1)とN'-ヒドロキシベンズイミドアミド(1.5)(対応するベンゾニトリル(1.4)から製造)を反応させることによって製造されうる。別法として、該N'-ヒドロキシベンズイミドアミドを、酸フルオリド化合物(1.2)もしくは酸クロリド化合物(1.3)と反応させてもよい。各々の場合において、はじめに形成されたN'-アシルオキシベンズイミドアミド(1.6)は、該反応条件下において、オキサジアゾールに自然に変換しうる。該N'-アシルオキシベンズイミドアミド(1.6)が自然に環化しない場合は、それを単離し、反応条件で処理して、(1.7)への脱水環化を達成してもよい。そのような条件には、加熱(従来型かマイクロ波のいずれか)、またはフルオリド源(例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド)もしくは塩基(例えばカリウムt-ブトキシド)を用いた処理が含まれる。

スキーム1

【化52】



【0137】

スキーム2に示すとおり、上述の手段によって酸(1.1)、酸フルオリド(1.2)もしくは酸クロリド(1.3)と完全に官能化されたN'-アシルオキシベンズイミドアミド(2.1)および(4.5)を反応させて構造(2.2)の化合物を製造することを介して、式(I)の化合物を製造してもよい。脱保護反応条件を用いてヘテロ環化合物(2.2)から保護基を除去して、式(I)の化合物を得ることが意図されている。例えば、R₁がエステルである場合、強酸/水(例えば、HCl)を用いた処理か、または塩基(例えば、NaOH)を用いた加水分解により、対応するカル

10

20

30

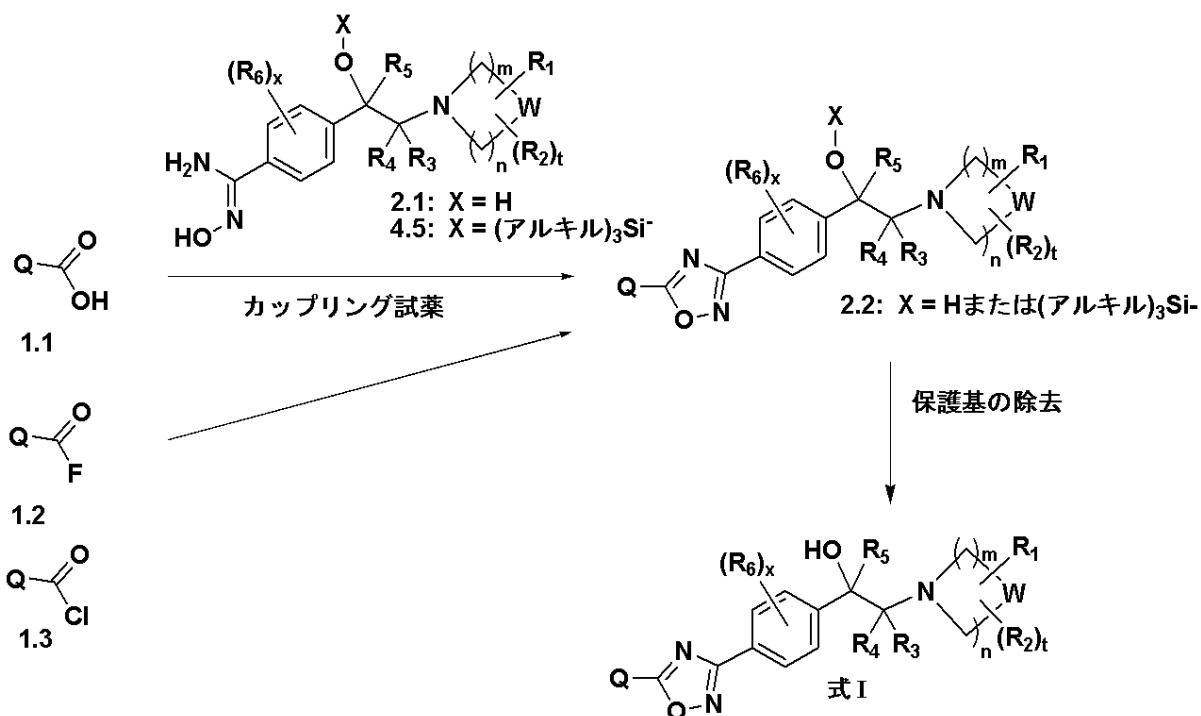
40

50

ポン酸が得られるであろう。R₁がSEM-保護テトラゾール(SEM = Me₃SiCH₂CH₂OCH₂-)である場合、強酸性水溶液もしくはテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて脱保護することができる。Xがトリアルキルシリル保護基である場合、強酸性水溶液もしくはテトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて脱保護して、式(I)の化合物を得てもよい。

スキーム2

【化53】



【0138】

別法として、スキーム3に記載のとおりに、最終的な中間体(2.1)を製造してもよい。ビニルボロン酸の場合、Pd(0)の存在下、スティル反応もしくはスズキ反応において、アリールブロミド(3.1)、ヨージド、もしくはトリフレートと、適宜置換されたビニルスタンナン試薬を反応させて(Chem. Rev., 107:133-173 (2007) 参照)、スチレン(3.2)を製造することができる。このオレフィンをエポキシ化(*m*-クロロ過安息香酸といった試薬を用いて)して、エポキシド(3.3)を得てもよい。次いで、熱的条件下か、またはルイス酸の存在下において、このエポキシドを適切に置換されたヘテロ環アミン(3.9)と反応させてアミノアルコール(3.4)を得る。この化合物を、塩基の存在下においてヒドロキシルアミンもしくはその塩を用いて処理し、加熱して、N'-ヒドロキシベンズイミドアミド(2.1)を形成させることができる。

【0139】

別法として、また、該アリールブロミド(3.1)を、ビニル 1-アルコキシ-1-トリアルキルスタンナンとのスティルカップリングで処理してビニルエーテル(3.6)を形成させてもよく、その後、それを求電子的ブロミド供給源(例えば、限定はされないが、N-ブロモスクシンイミド)を用いて処理して、ブロモメチルケトン(3.7)を得ることができる。また、化合物(3.7)は、適切に官能化されたアセトフェノン(図示せず)の求電子的ブロム化によって直接的に合成されてもよく、当業者に周知の方法を用いて合成されてもよい。ブロモメチルケトン(3.7)とアミン(3.9)の反応によりアミノメチルケトン(3.8)を得ることができる。次いでこの物質を、例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元して、キラルアミノアルコール(3.4)を得てもよい。求核的炭素供給源の添加(例えば、R₅MgBr; R₅-Li; およびTMS-R₅、TBAFの存在下において)により、中間体(3.4)を得ることができ、ここで、R₅はH以外である。

【0140】

10

20

30

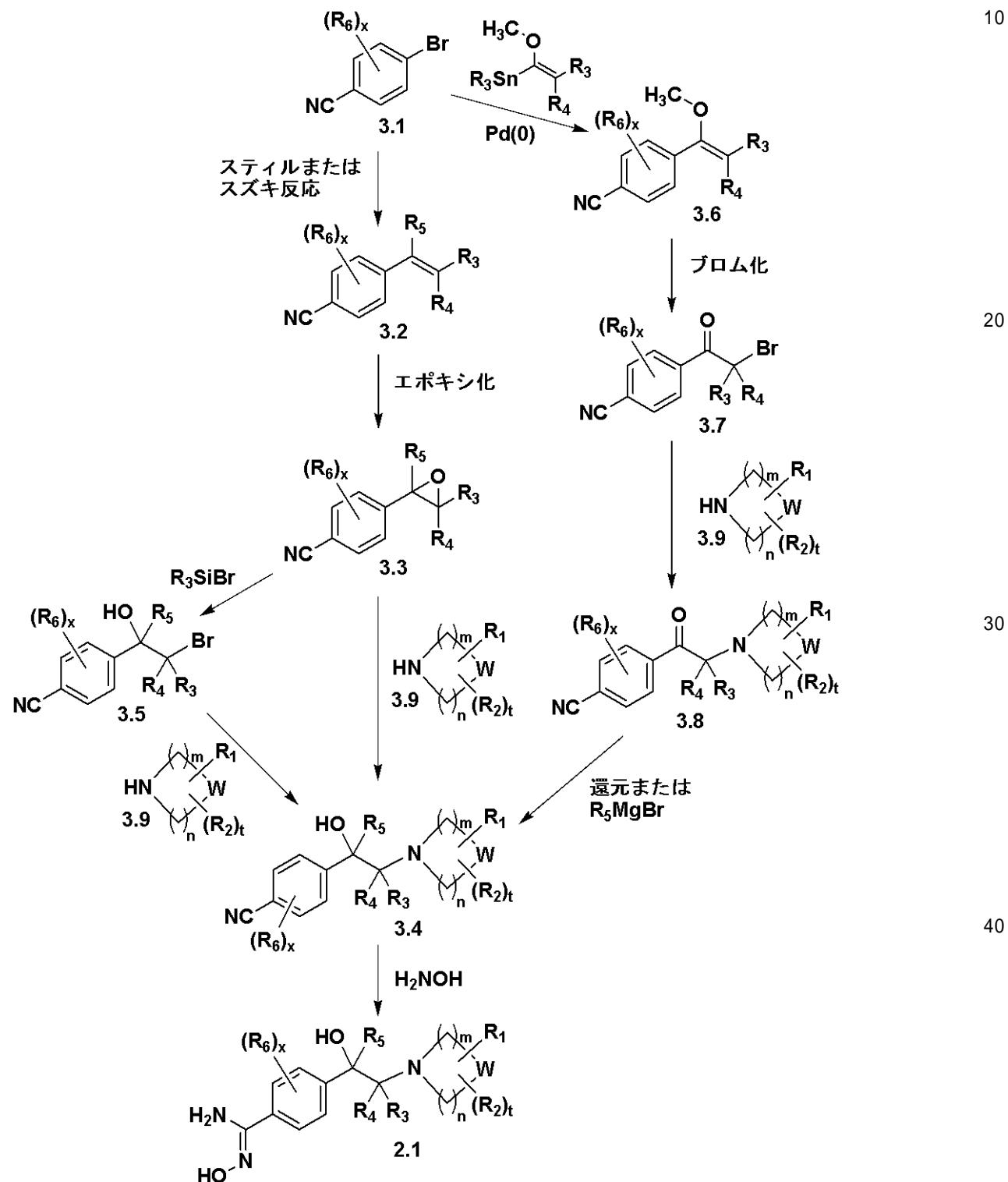
40

50

また、中間体エポキシド(3.3)を、トリアルキルシリルプロミド(例えばプロモトリエチルシラン)を用いて位置選択的に開き、反応条件およびワークアップに応じて、シリル保護プロモアルコールもしくはヒドロキシプロモアルコールのいずれか(3.5)を得てもよい。ヒドロキシルプロモアルコール(3.5)とアミン(3.9)の反応により目的のアミノアルコール(3.4)を得る。次いで、スキーム3に図示するとおり、アミノアルコール(3.4)をヒドロキシルアミンで処理することによって、目的のN'-ヒドロキシベンズイミドアミド(2.1)に変換することができる。

スキーム3

【化54】



【0141】

50

式(1)の化合物の特定のエナンチオマーおよびジアステレオマーを製造する汎用的方法をスキーム4に記載する。プロモケトン(3.7)(市販されているか、またはスキーム3に記載の通りに合成される)を、数々の不斉キラル還元剤(例えば、*Tetrahedron: Asymmetry*, 17:1769-1774 (2006)に記載される酵素的還元、またはAngew. Chem. Int. Ed., 37:1986-2012 (1998)に記載される化学的還元)を用いて還元して、目的のキラルアルコール(4.1)を得ることができる。トリアルキルシリル保護基を用いてヒドロキシル基を保護することによって化合物(4.2)が得られ、それを多様な構造の第二級アミン(3.9)とSN2反応において反応させて化合物(4.3)を得ることができる。この化合物をヒドロキシルアミンで処理することによって、アミドキシム(4.4)を得ることができる。別法として、上記の工程順序(キラル還元、アミンSN2反応、およびヒドロキシル保護)は、最終的に同一の中間体(4.4)が得られるように再編成されてもよい。従って、(3.7)とアミン(3.9)のSN2反応により(3.8)を製造した後、還元して(4.6)を形成させ、そしてシリル保護により(4.3)を得て、ヒドロキシルアミンを用いた処理の後、(4.4)を同様に得ることができる。あるいは、中間体(4.1)を、アミン(3.9)もしくは(4.1)による脱離基(例えばBr)のSN2置換を介して、(4.6)に直接的に変換することができるか、中間体エポキシド(4.5)に環化させることができ、それをアミン(3.9)によりエポキシドを開環することを経て、アミノアルコール(4.6)を形成させることができる。注記:(4.5)から(4.6)へのエポキシド開環により、(4.6)(そして最終的には(4.4))に示されるものへのR₃/R₄立体化学の反転がもたらされる(しかし、R₃/R₄基および用いられる条件に応じて(4.6)のいずれかのジアステレオマーが製造されうることを図示することが意図されている)。

10

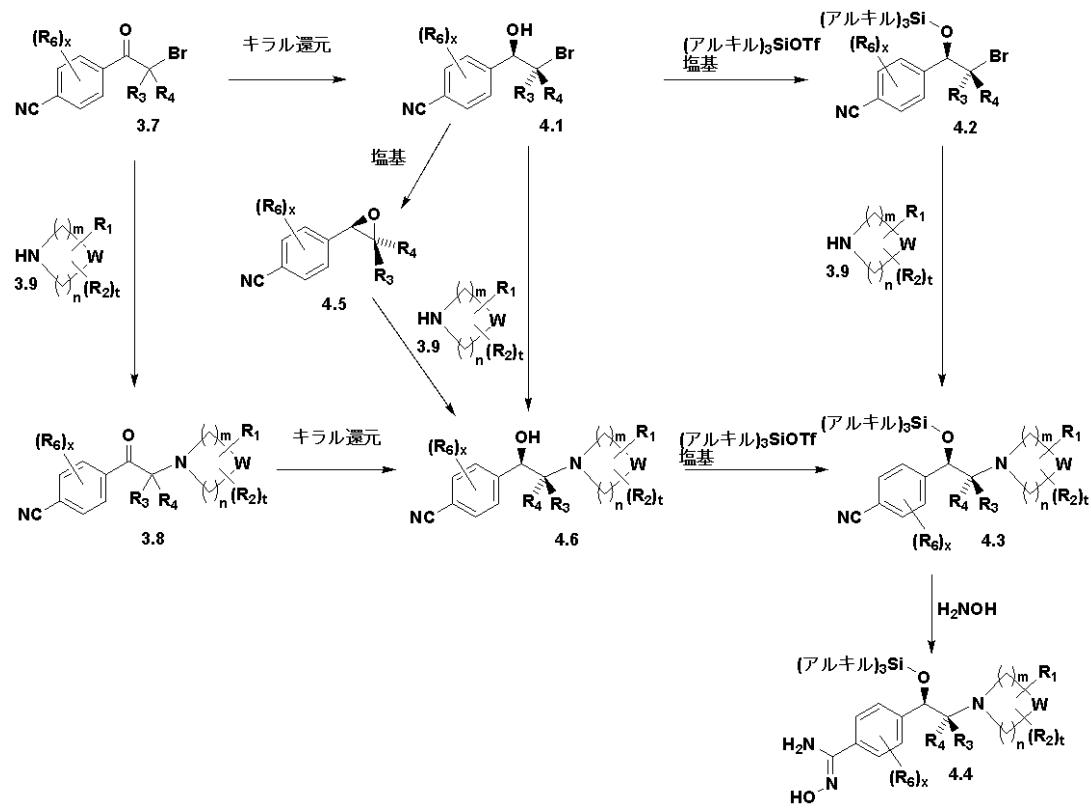
20

30

40

スキーム4

【化55】



【0142】

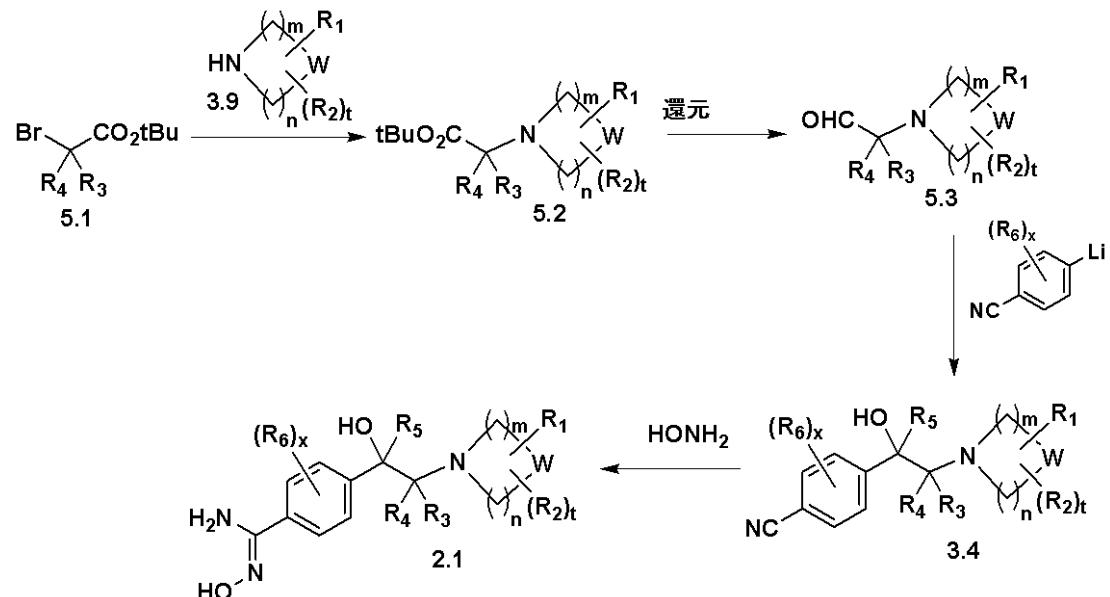
中間体アミノアルコール(2.1)を製造するための別法をスキーム5に示す。第二級アミン(3.9)(市販されているか、文献の方法を用いて合成されるか、または本明細書に記載の方法を用いて合成される)を、SN2反応において塩基性条件下で、置換tert-ブチルプロモアセテート(5.1)と反応させて、アミノエステル(5.2)を得てもよい。この中間体を、非極性溶媒(例えばトルエン)中の水素化ジイソブチルアルミニウムといった条件を用いてか、あるいは、1)酸性条件下でのt-ブチルエステルの脱保護、2)ボラン試薬(例えば、ボラン

50

-ジメチルスルフィド錯体)を用いた得られた酸のアルコールへの還元、および3)数々の方法を用いたアルコールのアルデヒドへの酸化(Synlett, 13:2295-2298 (2004)に記載されるスワーン酸化、 SO_3 -ピリジン、デス-マーチンペルヨージナン)の3工程の方法(有機合成の分野の当業者には周知である)を用いて、アミノアルデヒド(5.3)へと選択的に還元してもよい。次いで、中間体アミノアルデヒド(5.3)を、メタル化4-シアノアレン(例えば、4-シアノ-1-リチオベンゼン)を用いて処理して、目的のアミノアルコール(3.4)を得ることができる。その後、この化合物を、上述の通りN'-ヒドロキシベンズイミドアミド(2.1)に変換し、スキーム2の方法によって式(I)の化合物を得ることができる。

スキーム5

【化56】



【0143】

式(I)の化合物を合成する別の方法は、スキーム3に詳述した化学変換を用いることであり、ここで、該ヘテロ環側鎖は合成の最後ではなく最初に導入される。スキーム6に示されるとおり、これはスキーム1に記載の合成方法を用いることにより達成されて、官能化された中間体プロミド(6.1)もしくはスチレン(6.2)(スティル反応において適宜置換されたビニルスタンナン試薬か、またはスズキ反応においてビニルボロン酸を用いて、(6.1)から製造することもできる)が得られる。オレフィン(6.2)をエポキシ化(*m*-クロロ過安息香酸といった試薬を用いて)して、エポキシド(6.3)を得てもよい。次いで、このエポキシドを、熱的条件下もしくはルイス酸の存在下においてヘテロ環アミン(3.9)と反応させて、アミノアルコール(6.4)を得ることができる。この化合物を、いずれの保護基を除去するために適切な試薬を用いて処理して、式(I)の化合物を得ることができる。

【0144】

別法として、該アリールプロミド(6.1)を、ビニル1-アルコキシ-1-トリアルキルスタンナンとのスティルカップリングで処理してビニルエーテル(6.6)を得てもよく、次いで、それを求電子的プロミド供給源(例えば、限定はされないが、N-プロモスクシンイミド)を用いて処理して、プロモメチルケトン(6.7)を得ることができる。また、化合物(6.7)は、適切に官能化されたアセトフェノン(図示せず)の求電子的プロム化によって直接的に合成されてもよく、当業者に周知の方法を用いて合成されてもよい。この中間体とアミン(3.9)を反応させて、アミノメチルケトン(6.8)を得ることができる。次いでこの物質を、還元(例えば、水素化ホウ素ナトリウムを用いて)してラセミ体アミノアルコール(6.4)を製造するか、あるいはスキーム4の方法を用いて特定の立体異性体を製造してもよい。あるいは、求核的炭素供給源(例えば、 R_5MgBr ; $\text{R}_5\text{-Li}$; およびTMS- R_5 、TBAFの存在下)を用いて(6.8)を処理して、中間体(6.4)を得ることができ、ここで R_5 はH以外である。

【0145】

10

20

30

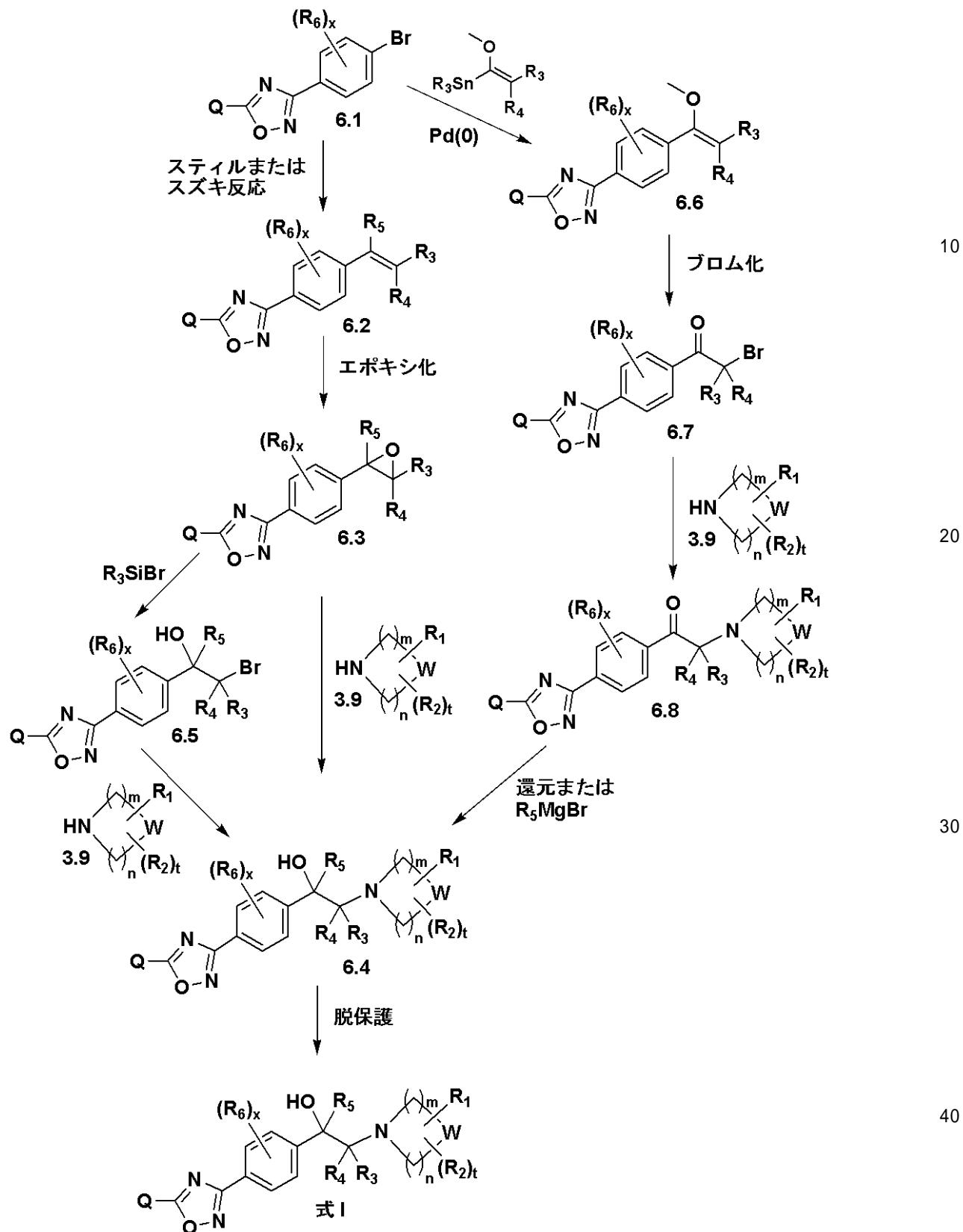
40

50

中間体エボキシド(6.3)をトリアルキルシリルプロミド(例えばプロモトリエチルシラン)を用いて位置選択的に開き、反応条件およびワークアップに応じてシリル保護プロモアルコールもしくはヒドロキシプロモアルコールのいずれか(6.5)を得てもよい。ヒドロキシリルプロモアルコール(6.5)をアミン(3.9)と反応させて、目的のアミノアルコール(6.4)を得る。アミノアルコール(6.4)は、上述の通り、脱保護によって式(I)の化合物に直接的に変換される。

スキーム6

【化 5 7】



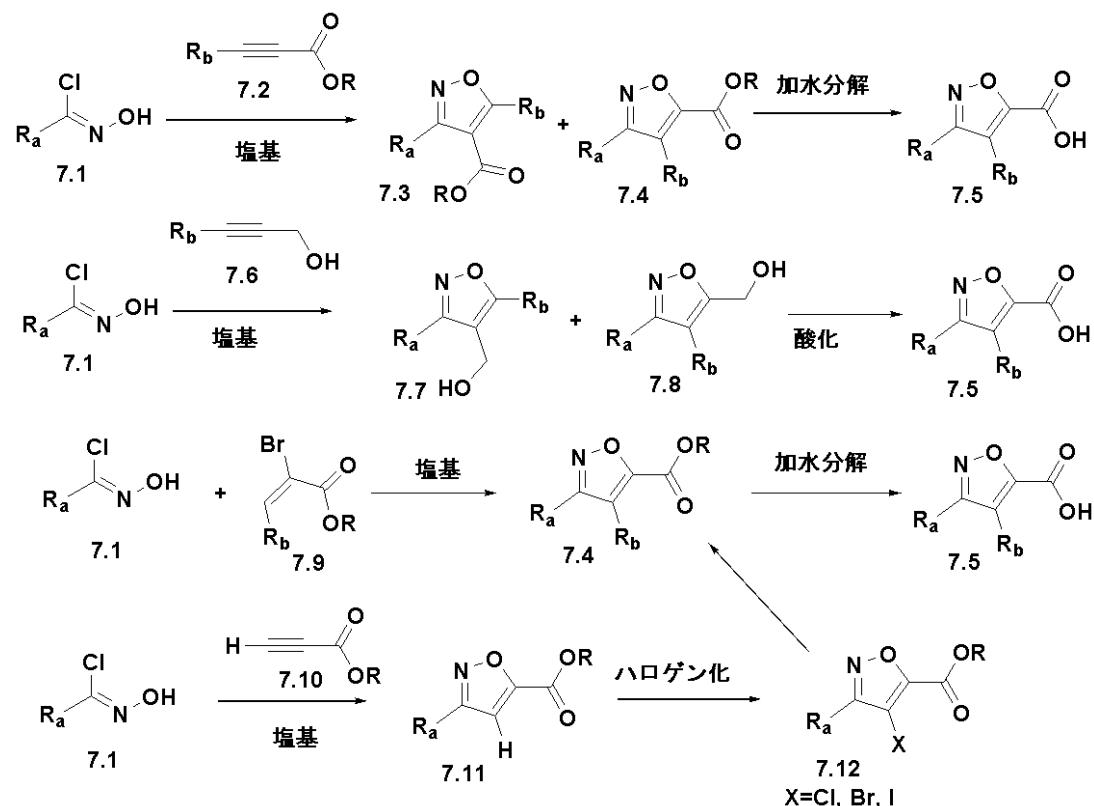
【 0 1 4 6 】

カルボン酸フラグメント(1.1)は、様々な方法（5-位にカルボン酸基を有するイソオキザゾールについてスキーム7に図示されるものを含む）により製造されうる。塩基性条件下においてクロロ-オキシム(7.1)を置換プロピオレート(7.2)と反応させることにより、イソオキザゾールカルボキシレート(7.3/7.4)の混合物（通常は位置異性体(7.3)が有利）が得られる。該異性体の分離（例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相プレパ

ラティブHPLCにより)後、(7.4)を加水分解して所要のイソオキザゾールカルボン酸(7.5)を得てもよい。塩基性条件下においてクロロ-オキシム(7.1)を置換プロパルギルアルコール(7.6)と反応させることにより、イソオキザゾールカルボキシレート(7.7/7.8)（通常は異性体(7.8)が有利）の混合物が得られる。該異性体の分離(例えば、シリカゲルクロマトグラフィーまたは逆相プレパラティブHPLCにより)後、(7.8)を酸化して酸(7.5)を得てもよい。また、エステル(7.4)を、(7.1)と置換2-プロモ-アクリレート(7.9)を反応させることにより、位置選択的に得てもよい。クロロ-オキシム(7.1)を無置換プロピオレート(7.10)と反応させると、イソオキサゾール(7.11)が位置選択的に得られる。その後、該無置換イソオキザゾールの位置をハロゲン化誘導体(7.12)に変換してもよく、次いでそれをさらなる変換(限定はされないが、遷移金属クロスカップリング反応または挿入反応が含まれる)に用いてもよい。

スキーム7

【化58】



【0147】

3-位にカルボン酸基を有するイソオキサゾールを製造するための合成経路を、スキーム8に図示する。内部アルキン(8.1)を、熱分解条件下(不活性溶媒もしくは無溶媒において加熱)において2-ニトロマロン酸ジメチル(8.2)と反応させることによってか、あるいは塩基性条件下においてクロロ-オキシム(8.5)と反応させることによって、イソオキサゾール-3-カルボン酸エステル(8.3)を製造してもよい。該エステル(8.3)を加水分解した後で酸(8.4)が得られる。末端アルキン(8.6)とクロロ-オキシム(8.7)との反応により、4-位での置換を欠くイソオキサゾールエステルがもたらされる。その後、該無置換イソオキサゾールの位置をハロゲン化誘導体(8.9)に変換し、次いでそれをさらなる変換(限定はされないが、遷移金属クロスカップリング反応または挿入反応が含まれる)に用いてもよい。

スキーム8

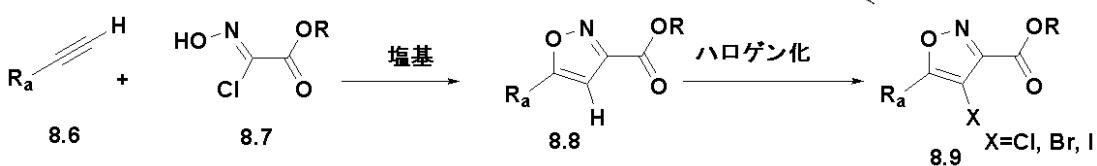
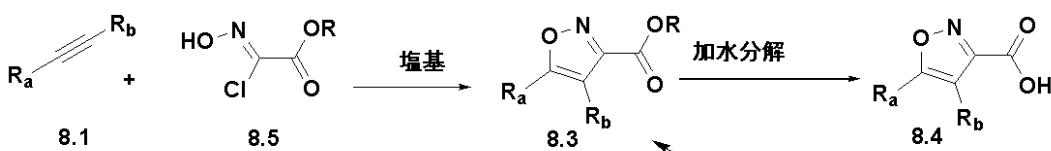
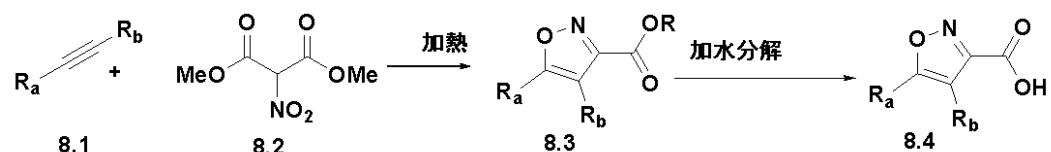
10

20

30

40

【化59】



【0148】

カルボン酸フラグメント(1.1)は、様々な合成方法（ピラゾールおよびイミダゾールカルボン酸の合成を説明するスキーム9に図示されるものを含む）により製造されうる。アセト酢酸エステル化合物(9.1)を活性化メチレン誘導体(9.2または9.6)に変換することができる（例えば、触媒量の酸（例えばパラ-トルエンスルホン酸）の存在下において、各々、オルトギ酸トリエチルまたはN,N-ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール(DMF-DMA)との反応により）。次いで、化合物(9.2または9.6)を、様々な溶媒（極性、非極性、プロトン性、非プロトン性）中で、必要に応じてさらなる塩基の存在下もしくは非存在下において、ヒドラジンまたは一置換ヒドラジンと反応させて、ピラゾールエステル(9.4)を得ることができる。化合物(9.4)を、単離するかまたはそのまま加水分解して、対応するピラゾール酸(9.5)を得ることができる。文献の方法（Zh. Organischeskoi Khim., 30:1225-1229 (1994)）を用いて、様々な溶媒（例えば、エタノール）中において一置換ヒドラジンを用いてジケトエステル(9.7)を処理することにより、異なる置換パターンを有するピラゾールを合成して、ピラゾールエステル(9.8)を得てもよく、それを加水分解してピラゾール酸(9.9)を得ることができる。WO 2007/045868に記載の方法を用いてさらに別のピラゾール置換パターンを合成することができ、それを非極性溶媒中でプロパルギルエステル(9.10)を用いたTMS-ジアゾメタンの[3+2]環化付加により無置換ピラゾール(9.11)を得て、さらにそれを、前述の通り、加水分解して目的のピラゾール酸(9.12)を得ることができる。置換イミダゾール酸の製造方法の1つは、Tamuraら（J. Org. Chem., 58:32-35 (1993)）およびHuangら（J. Fluorine Chem., 74, 279 (1995)）の方法を用いることである。アミン(9.13)を活性化された酸R_b-CO₂Hと反応させて中間体アミドを得て、それをPPh₃およびCCl₄を用いてその場で活性化させることができる。この反応中間体をイソシアニドのアニオンにより捕えてイミダゾールエステル(9.14)を得ることができ、次いでそれを酸性もしくは塩基性水溶液を用いて脱保護してイミダゾール酸(9.15)を得ることができる。

スキーム9

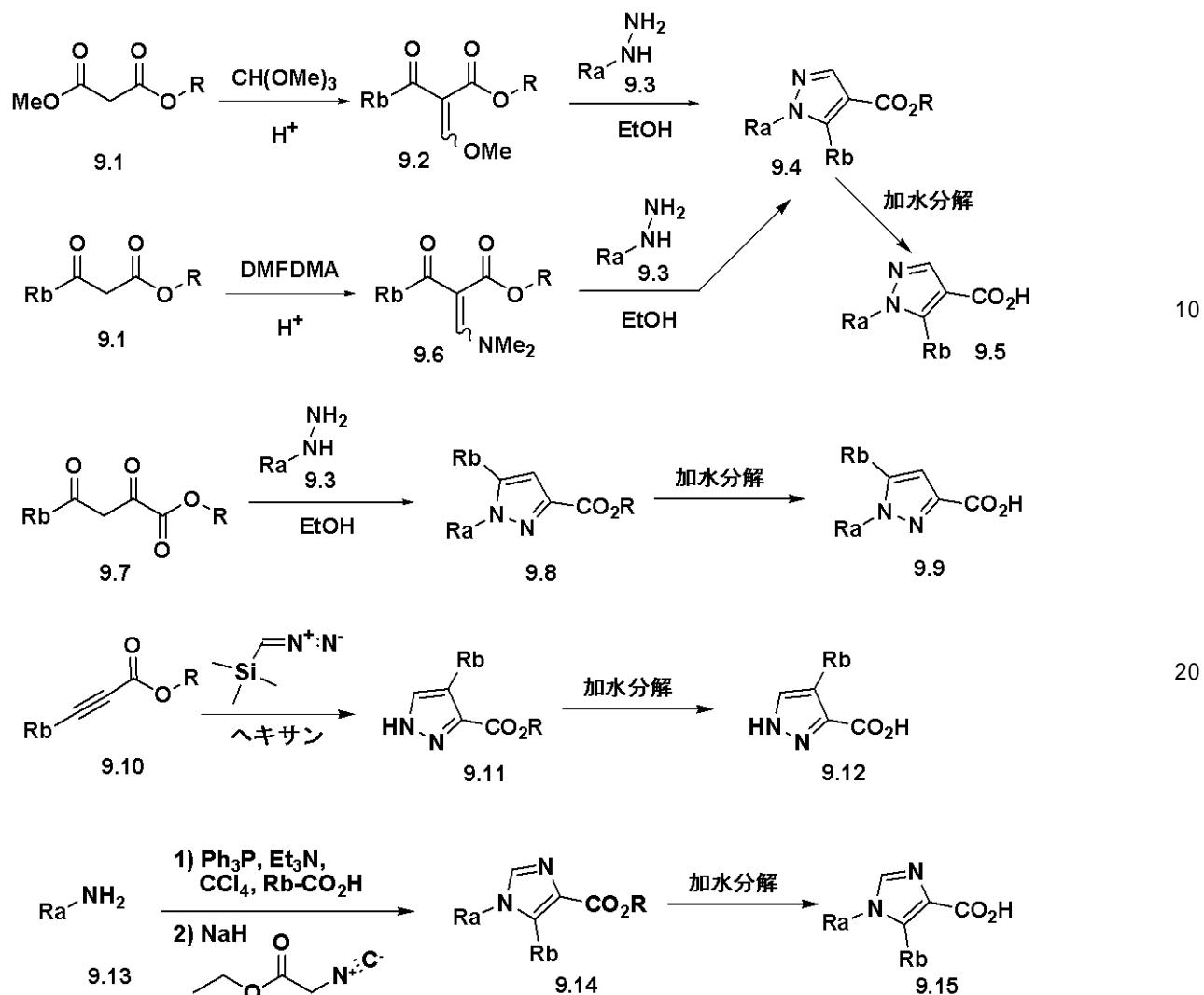
10

20

30

40

【化60】

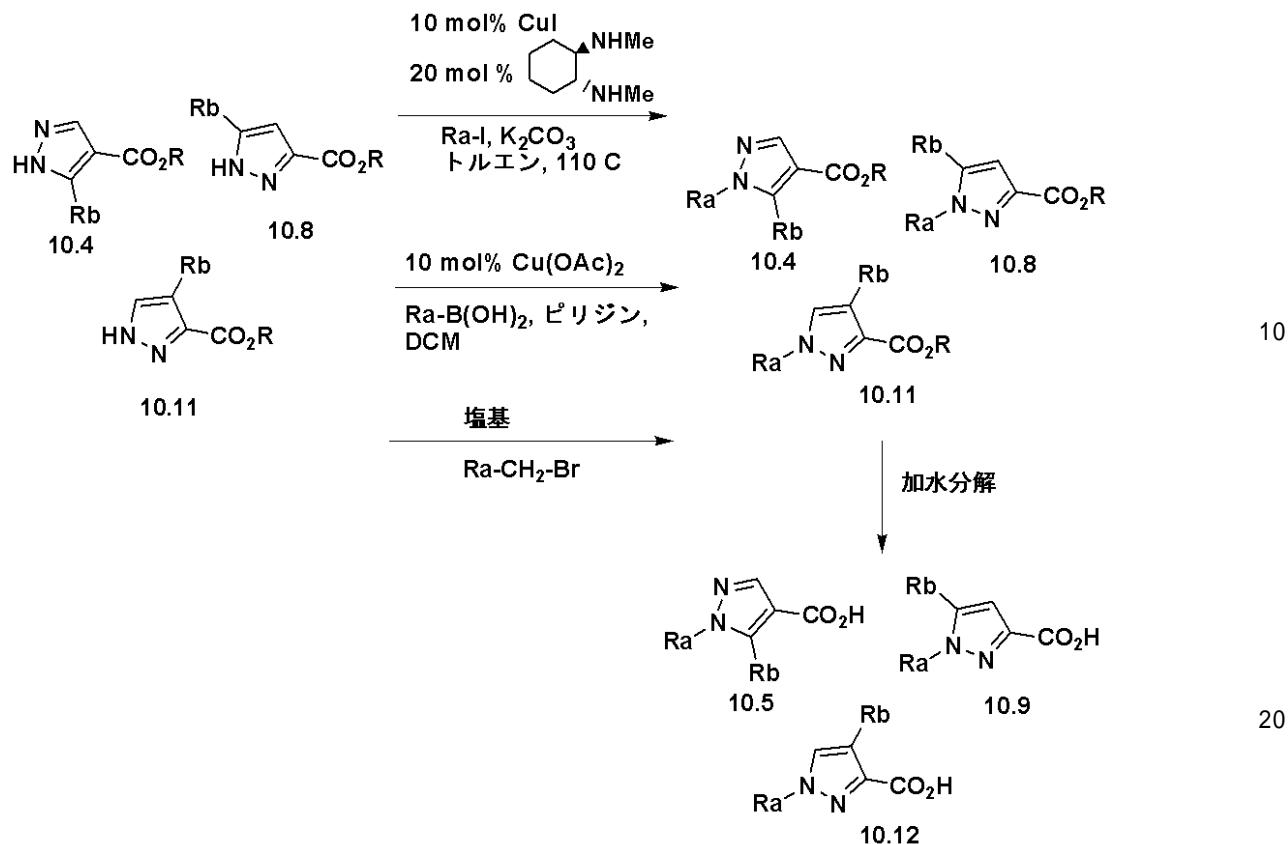


【0149】

スキーム9に図示される置換ピラゾールの合成の相補的なアプローチは、無置換ピラゾールを製造し、該ピラゾール窒素を官能化し、その後、スキーム10に示す方法を用いることである。R_a=水素であるいずれかの中間体(10.4、10.8、もしくは10.11)から出発して、いくつかの化学変換を用いて、アルキル、アリール、もしくはヘテロアリールR_a置換基を導入することができる。アルキル、アリール、もしくはヘテロアリールで置換された中間体(10.4、10.8、もしくは10.11)(R_a=アルキルである)を得るための、3つの変換を示す:アリールもしくはヘテロアリールハライドを用いた銅-ジアミン媒介カップリング(Buchwald)カップリング(Buchwald et al., J. Org. Chem., 69:5578 (2004))、ピラゾールへの銅-媒介ボロン酸カップリング(Bioorg. Med. Chem. Lett., 13:561-566 (2003))、ならびに様々な溶媒中における塩基およびアルキルハライドを用いた単純なアルキル化。エステルのこれら化合物を加水分解により脱保護して、目的の置換ピラゾール酸(10.5、10.9、および10.12)を得ることができる。

スキーム10

【化61】



【0150】

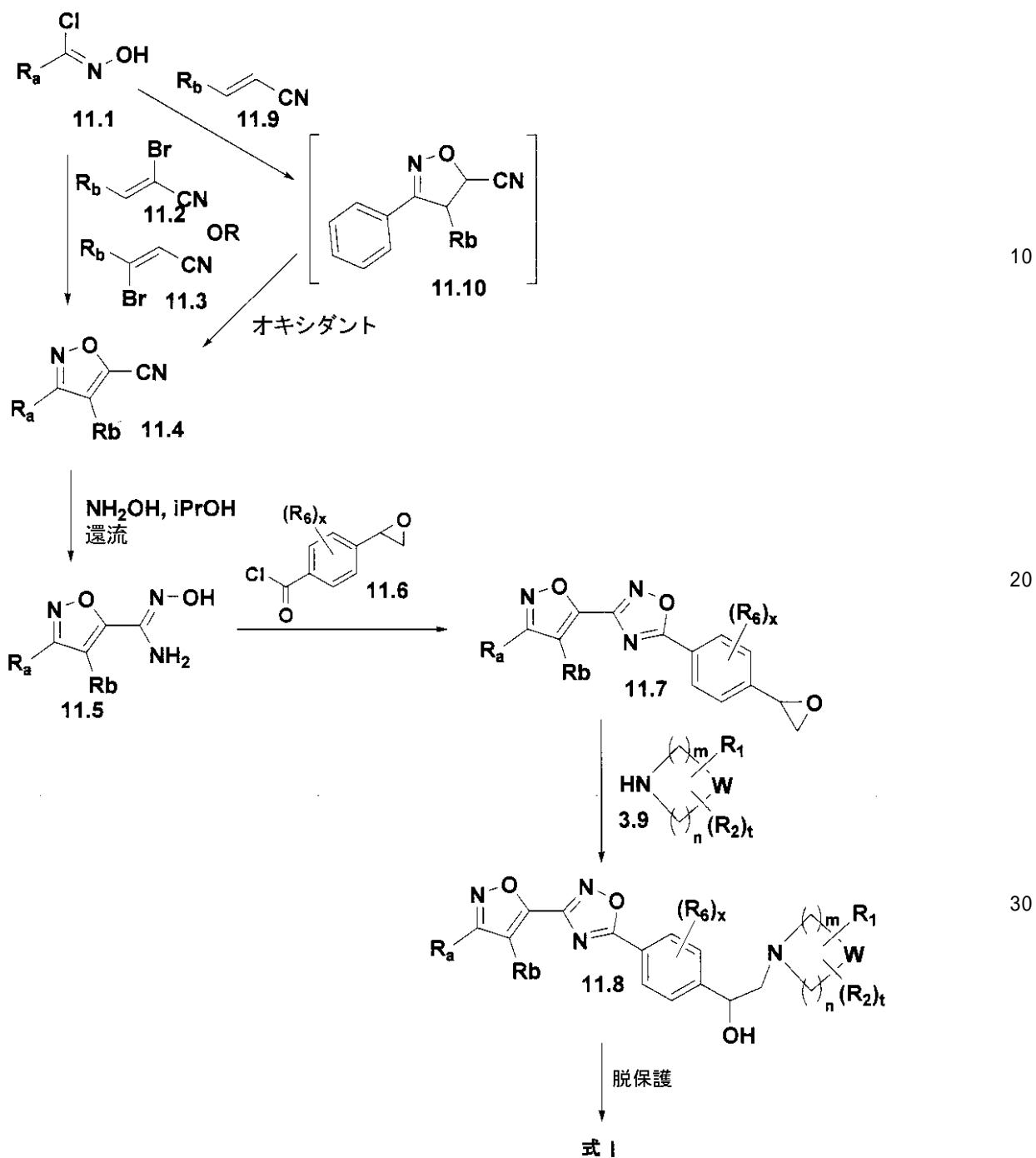
上記した中心の1,2,4-オキサジアゾール環の置換の後に続きうる方法を、スキーム11および12に図示する。スキーム11は、先に示したものと異なる連結性を有する1,2,4-オキサジアゾールを、クロロ-オキシム(11.1)から出発して製造する方法を示す。この物質を、[3+2] 環化付加とその後のHBrの除去において、プロモ-オレフィン(11.2もしくは11.3)と反応させて、直接、シアノ-置換イソオキサゾール(11.4)を得ることができる。別法として、二置換アクリロニトリル(11.9)を用いて同一の環化付加を行い、中間体イソオキサゾリジン(11.10)を得て、それを、酸化によってイソオキサゾール(11.4)に芳香族化することができる(J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 10:1168-1174 (2001))。次いで、ニトリル(11.4)は、ヒドロキシリルアミンを用いた処理により、ヒドロキシアミジン(9.5)に変換されうる。スキーム1に記載の方法を用いて、この化合物をエポキシド-含有安息香酸(11.6)(例えばJ. Amer. Chem. Soc., 122:3220-3221 (2000)およびTetrahedron Lett., 36, 5 457-5460 (1995)といった方法を用いて製造される)とカップリングさせて、1,2,4-オキサジアゾール(11.7)を得ることができる。アルコール溶媒中で加熱して、このエポキシドとアミン(3.9)を反応させることにより、化合物(11.8)が得られ、それを脱保護した後、式(1)の化合物が得られる。

スキーム11

30

40

【化62】

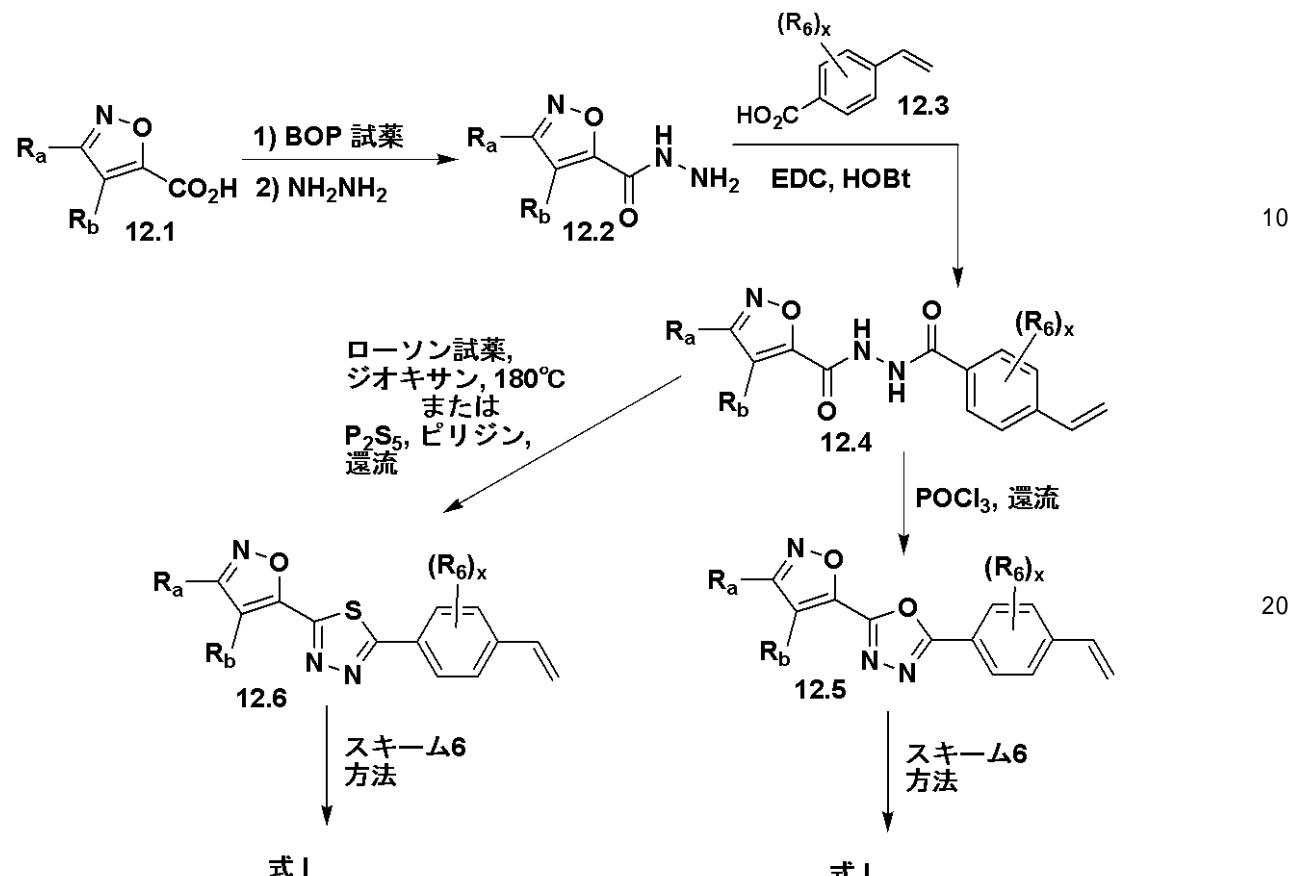


【0151】

スキーム12は、式(I)の化合物を合成するための経路（この中で、上述の中心の1,2,4-オキサジアゾール環が他のヘテロ環系に置き換わられる）を図示する。エステル-置換イソオキサゾール(12.1)(上述のとおり製造)を、カップリング試薬（例えばBOP試薬）を用いて活性化し、次いでヒドラジンを用いて処理して、ヒドラジド(12.2)を得ることができる。EDC, HOBT条件下においてヒドラジドをスチレニルカルボン酸(12.3)にカップリングさせて（またはスキーム1に記載のものと同様の方法）、構造(12.4)のカルバジドを得ることができる。脱水条件（例えばオキシ塩化リン）下において化合物(12.4)を処理して、1,3,4-オキサジアゾール(12.5)が得られ、それを、スキーム6に既に記載した方法を用いて式(I)の化合物に変換することができる。別法として、カルバジド(12.4)を、ローソン試薬を用いて処理するか、またはP₂S₅およびピリジン中において還流する（Bioorg. Med. Chem. Lett., 142-145 (2009) および、Tetrahedron, 63:2437-2445 (2007) 参照）ことにより、対

応する1,3,4-チアジアゾール(12.6)を得て、それを、スキーム6に記載の方法を用いて式(I)の化合物に変換することができる。

スキーム12
【化63】



(略語)

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	30
BOC	t-ブチルカルバメート	
BOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(トリメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
BOP-Cl	ビス-(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド	
Bu	ブチル	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	40
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EDC	1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩	
Et	エチル	
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
HCl	塩酸	
HOBr	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
HPLC	高圧液体クロマトグラフィー	
HMPA	ヘキサメチルホスホラストリアミド	
hr	時間	50

IPA	イソプロピルアルコール	
i-PrOH	イソプロピルアルコール	
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析	
m-CPBA	3-クロロ過安息香酸	
Me	メチル	
MeCN	アセトニトリル	
MeOH	メタノール	
分	分	
MPLC	中圧液体クロマトグラフィー	
MS	質量分析	10
NaOH	水酸化ナトリウム	
NaOtBu	ナトリウムブトキシド	
NMR	核磁気共鳴	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス-(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム	
rt	室温	
SEM	トリメチルシリルオキシエトキシメチル	
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド	
TEA	トリエチルアミン	
TEMPO	2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシル	
TFA	トリフルオロ酢酸	20
THF	テトラヒドロフラン	
TMS-Cl	クロロトリメチルシラン	

【実施例】

【0152】

本発明は以下の実施例においてさらに明確にされる。該実施例は例示のみを目的として提供されることが理解されるべきである。上記の考察および例から、当業者であれば、本発明の本質的特徴を確認することができ、そして、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、変更および改変を行って本発明を様々な使用および条件に適応させることができる。結果として本発明は、本明細書に記載の実例によって制限されるのではなく、むしろ添付の特許請求の範囲によって定義される。

【0153】

化学的な略語および記号ならびに科学的な略語および記号は、他に特別の定めのない限り、それらの通常および慣習の意味を有する。本明細書の実施例および他の部分で用いられるさらなる略語は、上記されている。共通中間体は、通常、1つ以上の実施例の製造に有用であり、ローマ数字を用いて連続的に識別され(例えば、中間体I、中間体II、など)、そして、Int-I、Int-II、などのように省略される。場合によって、共通中間体の製造には、製造するために複数の工程が必要とされうる。各工程は、共通中間体および工程により特定される(例えば、Int-I-A、Int-I-B、その他)。実施例の化合物は、それが製造される実施例および工程(例えば、「1-A」もしくは「製造1A」は実施例1、工程Aを示す)によってか、あるいは、該化合物が実施例の表題の化合物である場合は実施例のみ(例えば、「1」は実施例1の表題の化合物を示す)によって特定される。場合によっては、中間体もしくは実施例の別の製法が記載される。合成の分野に熟練した化学者によって、1つ以上の検討事項、例えば、より短い反応時間、より安価な出発物質、操作の容易さ、触媒作用の受けやすさ、有害な試薬の回避、特定の機器使用のアクセス性、および/または直線的な工程数の減少、などに基づく望ましい別の製法が、しばしば考案されうる。別の製法を記載する意図は、本発明の実施例の製造をさらに可能にすることである。

【0154】

マイクロ波で実施することを明記している実験は、SmithSynthesizer (Personal Chemistry製) かまたはDiscoverマイクロ波 (CEM社製) において実施した。該マイクロ波オーブンは、60 ~ 250 の間で選択することができる温度を発生させる。該マイクロ波は、0 ~

30

40

50

300 PSIの圧力を自動的にモニターする。反応ホールド時間および温度設定点がレポートされる。

【0155】

シリカゲル精製を、シリカゲル充填済みカートリッジ Redi-Sep (Isco製) (精製のスケールに適している、12g、24g、40g、80g、120g、220、330g)を用いた Isco Companion 中圧液体クロマトグラフィー装置にて、各実施例について記載された溶媒グラジエント(しかしほとんどの場合、25分かけて0-100% EtOAc / ヘキサン(または25-100%))を用いて、実施した。

【0156】

各実施例について報告する保持時間データは、3つの以下の一般的な分析HPLCメソッドのうちの1つを用いる。全ての生成物を、他に指定のない限り、メソッドAを用いてランした:

メソッドA: カラム: Waters Sunfire C18, 2.5- μ m 粒子 (2.1 x 30mm); 0-100% B グラジエント。移動相A = 0.1%TFA / MeOH:水(10:90), 移動相B = 0.1%TFA / MeOH:水(90:10); グラジエント時間 = 4分; 流速 = 1 mL/分; uv検出 220 nM.

メソッドB: 2分 グラジエントを用いて、メソッドAと同じ

メソッドC: カラム: SUPELCO (登録商標) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, 2.7- μ m 粒子; 移動相A: 10 mM酢酸アンモニウム含有 5:95アセトニトリル:水 ; 移動相B: 10 mM酢酸アンモニウム含有95:5アセトニトリル:水 ; 温度 45 ; グラジエント: 4分かけて0-100% B、次いで100% Bで1分ホールド; 流速: 4 mL/分. 注入2 条件: カラム: SUPELCO (登録商標) Ascentis Express C18, 4.6 x 50 mm, 2.7- μ m 粒子; 移動相A: 0.05%TFA含有 5:95アセトニトリル:水 ; 移動相B: 0.05%TFA含有 95:5アセトニトリル:水 ; 温度 45 ; グラジエント: 4分かけて0-100% B、次いで100% Bで1分ホールド; 流速: 4 mL/分.

【0157】

特定の実施例において、他に記載のない限り、プレパラティブHPLCメソッドは以下のメソッドのうちの1つを用いる。メソッド1: カラム: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18, 5- μ m 粒子 (30 x 250 mm), ガードカラム: なし; 移動相A: 0.05%TFA含有 水 ; 移動相B: 0.05%TFA含有 アセトニトリル ; グラジエント: 25分かけて25-100% B、次いで100% Bにて5分ホールド ; 流速: 30 mL/分. メソッド2: カラム: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5- μ m 粒子; ガードカラム: なし; 移動相A: 0.05%TFA含有 5:95アセトニトリル:水 ; 移動相B: 0.05%TFA含有95:5アセトニトリル:水; グラジエント: 10分かけて25-100% B、次いで100% Bにて5分ホールド ; 流速: 20 mL/分.

【0158】

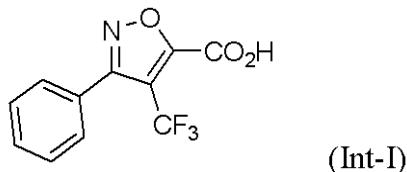
2つの異なる分析LC/MSメソッドを用いて、ならびに220 nMおよび254 nMでのuv検出により生成物および不純物の曲線下面積を測定して、最終的な純度を決定した。本明細書に記載の実施例について、2つのランのうちのより低い純度を、%純度として報告する。カラム1 条件: カラム: Sunfire C18, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 粒子; 移動相A: 0.05%TFA含有 5:95 アセトニトリル:水; 移動相B: 0.05%TFA含有 95:5 アセトニトリル:水; グラジエント: 15分かけて0-100% B、次いで100% Bで1分ホールド ; 流速: 1 mL/分. カラム2 条件: カラム: Xbridge フェニル, 3.0 x 150 mm, 3.5- μ m 粒子; 移動相A: 0.05%TFA含有 5:95アセトニトリル:水; 移動相B: 0.05%TFA含有95:5アセトニトリル:水; グラジエント: 4分かけて0-100% B、次いで100% Bで1分ホールド; 流速: 1 mL/分.

【0159】

中間体I (Int-I)

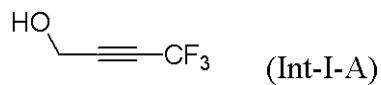
(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボン酸)

【化64】



Int-I-Aの製造: 4,4,4-トリフルオロブタ-2-イン-1-オール

【化65】



ジイソプロピルアミン(24.7 mL, 176 mmol) / エーテル(100 mL)溶液に、-78 で、ブチルリチウム / エーテル(17.6 mL, 176 mmol)の10M溶液を5分かけて加えた。10分後、-78 にて、2-ブロモ-3,3,3-トリフルオロプロパ-1-エン(14.0 g, 80 mmol)を、淡黄色の該溶液に加えた。さらに10分後、パラホルムアルデヒド(2.40 g, 80 mmol)を加え、ドライアイス浴を取り外し、該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を室温に近づけるにつれて、それは暗色になった。該反応液を、塩酸の1N水溶液(100 mL)でクエンチし、エーテル(500 mL)で希釈し、塩酸の1N水溶液(2 × 100 mL)で洗浄し、食塩水100 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、暗色の液状物を得て、それを低真空(~ 50 Torr, ~ 50)下において蒸留し、4,4,4-トリフルオロブタ-2-イン-1-オール(7.1 g, 57.2 mmol, 72% 収率)を淡黄色の液状物として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) ppm 2.31 (br. s., 1H) および 4.38-4.42 (m, 2H).

【0160】

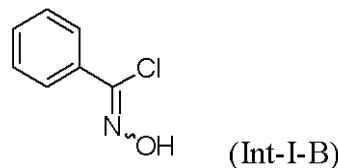
Int-I-A: 4,4,4-トリフルオロブタ-2-イン-1-オールの別の製造

フェナントロリン(2.16 mg, 0.012 mmol)(指示薬)のエーテル(硫酸マグネシウムで予め乾燥させた)溶液に、-78 で窒素下において、n-ブチルリチウム / ペンタンの2M溶液を加えた。すぐにオレンジ色が現れた。トリフルオロメチルアセチレンガスを、-78 にて、該溶液にバブルした。ガス導入の~4分後、該オレンジ色はほぼ完全に消滅し、該反応溶液は濁り(いくらかの沈殿に起因)、淡く薄いオレンジ色は存続した。パラホルムアルデヒドを加え、ドライアイス/イソプロパノール浴を5分後に取り外し、0 の氷浴に取り替えた。45分間攪拌を続け、該氷浴を取り外し、さらに1.25時間攪拌を続けた。該反応フラスコを0 の氷浴に入れ、塩化アンモニウムの飽和水溶液(20.0 mL)を加えた。層を分離し、該有機層を水(2x)で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。加熱せずに低真空(~ 50 Torr)下において濃縮し、濃い茶色の液状物を得て、それを減圧蒸留(~ 50 Torr, ~ 50)により精製し、4,4,4-トリフルオロブタ-2-イン-1-オール(7.1 g, 57.2 mmol, 72% 収率)を無色の液状物として得た。

【0161】

Int-I-B: N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリドの製造

【化66】



Liu, K C. et al., J. Org. Chem., 45:3916-1918 (1980)の方法に従って、この化合物を製造した。

【0162】

N,N-ジメチルホルムアミド(60 mL)中の(E)-ベンズアルデヒドオキシム(24.4 g, 201 mm

10

20

30

40

50

ol)の無色で均一な溶液に、室温にて、N-クロロスクシンイミド(26.9 g, 201 mmol)を、30分かけて少しづつ加えた。各々の添加の間に、該反応混合液は黄色に変化し、その後、徐々にほぼ無色に戻った。さらに、各添加によって発熱が見られた(それは該反応が最初の~1/5のNCSの添加後に開始されたことを確実なものるために極めて重要である;氷浴は容易に用いることができた)。添加の完了後、該均一な反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を、250 mLの水で希釈し、エーテル(3 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(2 x 100 mL)で洗浄し、10%塩化リチウム水溶液(2 x 100 mL)で洗浄し、食塩水(100 mL)で洗浄した。水層を、エーテル(100 mL)で逆抽出し、有機層を合わせて(400 mL)、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮し、(Z)-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(30.84 g, 198 mmol, 98%収率)を綿毛状の淡黄色の固体として得た。

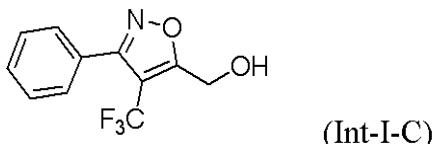
10

該生成物は、HPLC 保持時間 = 1.57分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 155.8. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.30-7.64 (m, 3H), 7.73-7.87 (m, 2H), および 12.42 (s, 1H).

【0163】

Int-I-C: 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノールの製造

【化67】



20

250 mLの丸底フラスコ中の、ジクロロエタン(85 mL)中のN-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(5.50 g, 35.4 mmol)および4,4,4-トリフルオロブタ-2-イン-1-オール(5.46 g, 39.6 mmol)の淡黄色で均一な混合液に、70 °Cにて、22 mLのジクロロエタン中のトリエチルアミン(9.85 mL, 70.7 mmol)を、滴下漏斗を介して2.5時間かけて加えた(2時間かけて最初の~50%、そして0.5時間かけて残りの50%)。添加の完了後、HPLCにより該反応混合物を完結させた(70 °Cでの合計時間は3時間であった)。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。

【0164】

30

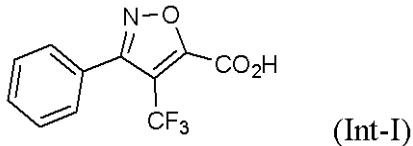
該反応混合液を、ジクロロメタン(100 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄し、有機層を集めた。水層をジクロロメタン(2 x 50 mL)で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下において除去した。分析によって、該生成混合物が、目的の位置異性体(Int-I-C), (3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノールと、目的でない位置異性体, (3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-イル)メタノールの、86:14の混合物から成ることが示された。該混合物を、酢酸エチルとヘキサンの混合液(充填剤に対し1%、および-5%-9%-12%をロードする)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール(5.34 g, 21.96 mmol, 62.1%収率)を淡黄色の油状物として得た。該化合物はHPLC 保持時間 = 1.91分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 244.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 2.21 (br. s., 1H), 4.97 (s, 2H), 7.47-7.56 (m, 3H), および 7.65 (d, J=6.6 Hz, 2H).

40

【0165】

Int-I: 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸の別の製造

【化 6 8】



ジョーンズ試薬の調製

オレンジ色で均一な三酸化クロム(12.4 g, 0.123 mol) / 水(88.4 mL)溶液に、0 にて、硫酸(10.8 mL)を、攪拌しながら滴下漏斗を介して30分かけて滴下した。該滴下漏斗を水(1 mL)ですすぎ、ジョーンズ試薬の1.23 M溶液(100 mLの溶媒中に0.123 molの試薬)を得た。

【0166】

(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール(5.24 g, 2 1.6 mmol) / アセトン(75 mL)溶液に、室温にて(水浴に入れた)、ジョーンズ試薬(43.8 mL, 53.9 mmol)を、滴下漏斗を介して1.5時間かけてゆっくりと加えた。濃い色の反応混合液を、室温で終夜攪拌した。HPLCによると、該反応は93%完了であった。さらに0.5当量(9 mL)のジョーンズ試薬を加えた。1時間後、該反応は95%完了であった。さらに3時間後、該反応は96%完了であった。さらに0.5当量(9 mL)のジョーンズ試薬を加えた。該反応混合液を、さらに2.5時間攪拌した。HPLCによると、該反応は97%完了であった。イソプロピルアルコール(6 mL)を加え、該混合液を90分間攪拌し、濃い緑色の沈殿物を得た。該混合液を、エーテル(600 mL)で希釈し、2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5 x 100 mL)で洗浄し、有機層を集めた。水層をエーテル(2 x 100 mL)で逆抽出した。HPLCによると、水層中にさらなる生成物はなかった。有機層を合わせて、水(100 mL)で洗浄し、飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。水層をエーテル(100 mL)で逆抽出し、該有機層を先の有機層に加えた。該溶液を減圧下において濃縮し、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸をオフホワイト色の固体物として得た。該固体物を、ジクロロメタン(200 mL)で希釈し、2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(3.84 g, 14.93 mmol, 69.3% 収率)を淡黄色の固体物として得た。該生成物は、HPLCによると、保持時間 = 1.60分で、96%純粋であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 258.2.

【0167】

該亜硫酸水素ナトリウムの水層は、依然としてかなりの量の生成物を含んでいた。該食塩水の層は、さらなる生成物を含んでおらず、廃棄された。該水層を塩化ナトリウムで飽和させ、該pHを~3.5に調整し、該溶液をエーテル(3 x 100 mL)で抽出した。該有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、さらなる3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(1.12 g, 4.36 mmol, 20.21% 収率)を白色の固体物として得た。該生成物は、HPLCによると、保持時間 = 1.60分で、>99%純粋であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 258.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.55-7.63 (m, 5H).

【0168】

該生成物を合わせて、4.96 g(90% 収率)の3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(もしくはInt-1)を得た。

【0169】

(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノールで出発する、Int-1: 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸の別の製造

10

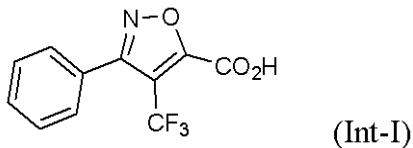
20

30

40

50

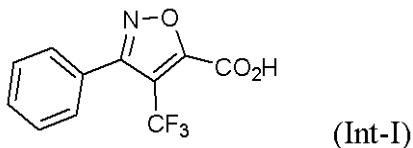
【化69】



アセトニトリル(30 mL)中の(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)メタノール(2.1 g, 8.64 mmol)、TEMPO(0.094 g, 0.604 mmol)、およびリン酸ナトリウムバッファー(0.67M)(32.2 mL, 21.59 mmol)の混合液を、35 まで加熱した。NaH₂PO₄(20 mL, 0.67M)とNa₂HPO₄(20 mL, 0.67M)の1:1溶液から成るリン酸ナトリウムバッファー(40 mL, pH~6.5)の新鮮な溶液を、製造して使用した。亜塩素酸ナトリウム(3.91 g, 4.5 mmol) / 水(4.5 mL)溶液および漂白剤(4.3 mL, 6重量%)を、同時に、40分かけて加えた。該反応液をHPLCによりモニターし、2時間後、~30%の出発物質が残存していた。6時間後、10%が残存していた。さらなる漂白剤(100 μL)を加え、該反応混合液を、終夜、室温に置いた。さらなる漂白剤(100 μL)を加えた。得られた混合液を35 でさらに2時間攪拌した。HPLCにより完全な変換が示された。該反応液を、亜硫酸ナトリウム(2.07 mL, 43.2 mmol) / 水(90 mL)溶液を0 にてゆっくりと加えることによりクエンチすると、茶色の反応液の色が消失した。溶媒を減圧下において除去し、残った水性残渣を酢酸エチル(3 × 40 mL)で抽出した。有機層を合わせて、水(8 mL)で洗浄し、食塩水(8 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(2.2 g, 8.55 mmol, 99%収率)を淡黄色の固体として得た。

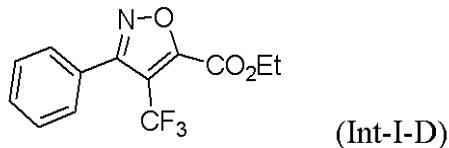
【0170】
4,4,4-トリフルオロブタ-2-イノエート(Int-I)で出発する、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸の別の製造

【化70】



Int-I-D: エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボキシレートの製造

【化71】



ジエチルエーテル(20 mL)中の(Z)-N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(1.04 g, 6.68 mmol)およびエチル 4,4,4-トリフルオロブタ-2-イノエート(1.238 g, 7.45 mmol)の淡黄色の混合液に、室温にて、トリエチルアミン(1.86 mL, 13.4 mmol)を15分かけて加えると、沈殿が生じた。添加が完了した後、該淡黄色のスラリーを週末にかけて室温で攪拌した。該不均一な反応混合液を、減圧下において濾過してトリエチルアミン塩酸塩を除去し、該濾液を濃縮して、生成混合物を濃い黄色の粘稠性の油状物として得た(2.03 g)。HPLCによると、該反応混合液は、目的の位置異性体、エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボキシレートと、目的でない位置異性体、エチル 3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-4-カルボキシレートの、約15:85の比の混合物で構成されていた。該化合物の混合物をヘキサン中に溶解させ、5分間、超音波処

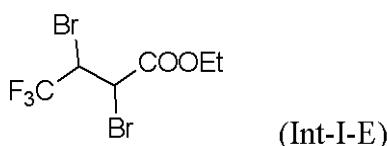
理した。ヘキサンをデカンテーションして除き、HPLCによって、該暗赤色の油状の残渣は微量の生成物しか有しないことを見出した。ヘキサンを減圧下において除去し、残渣(1.89 g)をプレパラティブHPLCにより精製した。エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレートを含む目的の画分を濃縮し、残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレート(0.087 g, 0.305 mmol, 4.6% 収率)を淡黄色の固体として得た。該化合物は、HPLC 保持時間 = 2.88分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A= 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.46 (t, J=7.15 Hz, 3H), 4.53 (q, J=7.03 Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), および 7.58 (d, J=7.53 Hz, 2H). 10

【0171】

エチル 4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエートで出発する、Int-I-D: エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボン酸の別の製造

Int-I-E: エチル 2,3-ジプロモ-4,4,4-トリフルオロブタノエートの製造

【化72】



20

臭素(18.4 mL, 357 mmol)を、市販の(E)-エチル 4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(50 g, 297 mmol) / 四塩化炭素(50 mL)溶液に、室温で窒素下において、30分かけて滴下した。得られた暗赤色の溶液を4時間還流した。さらなる臭素(2mL)を加え、HPLC分析により出発物質の消費が示されるまで、加熱を続けた。該反応混合液を減圧下において濃縮し、薄茶色の油状物を得て、それを精製は行わずに次の工程に用いた。HPLC(XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/分, 溶媒A: 0.2% H₃PO₄含有10% MeOH/水, 溶媒B: 0.2% H₃PO₄含有90% MeOH/水, 4分かけて0-100% Bのグラジエント): 2.96および3.19分.

【0172】

Int-I-F (Z/E): エチル 2-プロモ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエートの製造

【化73】



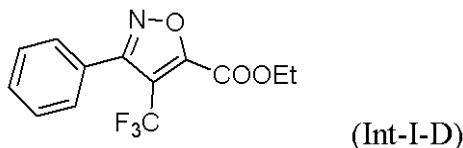
30

0まで冷却したエチル 2,3-ジプロモ-4,4,4-トリフルオロブタノエート(Int-I-E) / ヘキサン(200 mL)溶液に、トリエチルアミン(49.7 mL, 357mmol)を35分かけて滴下し、その間に白色の沈殿が生じた。該反応混合液を、LCによって完全な変換が示されるまで、さらに2時間攪拌した。該固体を濾過し、ヘキサン(3 x 50mL)ですすぎ、該濾液を濃縮し、短いシリカゲルパッド(10% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出)を通して、(Z/E)-エチル 2-プロモ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(65.5 g, 265mmol, 2工程で89% 収率)を無色の油状物として得た。別法として、該粗生成物を蒸留により精製することができる(85 / ~ 60 mmHg)。 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.41 (q, 1H, J = 7.28 Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7.11 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.15 Hz); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/分, 溶媒A: 0.2% H₃PO₄含有10% MeOH/水, 溶媒B: 0.2% H₃PO₄含有90% MeOH/水, 4分かけて0-100% Bのグラジエント): 3.09分. 40

【0173】

Int-I-D: エチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレートの別の製造

【化74】

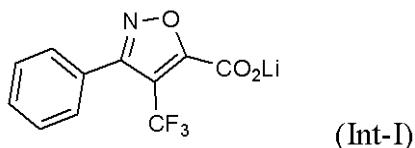


(Z/E)-エチル 2-プロモ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート, Int-I-F, (39.7 g, 1 61mmol) および N-ヒドロキシベンズイミドイルクロリド(30 g, 193mmol)を、酢酸エチル(1 50mL)に溶解させた。塩化インジウム(III)(8.89 g, 40.2mmol)を加え、得られた混合液を 10 、室温でN₂下において、60分間攪拌した。炭酸水素カリウム(32.2 g, 321mmol)を該反応混合液に加え、それを終夜(室温で14時間)攪拌した。溶媒を減圧除去した。残渣を300mLのヘキサンに再懸濁し、10分間攪拌した後、濾過した。該濾過ケーキをヘキサン(3X30mL)で洗浄し、濾液を合わせて減圧濃縮し、粗生成物を得て、それをフラッシュクロマトグラフィーでさらに精製して、33gの生成物(72%)を、薄黄色がかった油状物として、目的の異性体Int-I-Dと目的でない異性体エチル 3-フェニル-5-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-4-カルボキシレートの~30/1の比の混合物として得た。 MS m/e 286.06 (M+H⁺); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.56 (m, 5H), 4.53 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.46 (t, 3H, J = 7.2 Hz); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6×50 mm, 4 mL/分, 溶媒A: 0.2%H₃PO₄含有 10%MeOH/水, 溶媒B: 0.2%H₃PO₄含有90%MeOH/水, 4分かけて0-100% Bのグラジエント): 20 3.57分。

【0174】

Int-Iリチウム塩: 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボン酸, リチウム塩の製造

【化75】



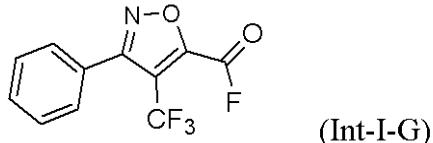
30

メタノール(2.0 mL)および水(1.0 mL)中のエチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレート, Int-I-D(0.085 g, 0.298 mmol)および水酸化リチウム水和物(0.013 g, 0.298 mmol)の混合液を、室温にて終夜攪拌した。該反応混合液を乾固するまで濃縮して、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボン酸, リチウム塩(0.079 g, 0.299 mmol, 100%収率)を淡黄色の固体として得た。該化合物は、HPLC 保持時間 = 1.72分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 × 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 258.0. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.49-7.57 (m, 3H) および 7.58-7.62 (m, 2H). 40

【0175】

Int-I-G: 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボニルフルオリドの製造

【化76】



50

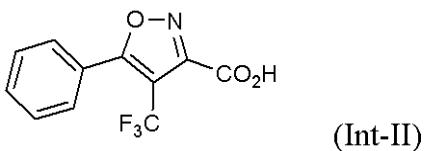
ジクロロメタン(100 mL)中の3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(3.00 g, 11.7 mmol)およびピリジン(1.132 mL, 14.0 mmol)の混合液に、室温にて、2,4,6-トリフルオロ-1,3,5-トリアジン(フッ化シアヌル)(1.18 mL, 14.0 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温にて終夜攪拌し、ジクロロメタン(300 mL)で希釈し、氷冷した0.5N塩酸水溶液(2 x 100 mL)で洗浄し、有機層を集めた。水層をジクロロメタン(200 mL)で逆抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド(2.91 g, 11.2 mmol, 96% 収率)を黄色の粘稠性の油状物として得た。該生成物はメタノールと容易に反応することが分かり、結局のところメチルエステルとして特徴づけられ、それはHPLC 保持時間 = 2.56分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4 分.) ; 溶媒A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 272.3 (メチルエステル). 10

【0176】

中間体II(Int-II)

エチル 5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート

【化77】

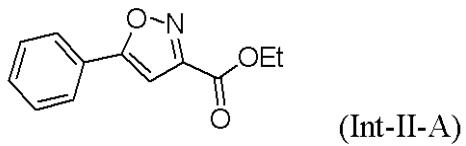


10

20

Int-II-A: エチル 5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化78】



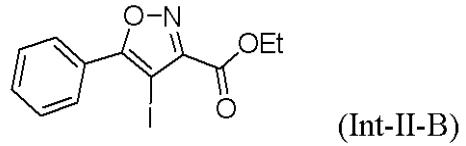
エーテル(80 mL)中の(Z)-エチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(3.03 g, 20 mmol)およびエチニルベンゼン(4.39 mL, 40 mmol)の混合液に、室温にて、トリエチルアミン(5.58 mL, 40.0 mmol) / エーテル(20 mL)溶液を、60分かけて滴下した。該反応混合液を、室温で2時間攪拌した。該反応混合液を濾過し、該濾液を濃縮し、黄色の油状物を得て、それを酢酸エチル / ヘキサン混合液(0-12%)を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、エチル 5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(3.06 g, 14.09 mmol, 70% 収率)を白色の固体として得た。該化合物は、4分にわたる10-90% メタノール水溶液+0.2% リン酸のグラジエントで溶出して、HPLC 保持時間 = 2.99分であった(YMC-Combi 4.6 x 50 mm S-5 ODSカラム)。MS: (M+H) = 218.12. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.45 (t, J=7.3Hz, 3H), 4.48 (q, J=7.3, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H), および 7.77-7.85 (m, 2H). 30

【0177】

30

Int-II-B: エチル 4-ヨード-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化79】



40

トリフルオロ酢酸(10 mL)中のエチル 5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(406 mg, 1.87 mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(505 mg, 2.24 mmol)の混合液を室温で1.5時間攪拌した。揮発性物質を減圧下において除去し、残渣を酢酸エチル(50 mL)と水(50 mL)間に分配した。有機層を、1N水酸化ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、2.5% 50

亜硫酸水素ナトリウム水溶液(50 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、エチル 4-ヨード-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(641 mg, 1.87 mmol, 100% 収率)を薄黄色の油状物として得た。該化合物は、4分にわたる10-90%メタノール水溶液+0.2%リン酸のグラジエントで溶出して、HPLC 保持時間 = 3.36分であった(YMC-Combi 4.6 x 50 mm S-5 ODSカラム)。MS: (M+H)⁺ = 343.97. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.47 (t, J=7.1 Hz, 3H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H), および 8.05 (m, 2H).

【0178】

大スケール: トリフルオロ酢酸(78 mL)中のエチル 5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(3.05 g, 14.0 mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(3.79 g, 16.9 mmol)の混合液を、室温にて3.5時間攪拌した。該揮発性物質を減圧下において除去し、残渣を酢酸エチル(150 mL)と水(150 mL)間に分配した。有機層を、1N水酸化ナトリウム水溶液(150 mL)で洗浄し、3%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(2 x 150 mL)で洗浄し、食塩水(150 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、エチル 4-ヨード-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(4.69 g, 13.7 mmol, 97% 収率)を薄黄色の油状物として得た。

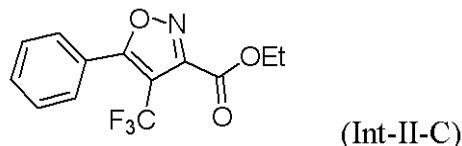
【0179】

Int-II-C: エチル 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレートの製造

【化80】

10

20



N,N-ジメチルホルムアミド(9 mL)およびHMPA(1.2 mL)中のエチル 4-ヨード-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(638 mg, 1.86 mmol)およびヨウ化銅(I)(70.8 mg, 0.372 mmol)の溶液に、室温にて、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(0.947 mL, 7.44 mmol)を一度に加えた。ただちに、該反応混合液を75-80 °Cの油浴に入れ、6時間攪拌した。次いで、該反応混合液を室温まで冷却し、終夜攪拌した。該反応混合液を、エチルエーテル(125 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(125 mL)間に分配した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液(125 mL)で洗浄し、水(2 x 125 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、酢酸エチル/ヘキサンの混合液(0-10%)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレート(454 mg, 1.59 mmol, 86% 収率)を無色の油状物として得た。該化合物は、4分にわたる10-90%メタノール水溶液+0.2%リン酸のグラジエントで溶出して、HPLC 保持時間 = 3.44分であった(YMC-Combi 4.6 x 50 mm S-5 ODSカラム)。MS: (M+H)⁺ = 286.01. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H), 4.51 (q, J=7.3 Hz, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), および 7.69 (d, J=7.5 Hz, 2H).

【0180】

大スケール: N,N-ジメチルホルムアミド(59.8 mL)およびHMPA(7.48 mL)中のエチル 4-ヨード-5-フェニルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(4.62 g, 13.5 mmol)およびヨウ化銅(I)(0.513 g, 2.69 mmol)の溶液に、室温にて、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(6.86 mL, 53.9 mmol)を一度に加えた。ただちに、該反応混合液を75-80 °Cの油浴に入れた。この温度で、3.5時間攪拌を続けた。室温に冷却した後、該反応混合液を氷浴中で冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液(~50 mL)をゆっくりと加えて、該反応液をクエンチした。該混合液を、エチルエーテル(400 mL)と飽和塩化アンモニウム水溶液(400 mL)間に分配した。有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液(200 mL)で洗

30

40

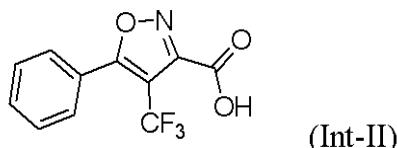
50

浄し、水(2 x 200 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、酢酸エチル/ヘキサン混合液(0-10%)を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、エチル 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレート(3.6 g, 12.6 mmol, 94% 収率)を無色の油状物として得た。

【0181】

Int-II: 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸

【化81】



10

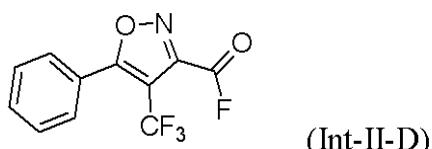
メタノール(100 mL)および水(20 mL)中のエチル 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレート(3.6 g, 12.6 mmol)溶液に、室温にて、水酸化リチウム、一水和物(0.583 g, 13.9 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で30分間攪拌した。メタノールを減圧下において除去し、残渣を水(~100 mL)で希釈した。エチルエーテル(200 mL)を加え、1N塩酸水溶液を用いて水層のpHを<1まで調整した。該混合液を分液漏斗に移し、攪拌後、層を分離させた。有機層を、食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸(3.12 g, 12.13 mmol, 96% 収率)を白色の結晶性固体として得た。該化合物は、4分にわたる10-90%メタノール水溶液+0.2%リン酸のグラジエントで溶出して、HPLC 保持時間 = 2.58分であった(YMC-Combi 4.6 x 50 mm S-5 ODSカラム)。MS:(M+Na) = 279.95. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.53-7.64 (m, 3H), および 7.70 (d, J=7.5 Hz, 2H).

20

【0182】

Int-II-D: 5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボニルフルオリドの製造

【化82】



30

ジクロロメタン(5 mL)中の5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸(197 mg, 0.766 mmol)およびピリジン(0.074 mL, 0.919 mmol)の混合液に、室温にて、フッ化シアヌル(0.078 mL, 0.919 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で18時間攪拌した。該混合液を、ジクロロメタン(40 mL)で希釈し、氷冷した0.5N水溶液の塩酸(20 mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(20 mL)で抽出し、有機層を合わせて氷冷した水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボニルフルオリド(199 mg, 0.768 mmol, 100% 収率)を淡黄色の油状物として得た。該化合物はHPLC 保持時間 = 2.53分(メチルエ斯特ル)であった-カラム: CHROMOLITH(登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm(4分); 溶媒A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA.

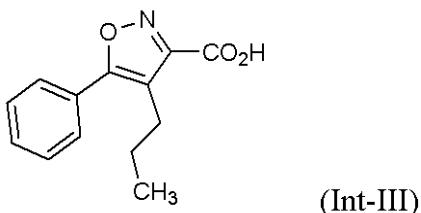
40

【0183】

中間体III (Int-III)

5-フェニル-4-プロピルイソオキザゾール-3-カルボン酸

【化83】



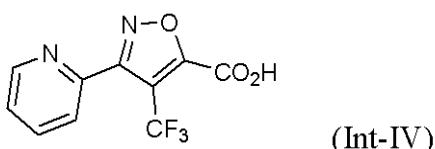
ペンタ-1-イニルベンゼン(17 mL, 106 mmol)およびジエチル 2-ニトロマロネート(30 mL, 172 mmol)を、ステンレススチール圧力容器(pressure bomb)中に設置し、18時間、160°Cまで加熱した。次いで、氷浴中で冷却し、残存する圧力をゆっくりと放出した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、1N NaOHで洗浄した。水層を、1回逆抽出した。有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗物質を、75°Cにて2時間、1N NaOH/EtOHを用いて処理した。水で希釈し、EtOAcで洗浄した。水層を分離し、濃HClで酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、20 gの5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸を得た。

【0184】

中間体IV(Int-IV)

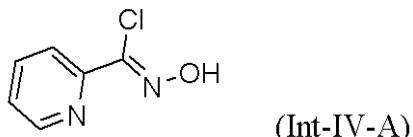
3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸

【化84】



Int-IV-A: (E,Z)-N-ヒドロキシピコリンイミドイルクロリドの製造

【化85】

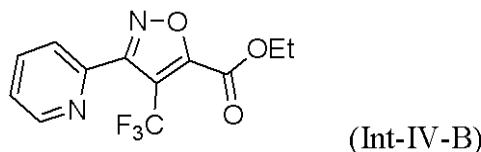


N,N -ジメチルホルムアミド(55 mL)中の市販の(E)-ピコリンアルデヒドオキシム(6.75 g, 55.3 mmol)の無色の均一な溶液に、室温にて、N-クロロスクシンイミド(7.38 g, 55.3 mmol)を少しづつ加えた。~1/5のNCSを加えた後、該反応混合液を60°Cの油浴に入れ、残りのNCSを、1.5時間かけて少しづつ加えた。添加が完了した後、該均一な反応混合液を60°Cにて60分間攪拌した後、室温まで冷却した。水(400 mL)を加え、該水性混合液をエーテル(3 x 200 mL)で抽出した。有機層を集め、水(2 x 200 mL)で洗浄し、飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、(E,Z)-N-ヒドロキシピコリンイミドイルクロリド(6.45 g, 41.2 mmol, 75%収率)を黄褐色の固体として得た。該化合物は、HPLC 保持時間 = 0.515分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10% MeOH, 90% H_2O , 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H_2O , 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 156.8. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.37-7.43 (m, 1H), 7.80 (td, $J=7.78, 1.76$ Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 8.72 (d, $J=4.02$ Hz, 1H), および 9.85 (br. s., 1H).

【0185】

Int-IV-B: エチル 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボキシレートの製造

【化 8 6】

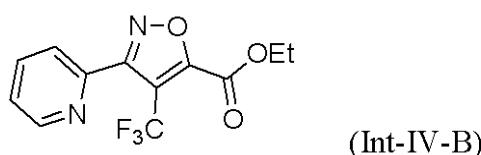


ジクロロメタン(90 mL)中の(E,Z)-N-ヒドロキシピコリンイミドイルクロリド(4.67 g, 29.8 mmol)およびエチル 4,4,4-トリフルオロブタ-2-イノエート(4.50 g, 27.1 mmol)の黄色の均一な混合液に、室温にて、トリエチルアミン(7.93 mL, 56.9 mmol)を30分かけてゆっくりと加えた。添加の間に、該反応混合液はゆっくりと暗色になった。該反応液を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下において除去し、残渣をエーテル(100 mL)で希釈し、水(100 mL)で洗浄した。有機層を集め、水層をエーテル(2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下において濃縮した。HPLCによると、該生成混合物は、目的の異性体とその位置異性体の~15:85の混合物を含んでいた。該混合物をプレパラティブHPLCにより精製し、目的の画分を減圧下において濃縮した。残渣を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、エチル 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレート(0.518 g, 1.81 mmol, 6.7% 収率)を淡黄色の粘稠性の油状物として得た。該化合物は、HPLC 保持時間 = 2.18分であった-カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 286.9. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.46 (t, J=7.15 Hz, 3H), 4.54 (q, J=7.03 Hz, 2H), 7.46 (ddd, J=7.53, 4.77, 1.25 Hz, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), および 8.78 (d, J=4.77 Hz, 1H).

[0 1 8 6]

エチル 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレート(Int-IV-B)の別の製造

【化 8 7】



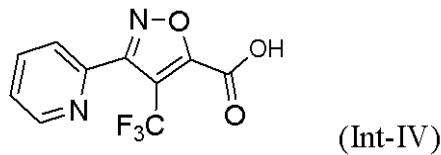
酢酸エチル(10 mL)中の(Z)-エチル 2-プロモ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート(1.58 g, 6.39 mmol)および(E,Z)-N-ヒドロキシピコリンイミドイルクロリド(2.0 g, 12.8 mmol)の溶液に、塩化インジウム(III)(0.283 g, 1.28 mmol)を加えた。得られた混合液を窒素下において30分間攪拌した後、炭酸水素カリウム(0.959 g, 9.58 mmol)を加えた。該反応混合液を14時間攪拌した。該混合液を濾過し、固体物を酢酸エチル(10 mL)ですすいだ。該濾液を、飽和塩化アンモニウム水溶液(10 mL)で洗浄し、食塩水(10 mL)で洗浄し、濃縮した。残渣を、溶媒としてEtOAc/ヘキサンを用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。該生成物を含む画分をプールして、濃縮し、約30:1の比の目的の異性体、エチル 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボキシレートと目的でない異性体、エチル 3-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-4-カルボキシレートの混合物として、生成物(油状物として)(1.15 g, 63% 収率)を得た。 MS m/e 287.02 (M+H⁺) ; ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) 8.73 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.53 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 8.0 Hz, 3H); HPLC (XBridge 5 μ C18 4.6x50 mm, 4 mL/分; 溶媒A: 0.2% H₃PO₄含有10% MeOH/水; 溶媒B: 0.2% H₃PO₄含有90% MeOH/水, 4分かけて0 40 50

-100% Bのグラジエント): 3.57分.

【0187】

Int-IV. 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸の製造

【化88】



10

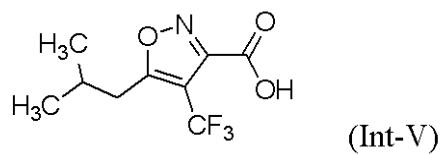
メタノール(12 mL)および水(3 mL)中のエチル 3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボキシレート(511 mg, 1.79 mmol)の溶液に、室温にて、水酸化リチウム、水和物(74.9 mg, 1.79 mmol)を加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。1N塩酸水溶液(1.8 mL)を加え、溶媒を減圧下において除去して、3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸+1LiCl(531 mg, 1.767 mmol, 99 % 収率)を白色の固体として得た。該化合物は、HPLC 保持時間 = 0.725分であった--カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 258.8. ¹H NM R (400 MHz, CD₃OD) ppm 7.59 (dd, J=7.03, 5.02 Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.78 Hz, 1H), 8.01 (td, J=7.78, 1.76 Hz, 1H), および 8.73 (d, 1H). 20

【0188】

中間体V (Int-V)

5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸

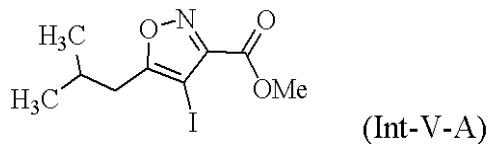
【化89】



30

Int-V-A: メチル 4-ヨード-5-イソブチルイソオキサゾール-3-カルボキシレートの製造

【化90】



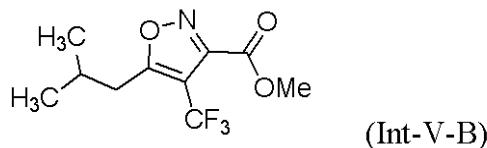
トリフルオロ酢酸(25 mL)中のメチル 5-イソブチルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(0.923 g, 5.04 mmol)およびN-ヨードスクシンイミド(1.247 g, 5.54 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。HPLCによると、該反応は完了していた。トリフルオロ酢酸を減圧下において除去し、残渣をジクロロメタン(100 mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2 x 25 mL)で洗浄し、2.5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(25 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、5%酢酸エチル/ヘキサン混合液を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 4-ヨード-5-イソブチルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(1.21 g, 3.91 mmol, 78% 収率)を淡黄色の油状物として得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.40分であった-カラム: CHROMOLIT H (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10% MeOH, 90% H₂O, 0.1% TFA; 溶媒B = 90% MeOH, 10% H₂O, 0.1% TFA. LC/MS M+1 = 310.1. 40

【0189】

Int-V-B: メチル 5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボキ

50

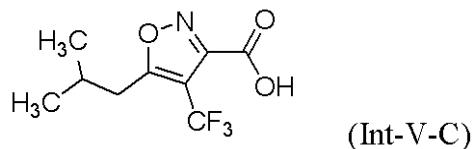
シレートの製造
【化91】



N,N-ジメチルホルムアミド(19 mL)中のメチル 4-ヨード-5-イソブチルイソオキサゾール-3-カルボキシレート(1.21 g, 3.91 mmol)、ヨウ化銅(I)(0.149 g, 0.783 mmol)、およびHMPA(2.59 mL)の溶液に、メチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(1.993 mL, 15.66 mmol)を1分かけて加えた。ただちに、該反応混合液を75 °Cの油浴に入れ、終夜攪拌した。該透明なオレンジ色の反応混合液を、室温まで冷却し、エーテル(100 mL)で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液(2 x 100 mL)で洗浄し、10%塩化リチウム水溶液(2 x 50 mL)で洗浄し、食塩水(50 mL)で洗浄した。水層をエーテル(100 mL + 50 mL)で逆抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮した後、5%酢酸エチル/ヘキサン混合液を用いてフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、メチル 5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレート(0.819 g, 3.26 mmol, 83%収率)を透明な無色の油状物として得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.52分であった - カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) ppm 0.99 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 2.09-2.20 (m, 1H), 2.86 (dd, J=7.21, 1.11 Hz, 2H), および 4.01 (s, 3H).

【0190】

Int-V-C: 5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸の製造
【化92】

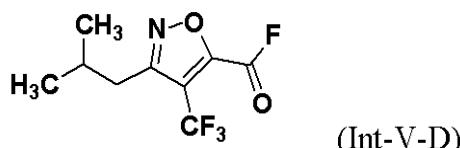


メタノール(18 mL)および水(9.00 mL)中のメチル 5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボキシレート(0.816 g, 3.25 mmol)および水酸化リチウム水和物(0.136 g, 3.25 mmol)の混合液を、室温で終夜攪拌した。HPLCおよびLCMSによると、加水分解は完了していた。該反応混合液を減圧下において濃縮し、残渣を1N塩酸水溶液に溶解させ、エーテルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸(0.746 g, 3.15 mmol, 97%収率)をオフホワイト色の固体として得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.00分であった - カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.97-2.09 (m, 1H), および 2.89 (d, J=7.28 Hz, 2H).

【0191】

Int-V-D: 3-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-5-カルボニルフルオリドの製造

【化93】



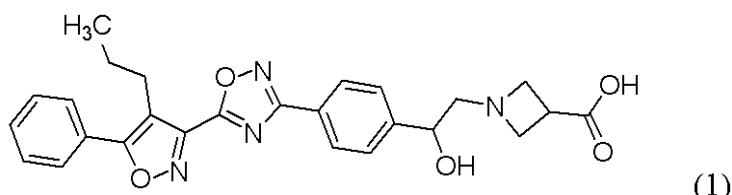
ジクロロメタン(2.5 mL)中の3-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(0.070 g, 0.295 mmol)およびピリジン(0.029 mL, 0.354 mmol)の混合液に、室温にて、2,4,6-トリフルオロ-1,3,5-トリアジン(フッ化シアヌル)(0.030 mL, 0.354 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で5.5時間攪拌した。該不均一な反応液はHPLCにより完結され、ジクロロメタンで希釈し、氷冷した0.5N塩酸水溶液(2x)で洗浄し、有機層を集めめた。水層をジクロロメタンで逆抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、3-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド(0.050 g, 0.209 mmol, 70.8%収率)を黄色の固体として得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.52分(メチルエステル)であった。カラム: CHROMOLITH (登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA.

【0192】

実施例1

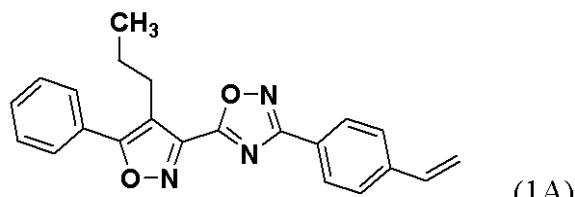
1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸

【化94】



製造物1A: 5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化95】



DCM(50 mL)中の5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸, Int-III(3 g, 12.97 mmol)およびピリジン(1.049 mL, 12.97 mmol)の混合液に、フッ化シアヌル(1.095 mL, 12.97 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で1時間攪拌した。該反応混合液をDCM(50 mL)で希釈し、1M HClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をアセトニトリル(50.0 mL)に溶解させた。(Z)-N'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミド(2.104 g, 12.97 mmol)およびDIEA(3.40 mL, 19.46 mmol)を加えた。[注記:N'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミドは以下のとおり製造した。2-プロパノール(50 mL)中の4-ビニルベンズニトリル(4.36 g, 33.8 mmol)およびヒドロキシリルアミン塩酸塩(4.69 g, 67.5 mmol)に炭酸水素ナトリウム(11.34 g, 135 mmol)を加え、80°Cで2時間加熱した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5.3 gのN'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミドを得た。]該混合液を70°Cで終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和KH₂PO₄で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、製造物1Aを得た。MS (m+1) = 358. HPLC

10

20

30

40

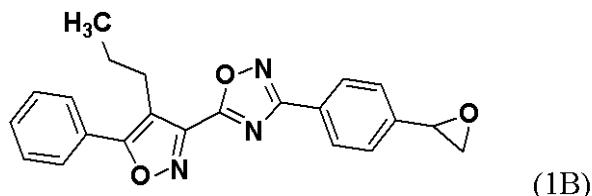
50

ピーク保持時間 = 2.34分 (分析メソッドB).

【0193】

製造物1B: 3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化96】



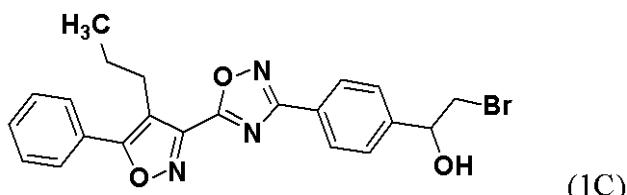
10

5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-3-(4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(4.64 g, 12.97 mmol) / DCM(500 mL)混合液に、m-CPBA(9 g, 52.2 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。次に、該反応混合液を1N NaOHで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、製造物1Bを得た。MS (m+1) = 374. HPLCピーク保持時間 = 4.36分 (分析メソッドA).

【0194】

製造物1C: 2-ブロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール

【化97】



20

3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(205 mg, 0.549 mmol) / THF(5 mL)の混合液に、-78 にて、ブロモトリエチルシラン(100 μ L, 0.582 mmol)をゆっくりと加えた。該反応混合液を-78 で1時間攪拌した。LC/MSを用いて反応の度合いを決定した。アリコートを取り出し、減圧濃縮した。クルードなNMRによって大部分は目的の位置異性体であることが示された。該反応液を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該固体物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカカートリッジにおいて精製し、130 mgの製造物1Cを白色の固体物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.16-8.24 (2 H, m), 7.72-7.81 (2 H, m), 7.61 (2 H, m, J=8.13 Hz), 7.49-7.58 (3 H, m), 5.12 (1 H, dd, J=7.47, 5.93 Hz), 4.09-4.17 (1 H, m), 4.01-4.08 (1 H, m), 2.97-3.05 (2 H, m), 1.70-1.83 (2 H, m), 1.06 (3 H, t, J=7.36 Hz).

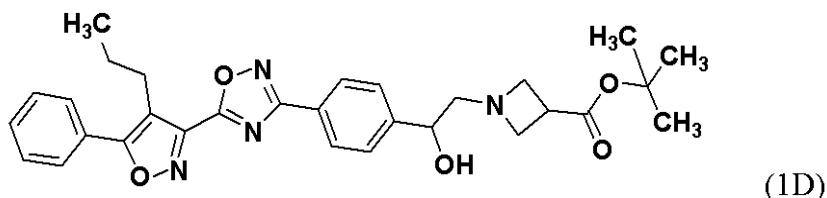
30

【0195】

製造物1D: tert-ブチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボキシレート

40

【化98】



DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(30 mg, 0.066 mmol)およびtert-

50

ブチル アゼチジン-3-カルボキシレート, AcOH(21.52 mg, 0.099 mmol)の混合液に、TEA(0.028 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μmカラム(250 x 30mm); 30-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離して得て、終夜、凍結乾燥させて、10 mgの製造物1Dを得た。MS (m+1) = 531. HPLCピーク保持時間 = 3.67分(分析メソッドA)。純度 = 92%.

【0196】

実施例1: 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸

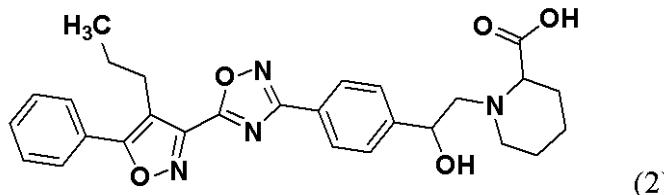
tert-ブチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボキシレート(8 mg, 0.015 mmol)に、DCM(2 mL)およびTFA(2.000 mL)を加えた。該反応混合液を2時間攪拌した。次に、溶媒を除去し、残った内容物をMeCNから凍結乾燥させて、8 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.19 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.83 (2 H, dd, J=8.02, 1.65 Hz), 7.58-7.73 (5 H, m), 4.32-4.83 (3 H, m), 3.43-4.20 (6 H, m), 2.95-3.05 (2 H, m), 1.65-1.75 (2 H, m), 0.97 (3 H, t, J=7.36 Hz). MS (m+1) = 475. HPLCピーク保持時間 = 3.38分(分析メソッドA)。純度 = 90%.

【0197】

実施例2

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸

【化99】



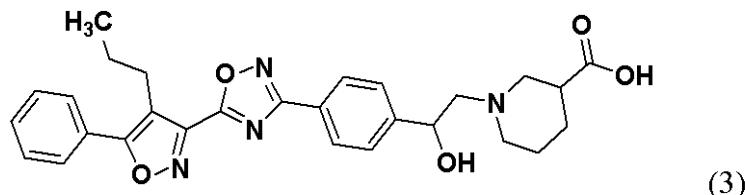
DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)およびピペリジン-2-カルボン酸(25.6 mg, 0.198 mmol)の混合液に、DBU(0.030 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μmカラム(250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、19 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.10 (2 H, dd, J=8.35, 2.20 Hz), 7.77 (2 H, dd, J=7.91, 1.54 Hz), 7.52-7.64 (5 H, m), 5.20 (1 H, d, J=18.24 Hz), 3.67 (2 H, br. s.), 2.87-3.01 (2 H, m), 1.99-2.21 (2 H, m), 1.69-1.88 (4 H, m), 1.64 (2 H, dq, J=15.24, 7.59 Hz), 1.39-1.56 (3 H, m), 0.92 (3 H, t, J=7.36 Hz). MS (m+1) = 503. HPLCピーク保持時間 = 3.47分(分析メソッドA)。純度 = 88%.

【0198】

実施例3

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化100】



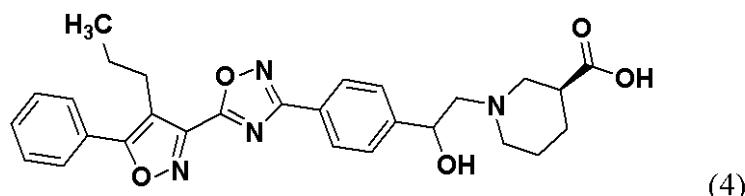
DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)およびピペリジン-3-カルボン酸(25.6 mg, 0.198 mmol)の混合液に、DBU(0.030 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 で2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN /水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、18 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.16 (2 H, dd, $J=8.35, 1.98$ Hz), 7.83 (2 H, dd, $J=7.91, 1.54$ Hz), 7.56-7.75 (5 H, m), 5.13-5.39 (1 H, m), 4.11-4.31 (2 H, m), 3.21-3.41 (3 H, m), 2.96-3.05 (2 H, m), 2.70-2.85 (1 H, m), 1.75-2.14 (4 H, m), 1.62-1.77 (2 H, m), 1.36-1.56 (1 H, m), 0.98 (3 H, t, $J=7.36$ Hz). MS ($m+1$) = 503. HPLCピーク保持時間 = 3.35分 (分析メソッドA)。純度 = 90%.

【0199】

実施例4

(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化101】



(S)-ピペリジン-3-カルボン酸, HCl(32.8 mg, 0.198 mmol) / DMSO(2 mL)の混合液に、DBU(0.060 mL, 0.396 mmol)を加えた。5分後、2-ブロモ-1-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 で2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 30-100% CH_3CN /水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、6 mgの(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.12 (2 H, dd, $J=8.24, 1.87$ Hz), 7.79 (2 H, dd, $J=8.02, 1.65$ Hz), 7.67 (2 H, d, $J=8.35$ Hz), 7.56-7.64 (3 H, m), 5.13-5.28 (1 H, m), 3.81 (1 H, d, $J=11.86$ Hz), 3.67 (2 H, t, $J=14.17$ Hz), 3.21-3.33 (3 H, m), 2.92-3.01 (2 H, m), 1.77-2.14 (2 H, m), 1.61-1.73 (2 H, m), 1.33-1.51 (1 H, m), 0.94 (1 H, s), 0.94 (3 H, t, $J=7.36$ Hz). MS ($m+1$) = 503. HPLCピーク保持時間 = 3.37分 (分析メソッドA)。純度 = 85%.

【0200】

実施例5

(3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,

10

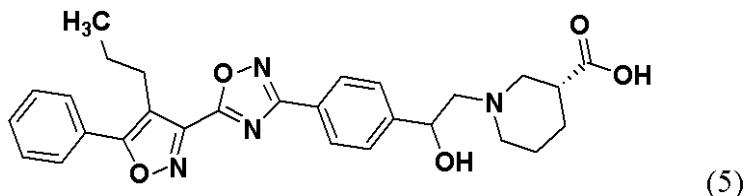
20

30

40

50

4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸
【化102】



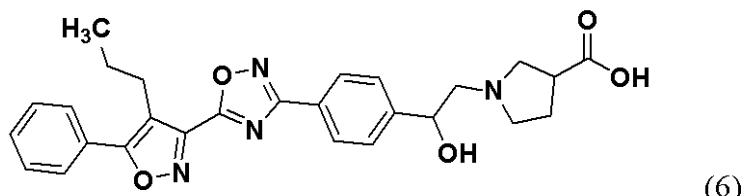
(R)-1-(tert-butylcarbamoyl)pyperidine-3-carboxylic acid (45.4 mg, 0.198 mmol)に、TFA/DCM(1:1)を加えた。該混合液を1時間攪拌し、溶媒を減圧除去した後、DCMで1回追い払った(chasing)。得られた混合液を減圧乾燥させた。この粗残渣をDMSO(2 mL)に溶解させ、DBU(0.060 mL, 0.396 mmol)を加えた。5分後、2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C1 8.5 μmカラム (250 x 30mm); 20-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、6 mgの(3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.21 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.71 (2 H, dd, J=8.02, 1.65 Hz), 7.47-7.56 (5 H, m), 4.46 (1 H, br. s.), 4.10 (2 H, d, J=6.37 Hz), 3.25-3.61 (2 H, m), 2.92-3.03 (3 H, m), 2.91 (2 H, br. s.), 2.01-2.27 (1 H, m), 1.81-2.00 (3 H, m), 1.60-1.76 (2 H, m, J=7.61, 7.61, 7.61, 7.61, 7.36 Hz), 1.20-1.59 (1 H, m), 0.95 (3 H, t, J=7.36 Hz). MS (m+1) = 503. HPLCピーク保持時間 = 3.32分 (分析メソッドA)。純度 = 96%.

【0201】

実施例6

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸

【化103】



DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)およびピロリジン-3-カルボン酸(22.81 mg, 0.198 mmol)の混合液に、DBU(0.030 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで2時間加熱した。粗物質を、プレパラティブLC/MSにより、以下の条件を用いて精製した: カラム: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, 5-μm 粒子; ガードカラム: なし; 移動相A: 0.05%TFA含有 5:95アセトニトリル:水; 移動相B: 0.05%TFAを含有 95:5 アセトニトリル:水; グラジエント: 10分かけて25-100% B、次いで100% Bにて5分ホールド; 流速: 20 mL/分。生成物を含む画分を合わせて、遠心エバボレート (centrifugal evaporation) により乾燥させた。1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸の収量は16.3 mgであり、その純度は96%であった。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.21 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.81 (2 H, dd, J=8.02, 1.65 Hz), 7.69 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.54-7.66 (3 H, m), 5.10-5.22 (1 H, m)

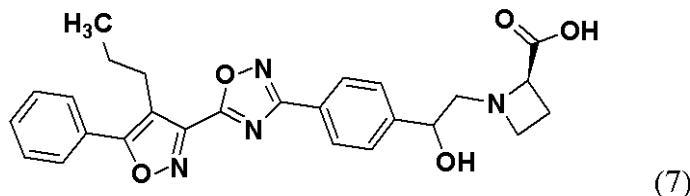
), 3.39-3.54 (4 H, m), 3.24-3.27 (3 H, m), 3.00-3.10 (2 H, m), 2.23-2.57 (2 H, m), 1.70-1.83 (2 H, m), 1.05 (3 H, t, $J=7.36$ Hz). MS ($m+1$) = 489. HPLCピーク保持時間 = 2.08分. (分析メソッドC). 純度 = 96%.

【0202】

実施例7

(2R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-2-カルボン酸

【化104】



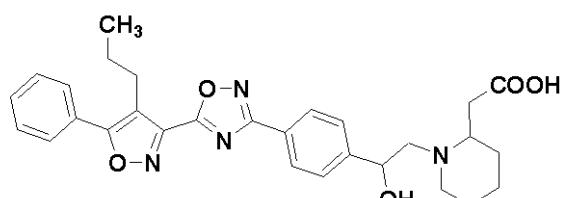
DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)およびD-アゼチジン-2-カルボン酸(20.03 mg, 0.198 mmol)の混合液に、DBU(0.030 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30m) ; 25-100% CH_3CN /水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、16 mgの(2R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-2-カルボン酸をTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.14 (2 H, dd, $J=8.57, 2.86$ Hz), 7.82 (2 H, dd, $J=8.02, 1.65$ Hz), 7.58-7.70 (5 H, m), 5.16-5.29 (1 H, m), 4.89-5.10 (1 H, m), 3.84-4.05 (2 H, m), 3.18-3.41 (2 H, m), 2.96-3.03 (2 H, m), 2.51-2.61 (1 H, m), 1.63-1.76 (2 H, m), 0.97 (3 H, t, $J=7.25$ Hz). MS ($m+1$) = 475. HPLCピーク保持時間 = 3.5分 (分析メソッドA). 純度 = 90%.

【0203】

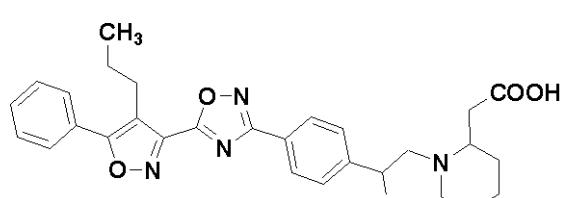
実施例8および9

2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-イル)酢酸

【化105】



ジアステレオマー比 6:4



ジアステレオマー比 1:9

DMSO(2 mL)中の2-ブロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-

10

20

30

40

50

1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)および2-(ピペリジン-2-イル)酢酸, H₂O(31.9 mg, 0.198 mmol)の混合液に、DBU(0.030 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cにて2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 30-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する2つの画分を単離し、終夜、凍結乾燥させた。単離した該2つの画分は、異なる比の2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-イル)酢酸のジアステレオマー混合物を有していた。

【 0 2 0 4 】

実施例8: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.14-8.25 (2 H, m), 7.80 (3 H, dd, J=8.02, 1.65 Hz), 7.66-7.74 (1 H, m), 7.53-7.66 (4 H, m), 5.04 (1 H, t, J=5.82 Hz), 5.00-5.35 (1 H, m), 4.35 (2 H, d, J=5.49 Hz), 3.80-4.02 (1 H, m), 3.70 (1 H, br. s.), 3.33-3.54 (4 H, m), 2.99-3.10 (2 H, m), 2.68-2.96 (1 H, m), 1.82-2.09 (2 H, m), 1.70-1.81 (2 H, m, J=15.27, 7.58, 7.47, 7.47 Hz), 1.40-1.70 (1 H, m), 1.04 (2 H, t, J=7.36 Hz). MS (m+1) = 517. HPLCピーク保持時間 = 3.38および3.53分が生成物である(分析メソッドA)。純度 = 95%。LCMSは、6:4の比のジアステレオマーを示す(上記のLC保持時間について)。

【 0 2 0 5 】

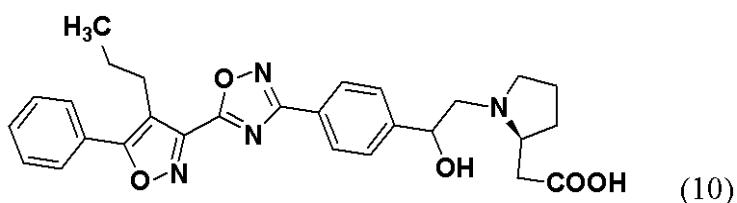
実施例9: ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.18 (2 H, d, J=8.13 Hz), 7.81 (2 H, dd, J=8.13, 1.54 Hz), 7.52-7.68 (5 H, m), 5.01-5.08 (1 H, m), 4.35 (2 H, d, J=5.49 Hz), 3.34-3.64 (3 H, m), 2.97-3.14 (2 H, m), 2.68-2.76 (1 H, m), 1.83-2.09 (3 H, m), 1.77 (2 H, dq, J=15.27, 7.65 Hz), 1.37-1.71 (3 H, m), 1.05 (3 H, t, J=7.25 Hz). MS (m+1) = 517. HPLCピーク保持時間 = 3.38および3.53分が生成物である(分析メソッドA)。純度 = 95%. LCMSは、1:9の比のジアステレオマーを示す(上記のLC保持時間について)。

[0 2 0 6]

実施例10

2-((2S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピル)オキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-イル)酢酸

【化 1 0 6】



(S)-2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)酢酸(45.4 mg, 0.198 mmol) / DCM溶液に、TFAを加えた。該反応混合液を、1時間攪拌した後、溶媒を減圧除去し、固体物を乾燥させた。次に、DMSO(2 mL)を加えた後、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.198 mL, 0.198 mmol)を加え、次いで2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cにて2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 30-100% CH₃CN/水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、9 mgの2-((2S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.18 (4 H, d, J=8.35 Hz), 7.77-7.84 (2 H, m), 7.54-7.67 (5 H, m), 5.92-6.01 (1 H, m), 5.00-5.09 (2 H, m), 4.26-4.42 (1 H, m), 3.76-3.94 (1

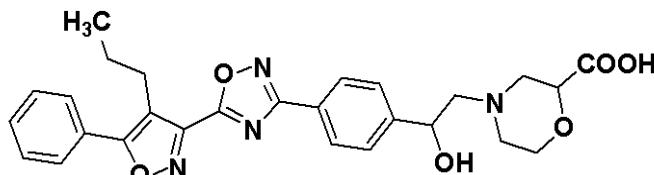
H, m), 3.00-3.11 (2 H, m), 2.75-2.98 (2 H, m), 2.18-2.34 (1 H, m), 1.90-2.14 (2 H, m), 1.60-1.85 (3 H, m), 1.04 (3 H, t, J=7.25 Hz). MS (m+1) = 503. HPLCピーク保持時間 = 3.50分 (分析メソッドA). 純度 = 90%.

【0207】

実施例11

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸

【化107】



(11)

2-プロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol) / DMSO(2 mL)混合液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.264 mL, 0.264 mmol)を加えた。5分後、2-プロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80

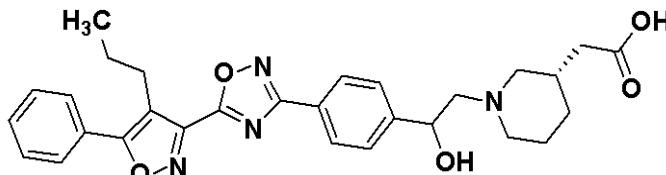
にて2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、9 mgの4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.16 (2 H, d, J=6.15 Hz), 7.83 (1 H, dd, J=7.91, 1.54 Hz), 7.59-7.72 (5 H, m), 3.60-4.67 (4 H, m), 3.06-3.06 (1 H, m), 2.96-3.04 (2 H, m), 2.66 (1 H, t, J=1.98 Hz), 2.57 (1 H, d, J=2.20 Hz), 2.44-2.47 (4 H, m), 2.32 (1 H, d, J=1.76 Hz), 1.63-1.78 (2 H, m), 0.98 (3 H, t, J=7.36 Hz). MS (m+1) = 504. HPLCピーク保持時間 = 3.35分 (分析メソッドA). 純度 = 85%.

【0208】

実施例12

2-((3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化108】



(12)

(S)-tert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート, HCl(31.1 mg, 0.132 mmol)に、4 M HCl/ジオキサン(3 mL)を加え、該反応混合液を30分間攪拌した。次に、該反応混合液を減圧濃縮し、乾燥させた。この粗物質をDMSO(2 mL)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.198 mL, 0.198 mmol)を加えた。該反応混合液を30分間攪拌した後、2-プロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, 製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 にて2時間加熱した後、濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、

10

20

30

40

50

5 mgの((3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピル)オキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.12 (2 H, m, J=8.35 Hz), 7.69-7.75 (2 H, m), 7.60 (2 H, m, J=8.13 Hz), 7.43-7.55 (3 H, m), 5.16 (1 H, dd, J=9.34, 4.50 Hz), 3.71-3.89 (1 H, m), 3.52-3.68 (3 H, m), 3.23-3.28 (1 H, m), 2.96 (2 H, dd, J=8.90, 6.92 Hz), 2.84-2.92 (1 H, m), 2.17-2.38 (3 H, m), 1.76-1.93 (3 H, m), 1.62-1.73 (2 H, m), 1.21 (1 H, dd, J=12.30, 4.17 Hz), 0.95 (3 H, t, J=7.25 Hz). MS (m+1) = 517. HPLCピーク保持時間 = 3.37分. (分析メソッドA). 純度 = 94 %.

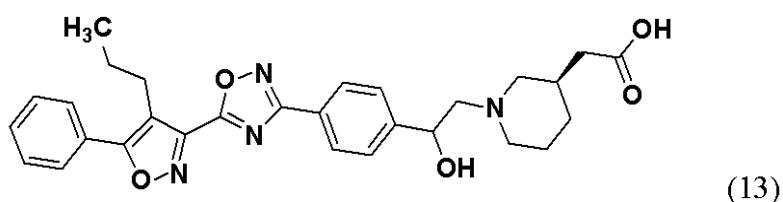
〔 0 2 0 9 〕

10

実施例13

2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピル)オキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化 109】



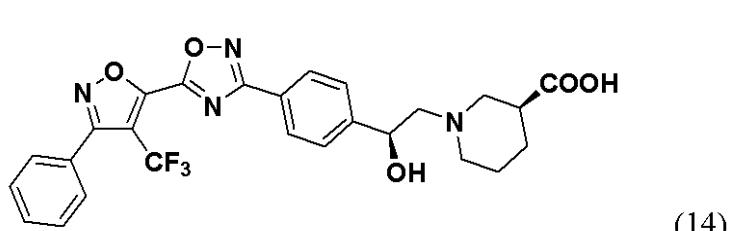
(R)-tert-ブチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート(66 mg, 0.331 mmol)を、4N HCl/ジオキサンを用いて30分間処理した。該反応混合液を減圧濃縮し、乾燥させた。該固体をDMSO(2 mL)に溶解させ、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.352 mL, 0.352 mmol)を加えた。15分攪拌した後、2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(40 mg, 0.088 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °C にて2時間加熱した後、濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-1 00% CH₃CN/水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、9 mgの2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.11 (2 H, m), 7.68-7.75 (2 H, m), 7.59 (2 H, m, J=8.35 Hz), 7.43-7.55 (3 H, m), 5.16 (1 H, dd, J=9.01, 4.61 Hz), 3.71-3.89 (1 H, m), 3.50-3.67 (2 H, m), 3.24 (1 H, d, J=2.42 Hz), 2.96 (2 H, dd, J=8.90, 6.92 Hz), 2.83-2.93 (1 H, m), 2.72 (1 H, td, J=11.86, 5.27 Hz), 2.16-2.39 (3 H, m), 1.77-2.00 (3 H, m), 1.59-1.75 (2 H, m), 1.13-1.32 (1 H, m), 0.95 (3 H, t, J=7.25 Hz)

20

z). MS (m+

【 0 2 1

実施例14
(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

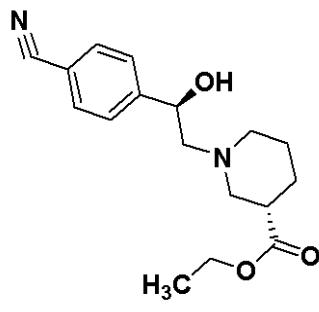
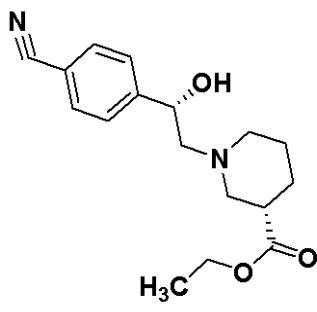


製造物14A: (3S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-

50

カルボキシレート

【化111】



10

(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(1.3 g, 8.27 mmol) / トルエン(50 mL)混合液に、4-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル(2.4 g, 10.71 mmol)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した。LCMSにより反応の完了が示された。MeOH(10 mL)を該混合液に加えた後、水素化ホウ素ナトリウム(0.313 g, 8.27 mmol)を少しずつ加えた。1時間後、LCMSにより、目的のアルコールへの還元が示された。該反応液を水でクエンチした。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製し、2.0 gの固体生成物を得た。該生成物を、キラルHPLC(CHIRALCEL (登録商標) OJ (25 x 3 cm, 5 μM)を備えた、Berger SFC MGIII装置)により分離した。温度: 30 ; 流速: 13 0 mL/分; 移動相: 9:1比のCO₂/(MeOH + 0.1%DEA) イソクラティック:

【0211】

ピーク1(異性体A): (S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートについて、保持時間 = 2.9分 (>99% ジアステレオマー過剰率)。化合物14A-異性体Aの絶対および相対立体化学は、X線結晶構造により、(S,S)に帰属された(別経路のデータを参照)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.63 (2 H, m, J=8.35 Hz), 7.49 (2 H, m, J=8.35 Hz), 4.77 (1 H, dd, J=10.55, 3.52 Hz), 4.17 (2 H, q, J=7.03 Hz), 3.13 (1 H, d, J=9.23 Hz), 2.53-2.67 (3 H, m), 2.44 (2 H, dd, J=18.68, 9.89 Hz), 2.35 (1 H, dd, J=12.74, 10.55 Hz), 1.87-2.01 (1 H, m), 1.71-1.82 (1 H, m), 1.52-1.70 (2 H, m), 1.28 (3 H, t, J=7.03 Hz).

30

【0212】

ピーク2(異性体B): (S)-エチル 1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートについて、保持時間 = 3.8分 (>99% ジアステレオマー過剰率)。14A-異性体Bの絶対および相対立体化学は、14A-異性体Aの結晶構造に基づいて、(S,R)に帰属された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.63 (2 H, m, J=8.35 Hz), 7.49 (2 H, m, J=8.35 Hz), 4.79 (1 H, dd, J=10.55, 3.52 Hz), 4.16 (2 H, q, J=7.03 Hz), 2.69-2.91 (3 H, m), 2.60-2.68 (1 H, m), 2.56 (1 H, dd, J=12.30, 3.52 Hz), 2.36 (1 H, dd, J=12.52, 10.77 Hz), 2.25 (1 H, t, J=8.79 Hz), 1.65-1.90 (3 H, m), 1.52-1.64 (1 H, m, J=12.69, 8.49, 8.49, 4.17 Hz), 1.27 (3 H, t, J=7.25 Hz).

40

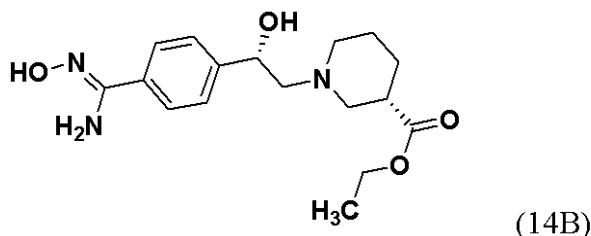
【0213】

(S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(14A-異性体A)を実施例14の製造に用い、(S)-エチル 1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(14A-異性体B)を実施例15の製造に用いた。

【0214】

製造物14B: (S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化112】

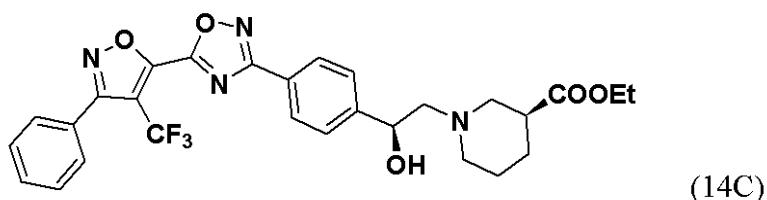


2-プロパノール(10 mL)中の((S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(14A-異性体A)(58 mg, 0.192 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(26.7 mg, 0.384 mmol)の混合液に、炭酸水素ナトリウム(64.5 mg, 0.767 mmol)を加えた。該反応混合液を、85 にて加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、56 mgを得た。MS ($M+1$) = 464. HPLCピーク保持時間 = 1.50分。

【0215】

製造物14C: (S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化113】



3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド, Int-1-G(214 mg, 0.78 mmol)をアセトニトリル(5.00 mL)に溶解させた。DIEA(0.272 mL, 1.55 mmol)および(S)-エチル-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)-ピペリジン-3-カルボキシレート(261 mg, 0.778 mmol)を加えた。該反応混合液を2時間攪拌した後、1M TBAF / THF(0.778 mL, 0.778 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を濾過し、3回に分けてHPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN /水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、EtOAcおよび飽和 $NaHCO_3$ 間に分配し、水層を1回逆抽出した。有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、155mgの(S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_3) ppm 8.04 (2 H, d, $J=8.13$ Hz), 7.55-7.60 (2 H, m), 7.41-7.54 (5 H, m), 4.81 (1 H, ddd, $J=8.35$, 4.06, 3.84 Hz), 3.96-4.10 (2 H, m), 2.82-3.08 (1 H, m), 2.67-2.82 (1 H, m), 2.36-2.61 (3 H, m), 2.08-2.33 (2 H, m), 1.73-1.87 (1 H, m, $J=8.54$, 4.45, 4.17 Hz), 1.32-1.70 (3 H, m), 1.09-1.19 (3 H, m). MS ($m+1$) = 557. HPLCピーク保持時間 = 3.36分. 純度 = 99%.

【0216】

実施例14:

(S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(89 mg, 0.16 mmol)を、6N HCl(5 mL) / アセトニトリル(5 mL)中において、50 にて加熱した。該反応混合液を終夜攪拌した後、濾過し、HPLCにより精製した。

10

20

30

40

50

HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μ mカラム(250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、36 mgの(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.23(2 H, d, J=8.35 Hz), 7.65-7.74(4 H, m), 7.54-7.65(3 H, m), 5.29(1 H, t, J=7.03 Hz), 4.00(1 H, br. s.), 3.43-3.75(1 H, m), 3.34-3.41(2 H, m), 2.82-3.24(2 H, m), 2.26(1 H, d, J=11.86 Hz), 1.84-2.14(2 H, m), 1.52-1.75(1 H, m). MS (m+1) = 529. HPLCピーク保持時間 = 3.24分. 純度 = 98%.

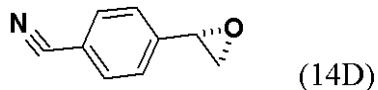
【0217】

10

実施例14-別の合成経路1

製造物14D(別の合成経路1): (S)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル

【化114】



オーバーヘッドスターーラーを備えた2 Lのフラスコ中の、800 mLの0.2M, pH 6.0のリン酸ナトリウムバッファーに、D-グルコース(38.6 g, 1.2当量)、-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド、遊離酸(1.6 g, mmol)、グルコース脱水素酵素(36 mg, 3.2 kU, CODEXIS(登録商標) IS, GDH-102, 90 U/mg)、および酵素 KRED-NADH-110(200 mg, CODEXIS(登録商標), 25 U/mg)を加えた。上記試薬を含む容器を、200 mLの新鮮なリン酸ナトリウムバッファーですすぎ、該反応液に加え、それを攪拌して溶解させた後、40まで加熱した。この混合液に、100 mLのDMSO中の2-プロモ-4'-シアノアセトフェノン(40 g, 178.5 mmol)の溶液を、滴下漏斗を介して、約30分で加えた。該容器を20 mLのDMSOですすぎ、該洗い流し液を該反応容器に加えた。1 M NaOHを未使用の滴下漏斗を介して加えることにより、pH 5.5-6.0を維持し(6時間にわたって総量200 mL)、その後、HPLCにより出発物質の完全な消費が示された。該反応混合液を、800 mLのMTBEで2回抽出し、抽出物を合わせて、300 mLの25%食塩水で洗浄した。該クルードなアルコールを、3Lの3つ口フラスコに移し、固体のNaOtBu(34.3 g, 357 mmol)を用いて処理し、1時間攪拌した後、さらなるNaOtBu(6.9 g, 357 mmol)を加え、30分間攪拌した。該反応混合液を濾過し、該溶液を300 mLの0.2 M pH 6.0 リン酸ナトリウムバッファー、食塩水で洗浄し、その後、溶媒を減圧除去して、得られた白色の固体物を真空オーブン中で乾燥させ、(S)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル(23 g, 90% 収率, 100% エナンチオマー過剰率)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 7.62(2 H, d), 7.35(2 H, d), 3.88(1 H, dd), 3.18(1 H, app t), 2.73(1 H, dd) 純度 = 99%.

【0218】

20

CHIRALPAK(登録商標) AD-RH 4.6x150mm(Daicel Chemical Industries Ltd.)カラムにおいて、溶媒A(10 mM NH₄OAc / 水/アセトニトリル, 90:10)および溶媒B(10 mM NH₄OAc / 水/アセトニトリル, 10:90)のグラジエント(周囲温度にて、流速 0.5 mL/分にて40分で、70% ~ 90%)を用いて、キラルHPLCを行なった。235 nmのUVを用いて検出した。保持時間は以下の通りである。

30

【0219】

40

ピーク1(異性体A): (S)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリルについて、保持時間 = 16.7分.

【0220】

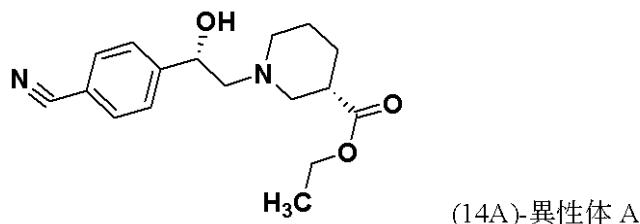
ピーク2(異性体B): (R)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリルについて、保持時間 = 14.0分.

【0221】

14A-異性体Aの製造(別の合成経路1): (S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

50

【化 1 1 5 】



(S)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル(10.00 g, 68.9 mmol)、(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(10.83 g, 68.9 mmol)およびiPrOH(100 mL)を、N₂下において、丸底フラスコに入れた。55 ℃にて4時間加熱した後、次いで4-ジメチルアミノピリジン(1.683 g, 13.78 mmol)を加えた。その後、該反応混合液を、50 ℃まで、さらに12時間加熱した。この時点ではHPLCにより、出発物質が目的の生成物に完全に変換したことが示された。その後、該反応混合液を室温まで冷却した。EtOAc(120 mL)を加えた後、100 mLの水を加えた。有機層を分離し、EtOAc(2x 100 mL)で抽出し、減圧下において濃縮して、粗生成物を得た。該粗生成物を、EtOH/EtOAc/H₂O(3/2/2)(8mL/1g)から再結晶化して、結晶性のオフホワイト色の固体物14A-altを得た(15 g, 72% 収率, 99.6% エナンチオマー過剰率)。絶対および相対立体化学は、波長 1.54184 Å を用いた単結晶X線解析により、決定された。該結晶性物質は、斜方晶系、ならびにおおよそ以下に等しい単位格子パラメーターを有していた：

$$\begin{array}{ll} a = 5.57 & = 90.0^\circ \\ b = 9.71 & = 90.0^\circ \\ c = 30.04 & = 90.0^\circ \end{array}$$

空間群: $P2_12_12_1$

分子/非对称单位: 2

単位格子中の体積 / 分子数 = 1625 3

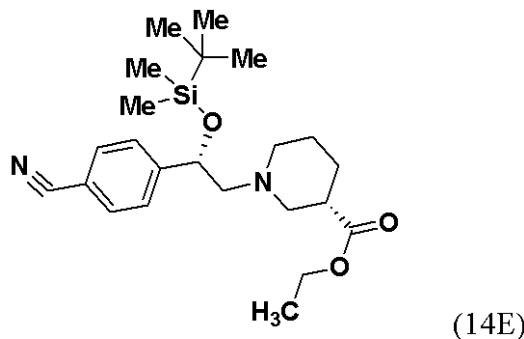
密度(算出) = 1.236 g/cm³

温度 298 K。

(0222)

製造物14E(別の経路1): (S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化 1 1 6 】



CH_2Cl_2 (187 mL)中の(S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ペリジン-3-カルボキシレート(17.0 g, 56.2 mmol)およびDIPEA(17.68 mL, 101 mmol)の混合液に、tert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(16 mL, 69.6 mmol)をゆっくりと加えた。該反応液を、HPLCを用いてモニターした。該反応は2時間で完了した。該反応混合液(薄茶色の溶液)を水でクエンチし、水層をDCMで抽出した。有機相を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮した後、該粗物質をシリカゲルカートリッジ(330gシリカ, 10-30% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ グラジエント)においてさらに精製して、精製生成物(S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)

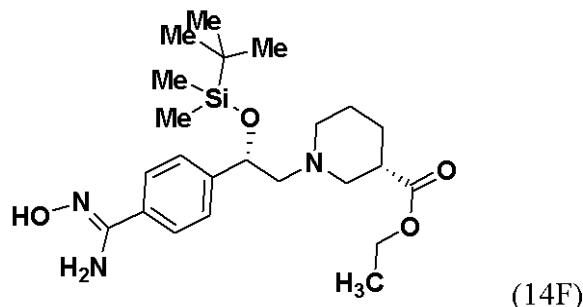
ピペリジン-3-カルボキシレート(22.25 g, 53.4 mmol, 95% 収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.61 (2 H, d), 7.45 (2 H, d), 4.79 (1 H, m), 4.15 (2 H, m), 2.88 (1 H, m), 2.75 (1 H, m), 2.60 (1 H, dd), 2.48 (1 H, m), 2.40 (1 H, dd), 2.33 (1 H, tt), 2.12 (1 H, tt), 1.90 (1 H, m), 1.68 (1 H, dt), 1.52 (1 H, m), 1.48 (1 H, m), 1.27 (3 H, t), 0.89 (9 H, s), 0.08 (3 H, s), -0.07 (3 H, s).

【0223】

製造物14F (別の経路1): (S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化117】

10



(S)-エチル-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(31.0 g, 74.4 mmol)を、EtOH(248 mL)に溶解させた。ヒドロキシルアミン(50%水溶液)(6.84 mL, 112 mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。その後、全ての揮発性物質を、ROTA VAPOR(登録商標)を用いて除去した。残渣をシリカゲルカートリッジ(330gシリカ, 0-50% EtOAc/ヘキサン グラジエント)において精製して、(S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(31 g, 68.9 mmol, 93% 収率)を白色の泡状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.38 (1 H, br s), 7.58 (2 H, d), 7.37 (2 H, d), 4.88 (2 H, br s), 4.81 (1 H, m), 4.13 (2 H, m), 2.96 (1 H, m), 2.82 (1 H, m), 2.61 (1 H, dd), 2.51 (1 H, m), 2.42 (1 H, dd), 2.32 (1 H, tt), 2.13 (1 H, dt), 1.91 (1 H, m), 1.66 (1 H, dt), 1.58 (1 H, m), 1.48 (1 H, m), 1.27 (3 H, t), 0.89 (9 H, s), 0.08 (3 H, s), -0.09 (3 H, s).

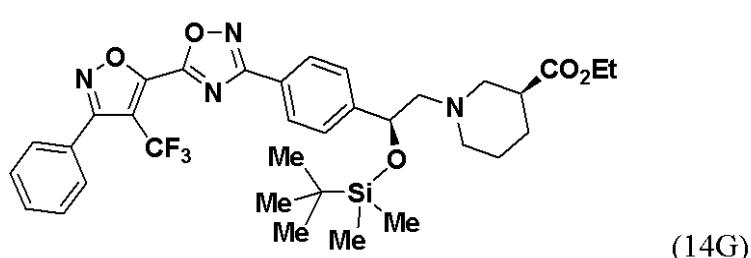
【0224】

製造物14G (別の経路1): (S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化118】

30

40



(S)-エチル-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(32.6 g, 72.5 mmol)をアセトニトリル(145 mL)(無水)に溶解させ、氷浴を用いて~3まで冷却した。3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルクロリド(19.98 g, 72.5 mmol)を50mLの無水アセトニトリルに溶解させて、滴下した。添加の間、内部温度を10以下に維持した。添加後、該反応混合液を室温まで昇温させた。30分の時点で、HPLCによ

50

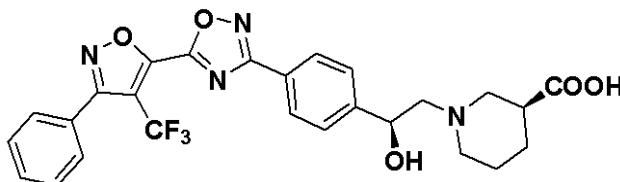
り、第1の反応工程の完了が示された。該反応混合液を10 以下まで再冷却した。DIEA(18.99 mL, 109 mmol)をゆっくりと加えた。添加の後、該反応混合液を、最大55 まで、17時間加熱した。HPLC/LCMSにより、該反応の完了が示された。溶媒をROTAVAPOR(登録商標)により除去した。残渣を、250mLの20%EtOAc/ヘキサン中で攪拌し、溶液からDIPEA HCl塩を析出させ、濾過により除去した。該濾液を濃縮し、シリカゲルカートリッジ(3X330gシリカ、0-50% EtOAc/ヘキサン グラジエント)を用いて精製した。(S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(43g, 64.1 mmol, 88%収率)を薄黄色の油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 8.16 (2 H, d), 7.68 (2 H, d), 7.57 (5 H, m), 4.85 (1 H, m), 4.14 (2 H, m), 2.95 (1 H, m), 2.82 (1 H, m), 2.64 (1 H, dd), 2.51 (1 H, m), 2.49 (1 H, dd), 2.35 (1 H, tt), 2.14 (1 H, dt), 1.91 (1 H, m), 1.66 (1 H, dt), 1.57 (1 H, m), 1.48 (1 H, m), 1.27 (3 H, t), 0.92 (9 H, s), 0.11 (3 H, s), -0.05 (3 H, s). 10

【0225】

実施例14(別の経路1): (S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化119】

20



(14)

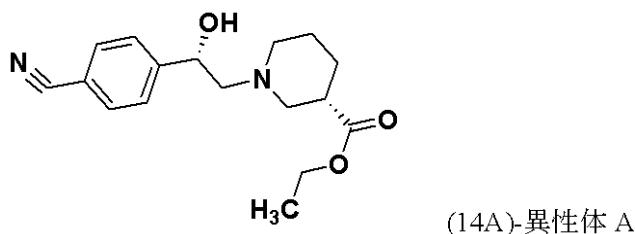
(S)-エチル 1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(42g, 62.6 mmol)をジオキサン(150 mL)に溶解させ、6M HCl(150 mL)を用いて処理した。該反応混合液を、6時間、65 まで加熱した(該反応液を、HPLCを用いてモニターし、EtOHを留去し、平衡を進行させた)。ジオキサンを除去し、残渣をACN/水に再溶解させ、分離して凍結乾燥させて、クルードな(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸、HCl(37g)クルードな泡状の固体物を得た。該クルードな固体物(36 g, 63.7 mmol)をアセトニトリル(720 mL)に懸濁し、60 まで加熱し、水(14.4 mL)を滴下した。澄明な溶液が得られ、それを室温まで冷却し、濃縮して粘稠性の油状物を得て、酢酸エチル(1.44 L)を用いて激しく攪拌しながら処理し、60 まで加熱し、そして室温まで冷却した。(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸、HCl(28g, 49.3 mmol, 77%収率)を集め、減圧乾燥させた。¹H NMR およびキラルHPLCによる生成物のキャラクタリゼーションは前述の合成で製造した実施例14と一致した。 30

【0226】

中間体(14A)-異性体Aの製造-別の経路2; 2-工程: (S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

40

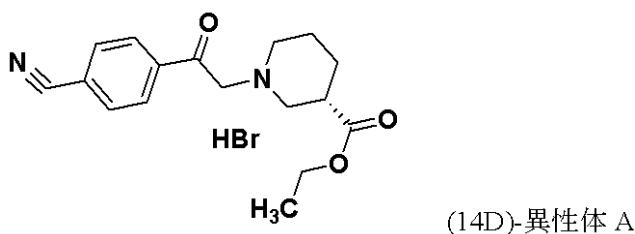
【化120】



工程1: 製造物(14D)(別の経路2): (S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートヒドロプロミド

10

【化121】



市販の(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(10 g, 63.6 mmol) / 200 mL トルエンの溶液に、4-(2-プロモアセチル)ベンゾニトリル(17g, 76 mmol)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した。翌日、沈殿した固体物を濾過により集め、酢酸エチル(x3)で洗浄し、減圧下において乾燥させて、15.2gの(S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートヒドロプロミドを得た。MS (M+1) = 301. HPLCピーク保持時間 = 1.51分.

20

【0227】

工程2: 14A-異性体Aの製造(別の経路2): (S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

リン酸バッファー(1100 mL, BF045, pH 7.0, 0.1M)を、2リットルのジャケット付きガラス反応器の中に加えた。該反応器の温度を、サーチュレーターを用いて20 °Cに調整し、該反応混合液を、マグネチックスターラーを用いて攪拌した。ジチオトレイイトール(Dithiothreitol)(185.2 mg, 1 mM)、硫酸マグネシウム(288.9 mg, 2 mM)、およびD-グルコース(11.343 g, 62.95ミリモル)を該反応器に加えた。(S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート HBr塩(12 g, 31.47ミリモル(60 mL DMSO中に溶解))を該反応器に、攪拌を続けながらゆっくりと加えた。L-ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸ナトリウム塩(NADP), 918.47 mg、グルコース脱水素酵素, 240 mg(総量 18360 U, 76.5 U/mg, ~15U/mL, Amano Lot. GDHY1050601)およびKRED-114, 1.2 g(CODEXIS(登録商標)アッセイ 7.8 U/mgの固体物)を、各々、2.0 mL、2.0 mLおよび10 mLの同一のバッファーに溶解させた。次に、NADP、GDHおよびKRED-114を、この順番で該反応器に加えた。残りの26 mLの同一のバッファーを用いてNADP、GDHおよびKRED-114の容器を洗浄し、バッファーを同一の反応器に加えた。該反応液の開始時のpHは7.0であり、それは反応の進行とともに低下し、該反応過程の間、pH 6.5にて維持した(pHスタート使用, 1M NaOHを用いて維持)。該反応を、4.5時間実施し、そしてただちに停止させ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を減圧下においてエバボレートし、濃い茶色の残渣の重量は12.14 gであった。ジクロロメタンおよびヘプタンを用いて生成物を析出させ、9 gの粗生成物を得て、それを、最小量のジクロロメタンに溶解させ、過剰量のヘプタンの添加によって再析出させることにより、さらに精製して、5.22 gを得た。該プロセスを繰り返してさらなる2.82 gの高純度の生成物を得て、総量8.02 gとなった(ジアステレオマー過剰率(de) > 99.5%)。

30

【0228】

CHIRALPAK(登録商標) AD-RH 4.6x150mm (Daicel Chemical Industries Ltd.)カラム

40

50

において、溶媒A(10 mM NH₄OAc / 水/アセトニトリル, 90:10)および溶媒B(10 mM NH₄OAc / 水/アセトニトリル, 10:90)のグラジエント(周囲温度にて、流速 0.5 ml/分にて40分で、70% ~ 90%)を用いて、キラルHPLCを行なった。235 nmのUVにより検出した。保持時間は以下の通りである。

【0229】

ピーク1(14A-異性体A): (S)-エチル 1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートについて、保持時間 = 20.7分。

【0230】

ピーク2(14B-異性体B): (S)-エチル 1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレートについて、保持時間 = 30.4分。

【0231】

この不斉的方法を用いて製造した化合物14A-異性体Aは、上記のとおり製造され、X線結晶解析により決定された14A-異性体Aと同一であった(¹H NMRおよびキラルHPLC保持時間による)ので、明確に帰属された。この物質からの実施例14の合成は、上記と同一の経路に従った。

【0232】

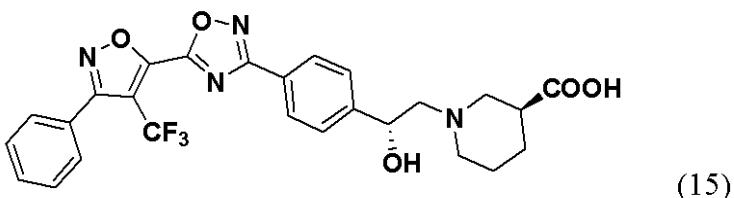
実施例15

(S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化122】

10

20



実施例15を、実施例15に用いた同一の経路(ただし(S)-エチル 1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(15A-異性体B)を用いた)により合成して、(S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.14 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.57-7.66 (4 H, m), 7.44-7.56 (3 H, m), 5.17 (1 H, dd, J=9.67, 4.39 Hz), 3.65-4.02 (2 H, m), 3.25-3.46 (2 H, m), 2.77-3.13 (3 H, m), 1.98-2.29 (2 H, m), 1.70-1.91 (2 H, m), 1.42-1.64 (1 H, m). MS (M+1) = 529. HPLCピーク保持時間 = 3.27分(分析メソッドA)。純度 = 99%。

30

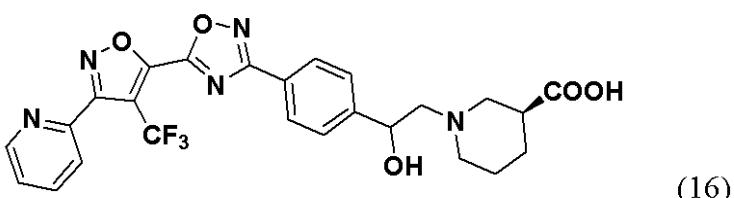
【0233】

実施例16

(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

40

【化123】



製造物16A: (3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフル

50

オロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

DMF(5 mL)中の3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸, Int-IV(45 mg, 0.174 mmol)、(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((E)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(70 mg, 0.209 mmol)、およびBOP-Cl(53 mg, 0.208 mmol)の混合液に、TEA(0.073 mL, 0.523 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で2時間攪拌した後、TBAF(0.174 mL, 0.174 mmol)を加えた。次に、該反応混合液を3日間攪拌した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を、EtOAc/ヘキサングラジエントを用いてシリカゲルカートリッジにより精製して、37 mgの(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。
10

【0234】

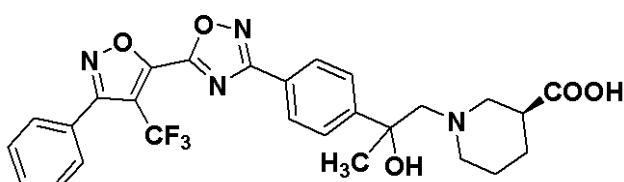
実施例16:

(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(37 mg, 0.066 mmol) / アセトニトリル(1mL)混合液に、水(1 mL)および塩酸、37%(1 mL)を加えた。該反応混合液を50 °Cにて終夜加熱し、濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μmカラム(250 x 30mm) ; 20-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、30 mgの(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレートをTFA塩として得た。
1^H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.78 (1 H, d, J=4.39 Hz), 8.23 (2 H, d, J=8.35 Hz), 8.00-8.09 (1 H, m), 7.95 (1 H, d, J=7.91 Hz), 7.71 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.57-7.65 (1 H, m), 5.20-5.34 (1 H, m), 3.80-4.08 (1 H, m), 3.43-3.73 (1 H, m), 3.34-3.43 (2 H, m), 2.81-3.22 (3 H, m), 1.83-2.37 (4 H, m), 1.53-1.75 (1 H, m).
MS (m+1) = 530. HPLCピーク保持時間 = 2.80分(分析メソッドA). 純度 = 97%.

【0235】

実施例17

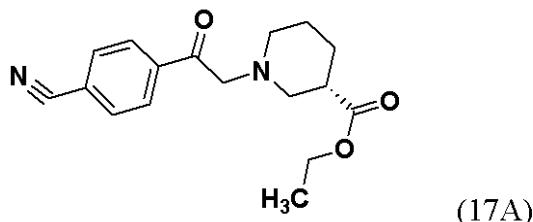
(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボン酸
【化124】



(17)

製造物17A: (S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化125】

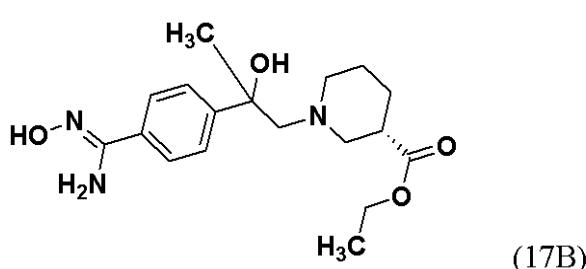


(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(5 g, 31.8 mmol) / トルエン(50 mL)混合液に、4-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル(7.84 g, 35.0 mmol)を加えた。該反応混合液を48時間攪拌した。該反応混合液を減圧濃縮し、12 gの黄色の固体を得て、それをEtOAc中でトリチュレートすることにより精製した。該固体を集め、EtOAcで洗浄した後、減圧乾燥させて、6gの(S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート、ヒドロプロミドを得た。MS ($m+1$) = 301. HPLCピーク保持時間 = 1.57分 (分析メソッドB).

【0236】

製造物17B: (3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化126】



(S)-エチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-カルボキシレート、ヒドロプロミド(100 mg, 0.262 mmol) / THF(2 mL)混合液に、メチルマグネシウムブロミド(0.350 mL, 1.049 mmol)を加えた。1時間後、該反応液を水でクエンチした。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を2-プロパノール(10 mL)に溶解させた。炭酸水素ナトリウム(88 mg, 1.049 mmol)およびヒドロキシルアミン塩酸塩(36.5 mg, 0.525 mmol)を加え、該反応液を85°で終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、72 mgの(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。MS ($m+1$) = 350. HPLCピーク保持時間 = 0.11分 (分析メソッドB).

【0237】

実施例17: (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボン酸

アセトニトリル(5 mL)中の(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボキシレート(72 mg, 0.206 mmol)および3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフロリド(53.4 mg, 0.206 mmol)の混合液に、DIEA(0.072 mL, 0.412 mmol)を加えた。2時間後、TBAF / THF(0.206 mL, 0.206 mmol)を加え、該反応液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ m カラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN /水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。残渣を、共溶媒としてのMeCNとともに6N HClを用いて処理し、50°で4日間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製

10

20

30

40

50

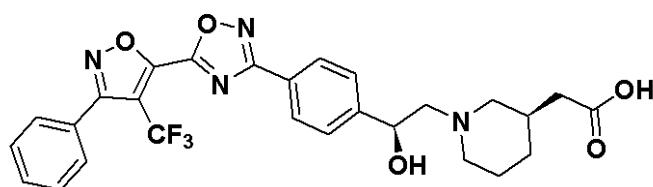
した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μm カラム (250 x 30mm); 25-100 % CH_3CN /水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、12 mgの(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロピル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_3) ppm 8.10-8.19 (2 H, m), 7.68-7.80 (2 H, m), 7.59 (2 H, d, $J=6.59$ Hz), 7.44-7.56 (3 H, m), 3.59-3.81 (2 H, m), 3.31-3.53 (2 H, m), 3.01-3.19 (1 H, m), 2.73-3.00 (2 H, m), 1.73-2.12 (2 H, m), 1.60 (3 H, d, $J=15.82$ Hz), 0.68-1.45 (3 H, m). HPLCピーク保持時間 = 3.35分 (分析メソッドA)。純度 = 90%.

【0238】

10

実施例18

2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸
【化127】

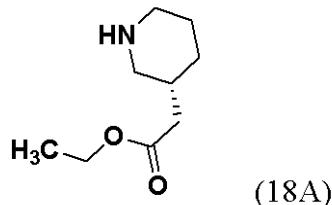


(18)

20

製造物18A: (R)-エチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート

【化128】



(18A)

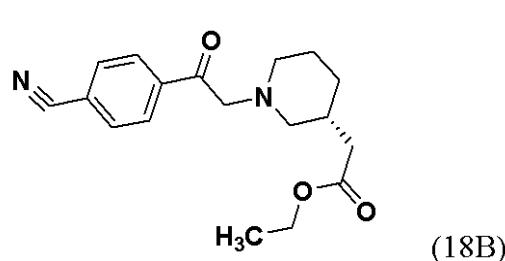
30

(R)-2-(1-(tert-ブトキカルボニル)ピペリジン-3-イル)酢酸(6 g, 24.66 mmol) / エタノール(20 mL)混合液に、HCl(g)を10分間バブルした。該反応混合液を1時間攪拌した後、該混合液にHClを5分間バブルした。1時間後、溶媒を該混合液から減圧除去した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。水層を10% IPA/クロロホルムで2回、逆抽出した。有機層を合わせて、乾燥させ、減圧濃縮して、4.05 gの(R)-エチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS ($M+1$) = 172. HPLCピーク保持時間 = 0.96分。

【0239】

製造物18B: (R)-エチル 2-(1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-イル)アセテート
【化129】

40



(18B)

4-(2-ブロモアセチル)ベンゾニトリル(5.5g, 24.55 mmol) / トルエン混合液に、(R)-エチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート(4 g, 23.36 mmol)を加えた。該反応混合液を室

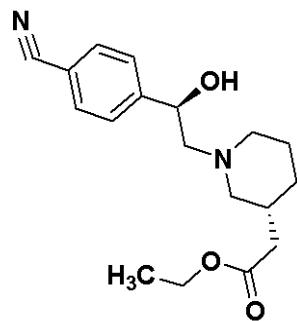
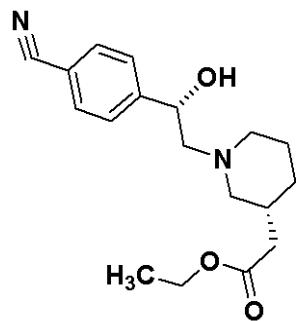
50

温で4日間攪拌した後、50℃で1日間(from one day)攪拌した。溶媒を減圧除去した。得られた固体物をEtOAcでトリチュレートした。該固体物を濾過し、EtOAcで洗浄した。該固体物を集め、乾燥させて、5gの(R)-エチル2-(1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS (M+1) = 314. HPLCピーク保持時間 = 0.77分。

【0240】

製造物18C: エチル2-((3R)-1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化130】



(R)-エチル2-(1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(1 g, 3.18 mmol) / MeOH混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.120 g, 3.18 mmol)を加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。該反応液を水でクエンチした。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製して、575 mgのエチル2-((3R)-1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。

【0241】

このジアステレオマー混合物を、CHIRALPAK (登録商標) AD-H (25 x 5 cm, 5 μM)を備えたキラルHPLC(TharプレパラティブSFC装置)により分離した。温度: 35℃; 流速: 270 mL/分; 移動相: 3:1比のCO₂/(MeOH + 0.1%DEA) イソクラティック:

【0242】

ピーク1(異性体A): エチル2-((R)-1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテートについて、保持時間 = 5.5分 (> 99% ジアステレオマー過剰率)。化合物18C-異性体Aのヒドロキシル立体化学は、この立体異性体を得るために先行するキラル還元剤を用いて製造した(また、以下の実施例18の別の合成も参照)18C-異性体Aに一致する(H NMRおよびキラルHPLC保持時間)ことから、(R,S)と帰属された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.63 (2 H, m), 7.48 (2 H, m, J=8.14 Hz), 4.75 (1 H, dd, J=10.67, 3.41 Hz), 4.15 (2 H, q, J=7.19 Hz), 3.04 (1 H, d, J=9.90 Hz), 2.65 (1 H, d, J=11.22 Hz), 2.52 (1 H, dd, J=12.54, 3.52 Hz), 2.18-2.43 (4 H, m), 2.04-2.18 (1 H, m, J=13.56, 6.81, 6.81, 3.63, 3.52 Hz), 1.88 (1 H, t, J=10.34 Hz), 1.75-1.84 (1 H, m), 1.59-1.74 (2 H, m), 1.24-1.31 (3 H, m), 1.00-1.15 (1 H, m).

【0243】

ピーク2(異性体B): エチル2-((R)-1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテートについて、保持時間 = 7.0分 (> 99% ジアステレオマー過剰率)。化合物18C-異性体Bのヒドロキシル立体化学は、キラル誘導の意味で公知のキラル還元剤を用いて製造し(以下の実施例18の別の合成を参照)18C-異性体Bに一致する(H NMRおよびキラルHPLC保持時間)ことから、(R,R)と帰属された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.63 (2 H, m), 7.48 (2 H, m, J=7.92 Hz), 4.75 (1 H, dd, J=10.56, 3.52 Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.04 Hz), 3.00 (1 H, d, J=10.56 Hz), 2.72 (1 H, d, J=7.92 Hz), 2.51 (1 H, dd, J=12.32, 3.52 Hz), 2.32 (1 H, dd, J=12.43, 10.67 Hz), 2.20-2.26 (2 H, m), 2.01-2.20 (3 H, m), 1.70-1.85 (2 H, m), 1.52-1.68 (1 H, m), 1.26 (3

10

20

30

40

50

H, t, J=7.15 Hz), 1.00-1.13 (1 H, m).

【0244】

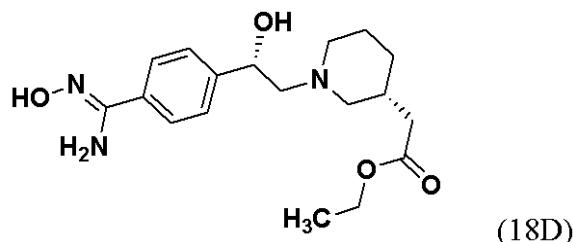
エチル 2-((R)-1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3-イル)アセテート(18C-異性体A)を用いて実施例18を製造し、エチル 2-((R)-1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3-イル)アセテート(18C-異性体B)を用いて実施例22を製造した。

【0245】

製造物18D: エチル 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化131】

10



2-プロパノール(10 mL)中のエチル 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(18C-異性体A)および炭酸水素ナトリウム(378 mg, 4.50 mmol)の混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(156 mg, 2.250 mmol)を加えた。該反応混合液を85 で終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、346 mgのエチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS (M+1) = 336. HPLCピーク保持時間 = 0.12分。

20

【0246】

実施例18: 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

アセトニトリル(10 mL)中のエチル 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(198 mg, 0.567 mmol)およびDIEA(0.198 mL, 1.133 mmol)の混合液に、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド, Int-1-G(147 mg, 0.567 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で攪拌した。1時間後、TBAF / THF(0.567 mL, 0.567 mmol)を加え、該反応混合液を終夜攪拌した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固体物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製した。LCMSにより的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。次いで、該生成物を、6N HCl/MeCNを用いて、50 で終夜処理した。該反応混合液を、濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25 分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、107 mgの2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.13 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.57-7.64 (4 H, m), 7.44-7.55 (3 H, m), 5.17 (1 H, dd, J=9.23, 4.39 Hz), 3.81 (1 H, d, J=11.86 Hz), 3.56 (1 H, d, J=11.42 Hz), 3.24-3.31 (2 H, m), 2.82-2.95 (1 H, m), 2.72 (1 H, t, J=11.86 Hz), 2.16-2.40 (3 H, m), 1.79-1.95 (3 H, m), 1.10-1.34 (1 H, m). MS (m+1) = 543. HPLCピーク保持時間 = 3.26分。純度 = 98 %.

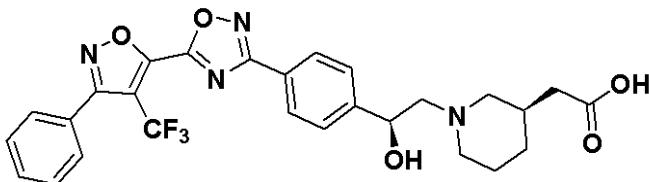
30

【0247】

40

実施例18-別の経路1: 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化132】

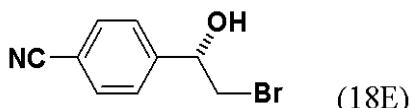


(18)

10

製造物18E(別の経路1): (S)-4-(2-プロモ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル

【化133】



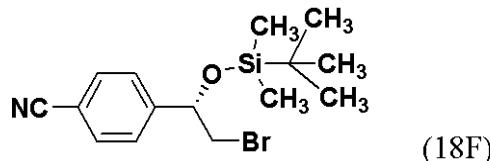
(18E)

Coreyら (Angew. Chem. Int. Ed., 37:1986-2012 (1998)) の方法に従って、4-(2-プロモアセチル)ベンゾニトリル(10.00 g, 44.6 mmol) / THF(50 mL)溶液を0まで冷却し、(S)-メチルオキサザボロリジン(1.0 M / トルエン)(8.93 mL, 8.93 mmol)、次いでボラン-メチルスルフィド錯体(2.0 M / THF)(13.01 mL, 26.0 mmol)を用いて、10分かけて処理した。該反応液を1.5時間攪拌した後、MeOHを加えることによりクエンチした。該反応液をロータリーエバポレーターで濃縮した後、DCMを用いて3回、1 M HClから抽出し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過した。該粗物質を減圧濃縮して、220gのSiO₂カートリッジにおいて、10カラム容積にわたる20-80% EtOAc/ヘキサンジラジエントを用いて、精製した。該生成物を画分46-60に溶出して、9.8 gの4-(2-プロモ-1-ヒドロキシエチル)-ベンゾニトリルを透明な油状物として得た。キラルHPLC条件により、Coreyの先例に基づいて、80%エナンチオマー過剰率((S)立体異性体が優勢)が示された。キラルHPLCにより(CHIRALPAK(登録商標) AD-H (25 x 5 cm, 5 μM)を備えたThar 350プレパラティブSFC装置において複数回の実施)、少量の(R)立体異性体を除去した。温度: 35; 流速: 280 mL/分; 移動相: 88:12比のCO₂/iPrOH; ランタイム 7.7分; 保持時間 = 5.1分で、99.8%ジアステレオマー過剰率で(S)-4-(2-プロモ-1-ヒドロキシエチル)-ベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.76 (2 H, d), 7.56 (2 H, d), 5.02 (1H, dd), 3.68 (1H, dd), 3.55 (1H, dd), 3.53 (1H, s).

【0248】

製造物18F(別の経路1): (S)-4-(2-プロモ-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-エチル)ベンゾニトリル

【化134】



(18F)

40

DCM(20 mL)中の(S)-4-(2-プロモ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(6.9 g, 30.5 mmol)および2,6-ジメチルピリジン(7.82 mL, 67.1 mmol)の混合液に、t-ブチル-ジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(14.02 mL, 61.0 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗物質を80 gのシリカカラムにおいて精製し、EtOAc/ヘキサンジラジエントで溶出して、12 gの(S)-4-(2-プロモ-1-(tert-ブチルジ

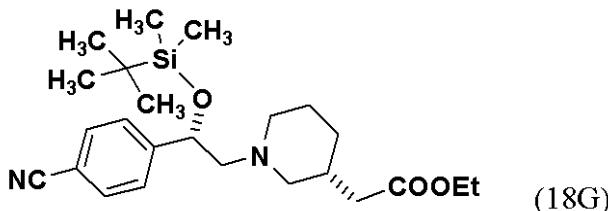
50

メチルシリルオキシ)エチル)ベンゾニトリルを得た。MS (M+1) = 340/342. HPLCピーク保持時間 = 2.16分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.65 (2 H, d), 7.45 (2 H, d), 4.88 (1 H, dd), 3.42 (1 H, q), 3.39 (1 H, dd), 0.85 (9 H, s), 0.12 (3 H, s), -0.09 (3 H, s).

【0249】

製造物18G(別の経路1): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化135】

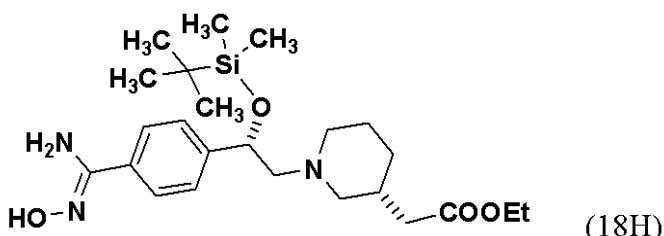


THF(100 mL)中の(S)-4-(2-ブロモ-1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)エチル)ベンゾニトリル(7 g, 20.57 mmol)および炭酸水素ナトリウム(2.073 g, 24.68 mmol)の混合液に、(R)-エチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート(3.52 g, 20.57 mmol)を加えた。該反応液を5日間還流加熱した後、冷却し、濾過し、減圧濃縮した。該粗生成物をシリカゲルカートリッジ(メタノール/ジクロロメタングラジエント(5分間0%、次いで20分かけて0-100%)で溶出)において精製し、5.5 gのエチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS (M+1) = 431; HPLC保持時間 = 1.90分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.61 (2 H, d), 7.45 (2 H, d), 4.76 (1 H, m), 4.12 (2 H, q), 2.75 (1 H, m), 2.69 (1 H, m), 2.52 (1 H, dd), 2.33 (1 H, dd), 2.18 (2 H, m), 2.10 (1 H, dt), 2.00 (1 H, m), 1.88 (1 H, tt), 1.72 (1 H, m), 1.59 (2 H, m), 1.25 (3 H, t), 1.0 (1 H, m), 0.89 (9 H, s), 0.08 (3 H, s), -0.07 (3 H, s).

【0250】

製造物18H(別の経路1): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化136】



2-プロパノール(50 mL)中のエチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(940 mg, 2.183 mmol)および炭酸水素ナトリウム(733 mg, 8.73 mmol)の混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(303 mg, 4.37 mmol)を加えた。該反応混合液を75 °Cにて終夜加熱した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、920 mgのエチル 2-((S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。(M + H) = 464; HPLC保持時間 = 1.57分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.48 (1 H, s), 7.55 (2 H, d), 7.24 (2 H, d), 5.68 (1 H, s), 4.74 (1 H, m), 4.00 (2 H, q), 2.73 (1 H, m), 2.65 (1 H, m), 2.38 (1 H, dd), 2.20 (1 H, dd), 2.13 (2 H, t), 2.00 (1 H, m), 1.80 (3 H, m), 1.58 (1 H, m), 1.48 (1 H, m), 1.38 (1 H, m), 1.13 (3 H, t), 1.0 (1 H, m)

10

20

30

40

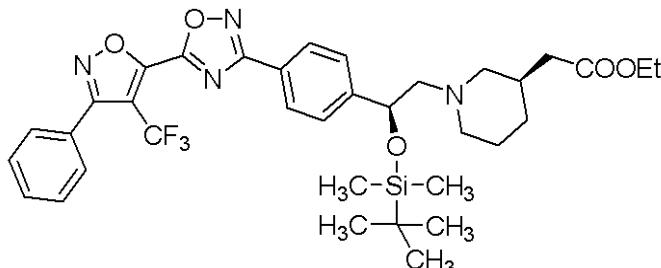
50

), 0.85 (9 H, s), 0.00 (3 H, s), -0.15 (3 H, s).

【0251】

製造物18I(別の経路1): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化137】



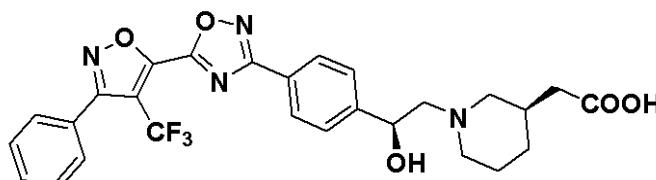
(18I)

DCM(50 mL)中の3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(620 mg, 2.411 mmol)および塩化オキサリル(0.6 mL, 6.85 mmol)の混合液に、DMF(3滴)を25にて加えた。該反応混合液を室温で2時間攪拌した。該反応混合液を減圧濃縮し、乾燥させた。残渣をアセトニトリル(50.0 mL)に溶解させた後、DIEA(0.6 mL, 3.44 mmol)およびエチル 2-((S)-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(900 mg, 1.941 mmol)を加えた。該反応混合液を25で攪拌した。5日後、該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該生成物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルにおいて精製し、840 mgのエチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS ($M+1$) = 685; HPLC保持時間 = 2.37分。

【0252】

製造物18-別の経路1: 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化138】



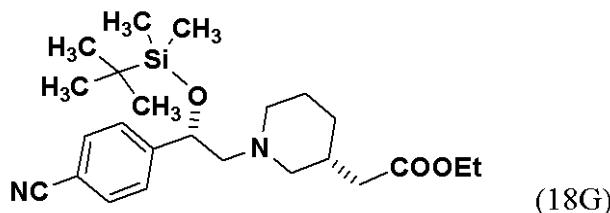
(18)

エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(840 mg, 1.227 mmol)を、1:1 6N HCl/ジオキサン中で、50にて終夜加熱した。該生成物を減圧濃縮し、MeCN/水から凍結乾燥させて、660 mgの2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸を得た。 1H NMRおよびキラルHPLCによる生成物のキャラクタリゼーションは、前述の合成において製造した実施例18に一致した。

【0253】

中間体18Gの製造(別の経路2): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化139】

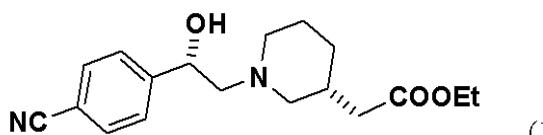


(18G)

工程1: (18C)-異性体Aの製造(別の経路2): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

10

【化140】



(18C)-異性体 A

(S)-エチル 2-(ピペリジン-3-イル)アセテート, HCl(45.6 g, 220 mmol)を、オーバーヘッドスターーラーを備えた3つ口の丸底フラスコに入れた。イソプロパノール(290mL)を、N₂下において加えた。この攪拌中のスラリーに、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(38.3 mL, 220 mmol)を、滴下漏斗を介して加えた。内部温度を35 に維持した。この温度で20分攪拌した後、澄明な溶液が得られた。次いで、該溶液を50 まで加熱した。この溶液に、中間体14E (S)-4-(オキシラン-2-イル)ベンゾニトリル(29.0 g, 200 mmol)を、1時間かけて少しづつ加えた。この温度で5時間攪拌した後、生成物への~50%の変換がLCによって示された。4-ジメチル-アミノピリジン(4.89 g, 40mmol)を加え、該反応混合液を、この温度で、N₂下において、12時間攪拌した。該反応混合液を室温まで冷却し、溶媒を減圧除去して、~100mLの混合液を得た。水(150 mL)を加え、該生成物をDCM(2 x 150mL)で抽出した。有機溶媒を減圧除去し、生成物をシロップとして得て、それをシリカパッド(EtOAc(100%))で溶出)に通した。目的の生成物を含む画分をプールし、減圧濃縮して、目的の生成物を薄黄色の固体物(56.9g, 90%)として得た。この物質を、400mLのエタノール水溶液(EtOH/H₂O=1/1)に、90 にてN₂下において、溶解させた。該溶液を、1.5時間かけて徐々に室温まで冷却し、12時間そのままにし、次いで氷浴中でさらに1.5時間攪拌した。該固体物を濾過により集め、冷たいEtOH水溶液(2x50 mL)ですすぎ、50 にて12時間、減圧下において乾燥させて、エチル 2-((R)-1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテートをオフホワイト色の固体物(48.3g, 76%収率)として得た。H NMRおよびキラルHPLCによると、この物質は上記で製造した18C-異性体Aに一致した(99.5% エナンチオマー過剰率)。絶対および相対立体化学は、1.54178 の波長を用いた単結晶X線解析により決定された。該結晶性の物質は、単斜晶系、ならびにおおよそ以下に等しい単位格子パラメーターを有していた:

a = 8.52 = 90.0 °
 b = 5.34 = 93.3 °
 c = 19.20 = 90.0 °

空間群: P2₁

分子/非対称ユニット: 2

単位格子中の体積/分子の数 = 872 ³密度(算出) = 1.205 g/cm³

温度 203 K.

【0254】

工程2: 中間体18Gの製造:(別の経路2): エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

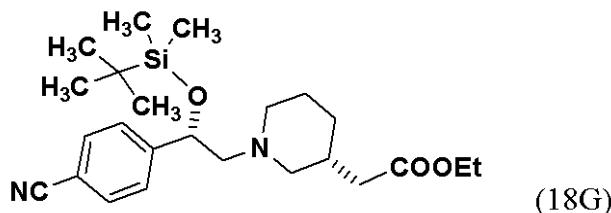
20

30

30

40

【化141】



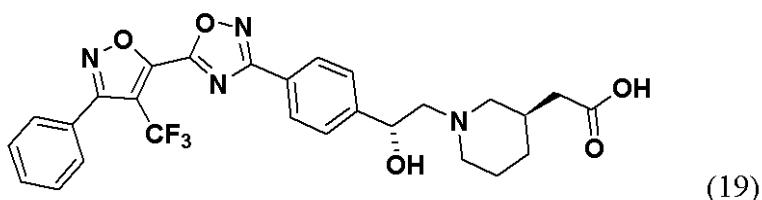
DCM(63 mL)中の(18C)-異性体A、エチル 2-((R)-1-((S)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(6.00 g, 18.96 mmol)およびDIPEA(5.96 mL, 34.1 mmol)の混合液に、tert-ブチルジメチルシリル トリフルオロメタン-スルホネート(5.67 mL, 24.65 mmol)をゆっくりと加えた。該反応液をHPLCでモニターし、該反応は2時間で完了した。該反応混合液(薄茶色の溶液)を水でクエンチし、水層をDCMで2回抽出した。有機相を合わせて、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗物質を、シリカゲルカートリッジ(330g シリカ, 10-30% $\text{EtOAc}/\text{ヘキサン}$ グラジエント)において精製して、エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-シアノフェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(8 g, 18.58 mmol, 98% 収率)を得た。

【0255】

実施例19

2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化142】



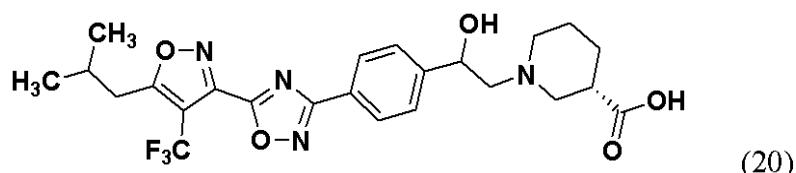
実施例19は、実施例18について用いられた同一の経路(ただし、エチル 2-((R)-1-((R)-2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-ピペリジン-3-イル)アセテート(18C-異性体B)を用いて)により合成され、2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_3) ppm 8.14 (2 H, d, $J=8.35$ Hz), 7.57-7.63 (4 H, m), 7.45-7.56 (3 H, m), 5.16 (1 H, dd, $J=8.79$, 4.83 Hz), 3.54-3.81 (2 H, m), 2.83-2.97 (1 H, m), 2.66-2.78 (1 H, m), 2.64-2.96 (2 H, m), 2.14-2.46 (3 H, m), 1.67-2.02 (3 H, m), 1.11-1.42 (1 H, m). MS ($m+1$) = 543. HPLCピーク保持時間 = 3.26分(分析メソッドA). 純度 = 98%.

【0256】

実施例20

(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化143】



製造物20A: (3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメ

10

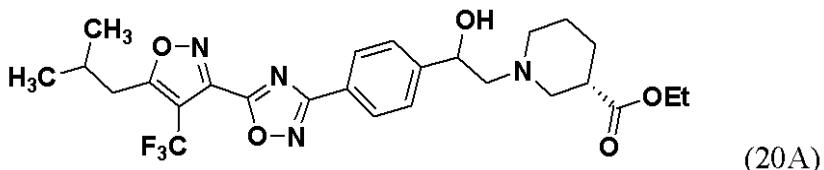
20

40

50

チル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化144】



アセトニトリル(1 mL)中の5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボニルフルオリド; Int-V-D(0.045 g, 0.188 mmol)、(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.063 g, 0.188 mmol)、およびDIEA(0.043 mL, 0.245 mmol)の混合液を、室温で4日間攪拌した。該反応液はHPLCにより完結された。該反応混合液を、ジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。該粗反応混合液を、20%酢酸エチル/ヘキサン混合液を用いて、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.055 g, 0.103 mmol, 54.5% 収率)を、澄明で無色の油状物として得た。該生成物は、HPLC(保持時間 = 2.87分)によると、>99%純粋であった-カラム: CHROMOLITH(登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm(4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 537.2.

【0257】

実施例20: (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(0.054 g, 0.101 mmol) / アセトニトリル(1 mL)溶液に、塩酸溶液, 37%(0.5 mL)および水(0.5 mL)を加えた。該反応混合液を、64°で終夜加熱した。該均一な反応混合液を濃縮し、アセトニトリルを除去した。水性残渣を水で希釈し、pHを~4.5に調整した。該混合液をジクロロメタンで抽出した。有機層を集め、減圧下において乾燥させ、濃縮して、37 mgの生成物を黄褐色の固体として得た(~88% AP)。該固体を、MeOH中に懸濁させて濃縮して(2x)、その後3回目の再懸濁を行い、該固体を減圧濾過により集めて、(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸(0.007 g, 0.014 mmol, 13.54% 収率)を黄褐色の固体として得た。濾液を減圧下において濃縮し、乾燥させて、(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸(0.024 g, 0.045 mmol, 44.6% 収率)を黄褐色の固体として得た。生成物は、HPLC(保持時間 = 2.76分)によると、97%純粋であった-カラム: CHROMOLITH(登録商標) SpeedROD 4.6 x 50 mm(4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.19 (2 H, d, J=8.36 Hz), 7.70 (2 H, d, J=8.36 Hz), 5.26 (1 H, dd, J=10.45, 2.97 Hz), 3.25-3.40 (6 H, m), 3.02 (2 H, dd, J=7.26, 1.10 Hz), 2.80-2.88 (1 H, m), 2.14-2.26 (1 H, m), 1.89-2.08 (4 H, m), 1.05 (3 H, s), 1.04 (3 H, s).

【0258】

実施例21

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(フェニル-4-プロピル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オ

10

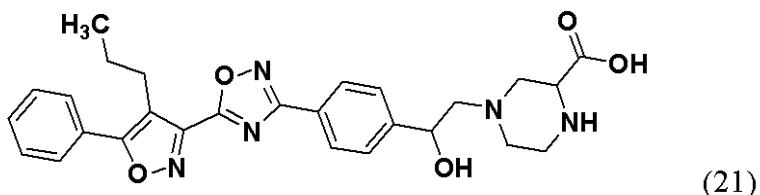
20

30

40

50

キサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-2-カルボン酸
【化145】



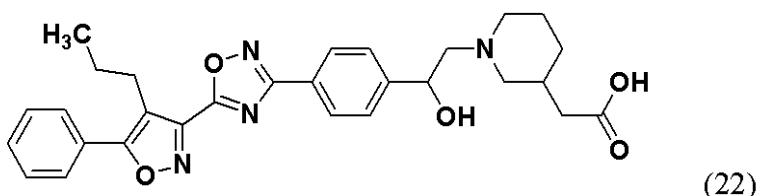
0.5 mL 乾燥DMSO中の2-カルボキシピペラジン(47 mg, 0.36 mmol)の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.360 mL, 360 μ mol, 1M / THF)を加え、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。2-プロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を0.5 mL DMSO中に溶解させて加え、該反応液を、INNOVA(登録商標)プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、80 °Cにて1.5時間攪拌した。該反応液を250 μ LのMeOHで希釈し、HPLC(MeOH-H₂O-TFA)により精製して、4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペラジン-2-カルボン酸を得た。MS (m+1) = 504. HPLC保持時間 = 2.06分 (19x100 mm 5 μ M C18 カラムを備えたWaters MassLynx装置、および流速20 mL/分で15分にわたる0-100% B溶媒のメソッドを用いて)。溶媒Aは5:95アセトニトリル/水であって；溶媒Bは95:5アセトニトリル/水であり、両者とも0.5% TFAを含む。

〔 0 2 5 9 〕

実施例22

2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化 1 4 6】



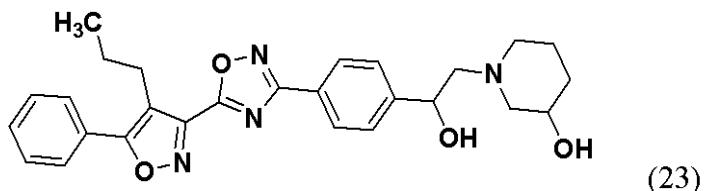
0.5 mL 乾燥DMSO中の2-(ピペリジン-3-イル)酢酸(51 mg, 0.36 mmol)の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.360 mL, 360 μ mol, 1M / THF)を加え、該反応混合液を室温で15分間攪拌した。2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール、製造物1C(30 mg, 0.066 mmol)を0.5 mL DMSO中に溶解させて加え、該反応混合液を、INNOVA(登録商標)プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、80 °Cにて1.5時間攪拌した。該反応液を、250 μ LのMeOHで希釈し、HPLC(MeOH-H₂O-TFA)により精製して、2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸を得た。MS (m+1) = 517. HPLC保持時間 = 2.08 分 (19x100 mm 5 μ M C18 カラムを備えたWaters Masslynx装置および流速20 mL/分で15分にわたる0-100%B溶媒のメソッドを用いて)。溶媒Aは5:95アセトニトリル/水であって；溶媒Bは95:5アセトニトリル/水であり、両者とも0.5%TFAを含む。

(0 2 6 0)

実施例23

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-オール

【化147】



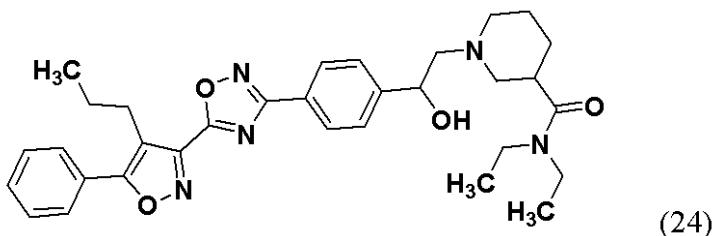
ピペリジン-3-オール(20.04 mg, 0.198 mmol) / DMSO(2 mL)混合液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.198 mL, 0.198 mmol)を加えた。5分後、2-ブロモ-1-(4-(5-(フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール, Int-1-C(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 で2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLC (HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN /水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分)により精製して、22 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-オールをTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.16 (2 H, d, $J=8.13$ Hz), 7.83 (2 H, dd, $J=8.02$, 1.65 Hz), 7.58-7.73 (5 H, m), 5.17-5.28 (1 H, m), 4.10 (1 H, d, $J=14.72$ Hz), 3.06-3.91 (5 H, m), 2.95-3.06 (2 H, m), 2.59-2.95 (2 H, m), 1.77-2.21 (2 H, m), 1.64-1.76 (2 H, m), 1.16-1.42 (1 H, m), 0.98 (3 H, t, $J=7.36$ Hz). MS ($m+1$) = 475. HPLCピーク保持時間 = 3.32分 (分析メソッドA). 純度 = 98%.

【0261】

実施例24

N,N-ジエチル-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキサミド

【化148】



2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(30 mg, 0.066 mmol) / DMSO(2 mL)混合液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキシド(0.132 mL, 0.132 mmol)を加えた。5分後、2-ブロモ-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(30 mg, 0.066 mmol)を加えた。該反応混合液を80 で2時間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN /水 (0.1%TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、5mgのN,N-ジエチル-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキサミドをTFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 8.16 (2 H, dt, $J=8.35$, 1.87 Hz), 7.83 (2 H, dd, $J=8.02$, 1.65 Hz), 7.58-7.74 (5 H, m), 5.15-5.31 (1 H, m), 3.06-3.51 (10 H, m), 2.95-3.06 (2 H, m), 1.78-2.04 (2 H, m), 1.63-1.77 (2 H, m), 1.11-1.21 (2 H, m), 0.94-1.10 (9 H, m). MS ($m+1$) = 558. HPLCピーク保持時間 = 3.46分 (分析メソッドA). 純度 = 95%.

【0262】

実施例25

10

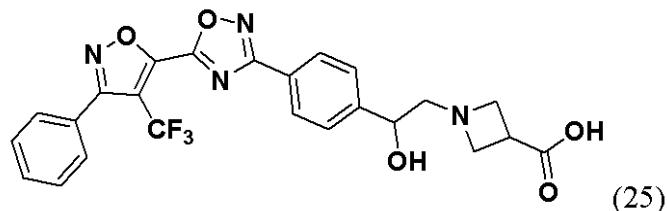
20

30

40

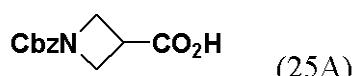
50

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸
【化149】



10

製造物25A: 1-(ベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸
【化150】



水(1.75 L)中のアゼチジン-3-カルボン酸(88 g, 0.871 mol)および炭酸水素ナトリウム(161 g, 1.92 mol)の溶液に、室温にて、ベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート(239 g, 0.959 mol) / テトラヒドロフラン(3.5 L)溶液を加えた。該反応混合液を室温にて終夜攪拌した。溶媒を減圧下において除去し、水層を酢酸エチル(2 x 500 mL)で洗浄した。水層を、1.0 N塩酸水溶液を用いて酸性化した後、酢酸エチル(3 x 750 mL)で抽出した。有機層を水で洗浄し、次いで食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、1-(ベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸を無色の油状物として得た(202 g, 99%収率)。該化合物は、HPLC 保持時間 = 2.27分であった - カラム: YMC COMBISCREEN (登録商標) ODS-A 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 236.15.

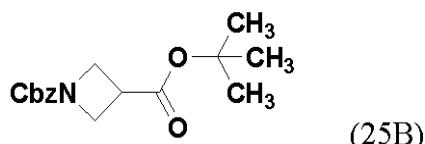
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.39 - 3.49 (m, 1H), 4.22 (d, J=7.28 Hz, 4H), 5.11 (s, 2H), および 7.29 - 7.39 (m, 5H).

【0263】

製造物25B: 1-ベンジル 3-tert-ブチル アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート

【化151】

30



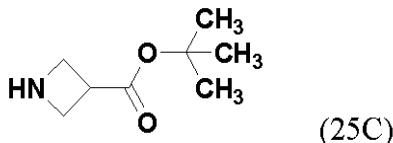
1-(ベンジルオキシカルボニル)アゼチジン-3-カルボン酸(200 g, 0.851 mol) / ジクロロメタン(6.0 L)溶液に、0 にて、t-ブタノール(158 g, 2.13 mol)、DMAP(52.0 g, 0.425 mol)、およびEDCI(163 g, 0.853 mol)を加えた。該反応混合液を室温で終夜攪拌した。次に、該反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチル中に溶解させた。有機層を、10%クエン酸水溶液、10%炭酸水素ナトリウム水溶液、および食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下において濃縮して、1-ベンジル-3-tert-ブチル-アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(200 g, 81%収率)を無色の油状物として得た。該化合物はHPLC 保持時間 = 3.27分であった - カラム: YMC COMBISCREEN (登録商標) ODS-A 4.6 x 50 mm (4分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 292.15. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.46 (s, 9H), 3.24 - 3.33 (m, 1H), 4.14 (d, J=7.53 Hz, 4H), 5.10 (s, 2H), および 7.30 - 7.39 (m, 5H).

【0264】

製造物25C: tert-ブチル アゼチジン-3-カルボキシレート

40

【化152】

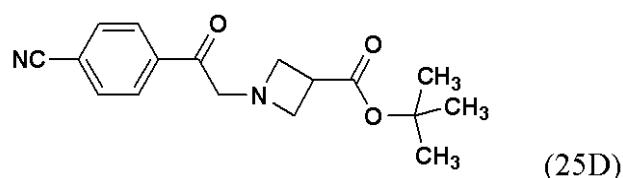


酢酸エチル(1.40 L)中の1-ベンジル-3-tert-ブチル-アゼチジン-1,3-ジカルボキシレート(140 g, 0.480 mol)および10%パラジウム炭素(28.0 g)の混合液を、3.0kg/cm²の水素圧下のオートクレープ中に、終夜設置した。該反応混合液を、セライト(登録商標)によって濾過し、該セライト(登録商標)ベッドを酢酸エチルで洗浄した。該濾液に酢酸(28.9 g, 0.480 mol)を加え、それを、温度を50 以下に維持しながら、減圧下において濃縮して、tert-ブチル アゼチジン-3-カルボキシレート酢酸塩(96 g, 92% 収率)を無色の油状物として得た。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 1.47 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 3.52 - 3.63 (m, 1H), および 4.00 - 4.10 (m, 4H).

【0265】

製造物25D: tert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-カルボキシレート

【化153】

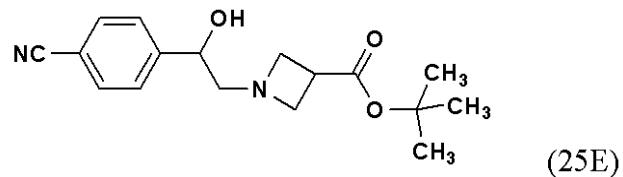


4-(2-プロモアセチル)ベンゾニトリル(448 mg, 2 mmol) / トルエン(10 mL)混合液に、tert-ブチル アゼチジン-3-カルボキシレート(346 mg, 2.2 mmol)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した後、溶媒を除去した。該固形物をEtOACでトリチュレートした。該固形物を集め、減圧乾燥させて、170 mgのtert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-カルボキシレートをオフホワイト色の固形物として得た。 MS (m+1) = 301. HPLCピーク保持時間 = 0.97分 (分析メソッドB).

【0266】

製造物25E: tert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-カルボキシレート

【化154】

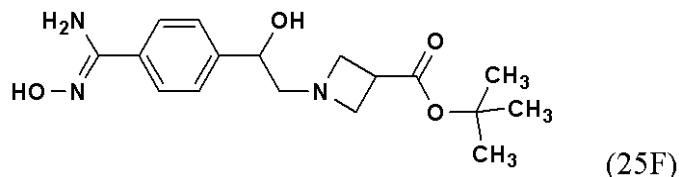


tert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-オキソエチル)アゼチジン-3-カルボキシレート, ヒドロブロミド(170 mg, 0.446 mmol) / MeOH(5 mL)混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(25 mg, 0.661 mmol)を加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。該反応液を水でクエンチした。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、100 mgのtert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-カルボキシレートを得た。 MS (m+1) = 303. HPLCピーク保持時間 = 0.90分 (分析メソッドB).

【0267】

製造物25F: tert-ブチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボキシレート

【化155】



2-プロパノール中のtert-ブチル 1-(2-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.331 mmol)および炭酸水素ナトリウム(111 mg, 1.323 mmol)の混合液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(22.98 mg, 0.331 mmol)を加えた。該反応混合液を85 で終夜加熱した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、110 mgのtert-ブチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボキシレートを得た。 MS (m+1) = 336. HPLCピーク保持時間 = 0.91分 (分析メソッドB).

【0268】

実施例25: 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸

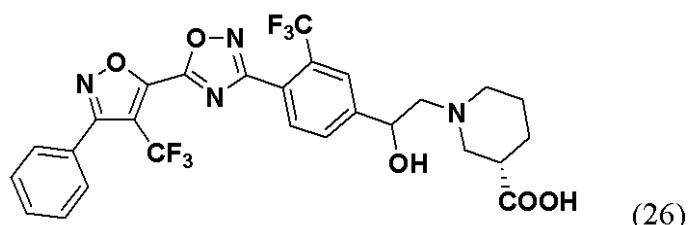
アセトニトリル(10 mL)中のtert-ブチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボキシレート(111 mg, 0.33 mmol)およびDIEA(0.115 mL, 0.660 mmol)の混合液に、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド, Int-1-G(86 mg, 0.33 mmol)を加えた。1時間後、TBAF(0.330 mL, 0.330 mmol)を加え、該反応液を終夜攪拌した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をTFA/DCMを用いて処理してtert-ブチル エステルを除去した。得られた物質を減圧濃縮し、HPLCにより精製して、36 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アゼチジン-3-カルボン酸をテトラブチルアンモニウム塩として得た。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.22 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.68 (4 H, d, J=8.35 Hz), 7.53-7.65 (3 H, m), 5.04 (1 H, dd, J=10.11, 3.08 Hz), 4.45 (4 H, t, J=9.89 Hz), 3.73 (1 H, br s.), 3.36-3.62 (2 H, m). MS (m+1) = 501. HPLCピーク保持時間 = 3.23分 (分析メソッドA). 純度 = 98%.

【0269】

実施例26

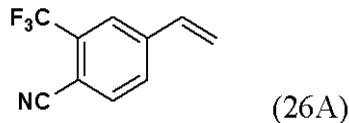
(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化156】



製造物26A: 2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンゾニトリル

【化157】

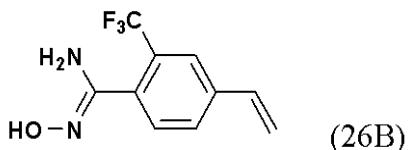


トルエン(10 mL)中の4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(500 mg, 2.000 mmol)、フッ化セシウム(668 mg, 4.40 mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン/ヘキサン(0.347 mL, 0.120 mmol)、およびPd₂(dba)₃(36.6 mg, 0.040 mmol)の混合液に、トリブチル(ビニル)スタンナン(0.587 mL, 2.000 mmol)を加えた。該反応混合液を80 にて終夜加熱した。次に、飽和KF溶液を加え、得られた混合液を1時間攪拌した後、濾過した。該濾液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該固形物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製し、450 mgの2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 7.79 (1 H, s), 7.67 (1 H, dd, J=7.91, 1.76 Hz), 7.40-7.45 (1 H, m), 6.77 (1 H, dd, J=17.58, 10.99 Hz), 5.97 (1 H, d, J=17.58 Hz), 5.58 (1 H, d, J=10.99 Hz)

【0270】

製造物26B: N'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンズイミドアミド

【化158】

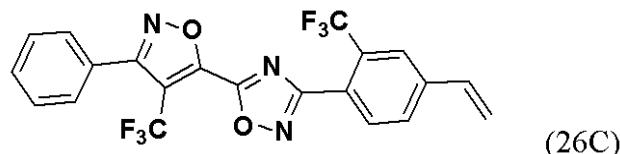


2-プロパノール(10 mL)中の2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンゾニトリル(450 mg, 2.282 mmol)および炭酸水素ナトリウム(767 mg, 9.13 mmol)の混合液に、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(317 mg, 4.56 mmol)を加えた。該反応混合液を85 にて終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、460 mgのN'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンズイミドアミドを得た。MS (m+1) = 231. HPLCピーク保持時間 = 0.78分 (分析メソッドB).

【0271】

製造物26C: 5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化159】



DMF(10 mL)中のN'-ヒドロキシ-2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルベンズイミドアミド(460 mg, 2 mmol)、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸Int-1(350 mg, 1.361 mmol)、およびDIEA(0.475 mL, 2.72 mmol)の混合液に、BOP-Cl(34.6 mg, 1.361 mmol)を加えた。該反応混合液を、室温で2時間攪拌した後、1M TBAF / THF(1.361 mL, 1.361 mmol)を加えた。該反応液を終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた固形物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製し、56mgの5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。MS (m+1) = 452. HPLCピーク保持時間 = 2.03分 (分析メソッドB).

【0272】

10

20

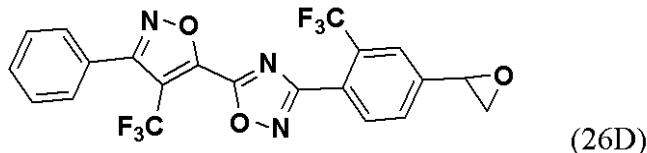
30

40

50

製造物26D: 3-(4-(オキシラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化160】



5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)-4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(56 mg, 0.124 mmol) / DCM(5 mL)混合液に、mCPBA(64.2 mg, 0.372 mmol)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した。該反応混合液をジクロロメタンで希釈し、1N NaOHで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、50 mgの3-(4-(オキシラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。MS (m+1) = 468. HPLCピーク保持時間 = 2.12分 (分析メソッドB).

【0273】

実施例26: (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

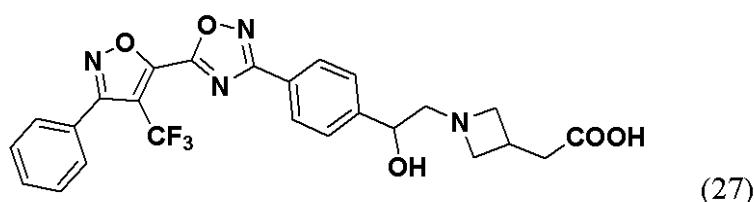
3-(4-(オキシラン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(50 mg, 0.107 mmol) / EtOH(5 mL)混合液に、(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(50.5 mg, 0.321 mmol)を加えた。該反応混合液を80°で終夜加熱し、溶媒を減圧除去した。該混合液を、50°にて24時間、6N HCl / MeCNを用いて処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、24 mgの(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 7.99-8.06 (1 H, m), 7.91-7.96 (1 H, m), 7.81-7.90 (1 H, m), 7.59 (2 H, d, J=6.59 Hz), 7.44-7.56 (3 H, m), 3.69-4.04 (1 H, m), 3.34-3.64 (3 H, m), 3.26-3.35 (2 H, m), 2.72-3.14 (2 H, m), 2.00-2.22 (1 H, m), 1.75-2.00 (2 H, m), 1.56 (1 H, t, J=12.81 Hz). MS (m+1) = 597. HPLCピーク保持時間 = 3.4分 (分析メソッドA). 純度 = 92%.

【0274】

実施例27

2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アセチジン-3-イル)酢酸

【化161】



2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)アセチジン-3-イル)酢酸(53.9 mg, 0.250 mmol)を、TFA/DCMを用いて1時間処理した。溶媒を減圧除去し、得られた物質を乾燥させた。該固体物を2-プロパノール(5 mL)に溶解させ、3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。MS (m+1) = 597. HPLCピーク保持時間 = 3.4分 (分析メソッドB). 純度 = 92%.

10

20

30

40

50

ニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(50 mg, 0.125 mmol)および炭酸セシウム(245 mg, 0.751 mmol)を加えた。該反応混合液を、終夜、90 にて処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。濃縮した後、該物質をHPLCにより精製して、1 mgの2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)アセチジン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。MS (m+1) = 515. HPLCピーク保持時間 = 3.24分(分析メソッドA)。純度 = 95%.

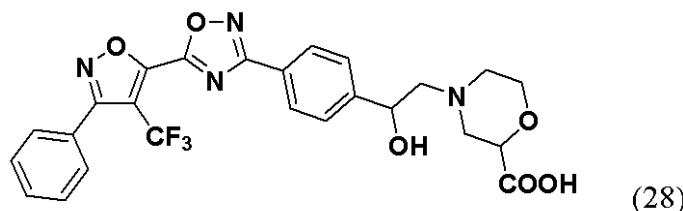
【0275】

10

実施例28

4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸

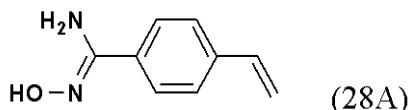
【化162】



20

製造物28A: N'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミド

【化163】



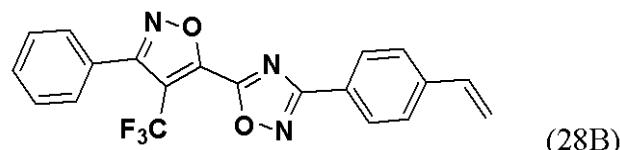
2-プロパノール(50 mL)中の4-ビニルベンゾニトリル(4.36 g, 33.8 mmol)およびヒドロキシリルアミン塩酸塩(4.69 g, 67.5 mmol)の混合液に、炭酸水素ナトリウム(11.34 g, 135 mmol)を加えた。該反応混合液を、80 で2時間加熱した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、5.3 gのN'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミドを得た。MS (m+1) = 163. HPLCピーク保持時間 = 0.53分(分析メソッドB).

【0276】

30

製造物28B: 5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化164】



40

アセトニトリル中の(Z)-N'-ヒドロキシ-4-ビニルベンズイミドアミド(1.439 g, 8.87 mmol)および3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボニルフルオリド(2.300 g, 8.87 mmol)の混合液に、DIEA(1.860 mL, 10.65 mmol)を加えた。該反応混合液を62 で加熱した。3時間後、該反応混合液を冷却すると、白色の固体の沈殿物が形成された。該固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥させて、約2.1gの5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。MS (m+1) = 384. HPLCピーク保持時間 = 1.24分(分析メソッドB).

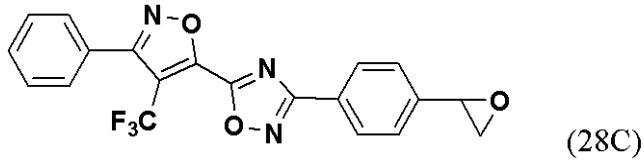
50

ツドB).

【0277】

製造物28C: 3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化165】



10

5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-3-(4-ビニルフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール(1.200 g, 3.13 mmol) / DCM(50 mL)混合液に、m-CPBA(1.754 g, 7.83 mmol)を少しづつ加えた。該混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液を100mL DCMで希釈し、1N NaOHで洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ、濃縮して、1.22gの生成物を白色の固体として得た。MS ($m+1$) = 400. HPLCピーク保持時間 = 2.13分。該2つのエナンチオマーを、以下の条件を用いて分離した: Whelk-O 1(25 X 3cm, 5 μ m)を備えたBerger SFC MG111装置。波長 250nm; 温度 35 ; 流速: 150 mL/分; 移動相: 4:1 比のCO₂/(MeOH + 0.1% DEA) イソクラティック: 保持時間 = 8.6分(ピーク1について)および10.1分(ピーク2について)。ピーク1(異性体A)化合物の絶対的な立体化学は、実施例26に記載の方法を用いてそれを(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレートで処理した後、実施例14に記載の方法を用いたエステルの脱保護によって、実施例14が得られることから、(S)-3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾールとして明確に帰属された。¹H NMRおよびキラルHPLCによると、この生成物は実施例14に一致した。

【0278】

実施例28: 4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸

4-(tert-ブトキシカルボニル)モルホリン-2-カルボン酸(69.5 mg, 0.301 mmol)を、TFA/DCMを用いて1時間処理した。溶媒を減圧除去し、得られた物質を乾燥させた。該固体を2-プロパノール(2 mL)およびDMSO(1 mL)中に溶解させた。3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(30 mg, 0.075 mmol)および炭酸セシウム(98 mg, 0.301 mmol)を加えた。該反応混合液を80 で終夜加熱した。LCMSにより、目的の生成物への変換がほぼ完了し、出発物質がないことが示された。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、21 mgの4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.23 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.69 (4 H, dd, J=12.08, 7.69 Hz), 7.54-7.65 (3 H, m), 5.29 (1 H, td, J=6.81, 4.39 Hz), 4.41-4.65 (1 H, m), 4.08-4.37 (1 H, m), 3.92-4.05 (2 H, m), 3.56-3.91 (1 H, m), 3.44 (3 H, t, J=6.81 Hz), 3.12-3.38 (1 H, m). MS ($m+1$) = 531. HPLCピーク保持時間 = 3.24分(分析メソッドA)。純度 = 85%.

【0279】

実施例29

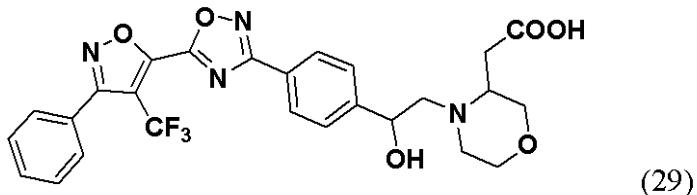
2-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-3-イル)酢酸

20

30

40

【化166】



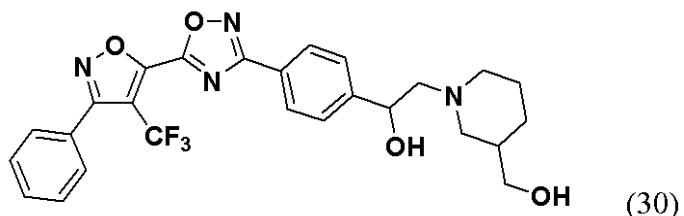
3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール, 製造物28C(30 mg, 0.075 mmol) / エタノール(2 mL)混合液に、エチル 2-(モルホリン-3-イル)アセテート(52.1 mg, 0.301 mmol)を加えた。得られた混合液を80 で終夜加熱した。溶媒を減圧除去した。残渣を、50 で終夜、6N HCl / MeCNを用いて処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、18 mgの2-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.23 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.72 (2 H, dd, J=8.35, 2.20 Hz), 7.68 (2 H, d, J=7.03 Hz), 7.53-7.65 (3 H, m), 5.22-5.30 (1 H, m), 3.61-4.21 (7 H, m), 3.35-3.55 (2 H, m), 2.88-3.10 (2 H, m). MS (m+1) = 545. HPLCピーク保持時間 = 3.23分 (分析メソッドA). 純度 = 93%.

【0280】

実施例30

2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール

【化167】



3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール, 製造物28C(30 mg, 0.075 mmol) / 2-プロパノール(2 mL)混合液に、ピペリジン-3-イル-メタノール(17.31 mg, 0.150 mmol)を加えた。該反応混合液を80 まで加熱した。DMSO(1 mL)を加えて可溶化を促進させた。該反応混合液を終夜攪拌した。該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した: カラム: Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 粒子; ガードカラム: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 粒子; 移動相A: 10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95 M eOH:水; 移動相B: 10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5 MeOH:水; グラジエント: 25分かけて45-100%B、次いで100%Bにて5分ホールド; 流速: 20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。実施例30の収量は16.0 mgであり、その純度は100%であった。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.18 (2 H, d, J=8.28 Hz), 7.49-7.75 (7 H, m), 5.05 (1 H, d, J=9.03 Hz), 3.36-3.56 (4 H, m), 2.83 (2 H, br. s.), 2.11-2.53 (2 H, m), 1.62-2.02 (4 H, m), 1.03-1.20 (1 H, m). MS (m+1) = 515.

【0281】

実施例31

10

20

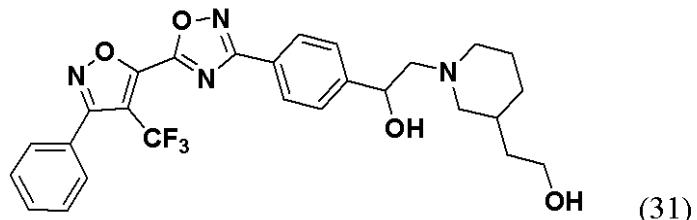
30

40

50

2-(3-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール

【化168】



10

3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(30 mg, 0.075 mmol) / 2-プロパノール(2 mL)混合液に、2-(ピペリジン-3-イル)エタノール(19.41 mg, 0.150 mmol)を加えた。該反応混合液を80 まで加熱した。DMSO(1 mL)を加えて可溶化を促進させた。該反応混合液を終夜攪拌した。該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 粒子；移動相A：10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95 MeOH:水；移動相B：10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5 MeOH:水；グラジエント：25分かけて45-100%B、次いで100%Bにて5分ホールド；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。実施例31の収量は13.0 mgであり、その純度は100%であった。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.18 (2 H, d, J=8.03 Hz), 7.52-7.75 (7 H, m), 5.01 (1 H, ddd, J=8.60, 4.20, 4.02 Hz), 3.54-3.72 (2 H, m), 3.13 (2 H, br. s.), 2.73 (2 H, br. s.), 2.32 (1 H, br. s.), 2.11 (1 H, br. s.), 1.61-1.92 (4 H, m), 1.48 (2 H, dd, J=13.68, 6.90 Hz), 1.04 (1 H, br. s.). MS (m+1) = 529.

20

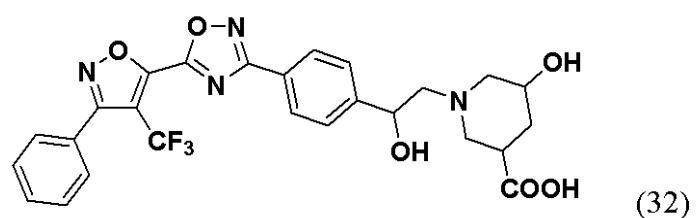
【0282】

実施例32

5-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

30

【化169】



2-プロパノール(2 mL)およびDMSO(2.000 mL)中の3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(30 mg, 0.075 mmol)および5-ヒドロキシピペリジン-3-カルボン酸(21.81 mg, 0.150 mmol)の混合液に、炭酸セシウム(122 mg, 0.376 mmol)を加えた。該反応混合液を80 にて加熱した。次に、5-ヒドロキシピペリジン-3-カルボン酸(21.81 mg, 0.150 mmol)を加え、該反応液を4時間後にチェックした。生成物ピークは観察されたが、出発物質は残っていなかった。該反応混合液を終夜加熱した。該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 粒子；移動相A：10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95アセトニトリル:水；移動相B：10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5アセトニトリル:水；グラジエント：25分かけて15-100%B、次いで100%Bにて

40

50

5分ホールド；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。目的の生成物の収量は5.6 mgであり、その純度は99%であった。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.21 (2 H, d, J=7.78 Hz), 7.69 (4 H, d, J=6.78 Hz), 7.53 - 7.65 (3 H, m), 5.19 (1 H, dt, J=10.10, 3.61 Hz), 4.16 (1 H, br. s.), 3.08 - 3.26 (5 H, m), 2.86 - 3.06 (2 H, m), 1.87 - 2.06 (3 H, m). MS (m+1) = 545.

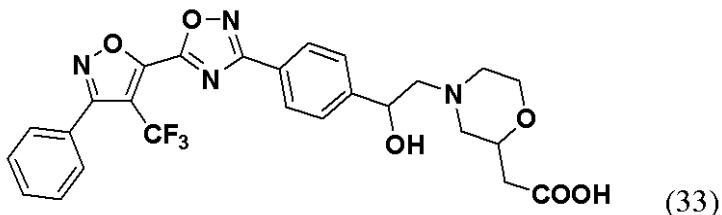
【0283】

実施例33

2-(4-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)モルホリン-2-イル)酢酸

【化170】

10



2-プロパノール(2 mL)およびDMSO(1 mL)中の3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(25 mg, 0.063 mmol)の混合液に、2-(モルホリン-2-イル)酢酸(18.18 mg, 0.1 20 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cにて終夜加熱した。該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5-μm 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5-μm 粒子；移動相A：10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95アセトニトリル:水；移動相B：10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5アセトニトリル:水；グラジエント：25分かけて15-100%B、次いで100%Bにて5分ホールド；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。目的の生成物の収量は12.8 mgであり、その純度は99%であった。

¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.18 (2 H, d, J=8.28 Hz), 7.38-7.86 (7 H, m), 5.0 30 3 (1 H, ddd, J=9.03, 4.39, 4.14 Hz), 3.97-4.11 (1 H, m), 3.90 (1 H, t, J=9.66 Hz), 3.69-3.84 (1 H, m), 2.97-3.21 (2 H, m), 2.69-2.93 (2 H, m), 2.18-2.63 (4 H, m). MS (m+1) = 545.

【0284】

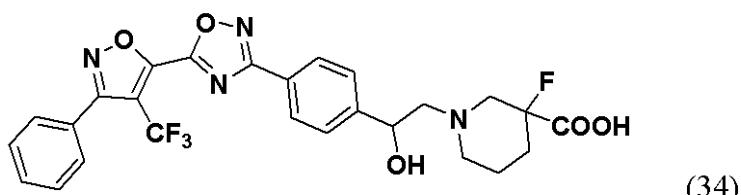
実施例34

3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化171】

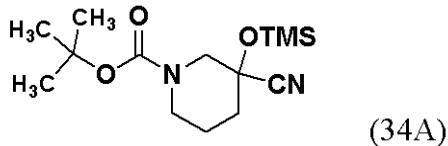
30

40



製造物34A: tert-ブチル 3-シアノ-3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化172】



tert-ブチル 3-オキソピペリジン-1-カルボキシレート(1.000 g, 5.02 mmol) / 乾燥DCM (100 mL)に、トリメチルシリルシアニド(1.346 mL, 10.04 mmol)およびテトラブチルアンモニウムシアニド(0.135 g, 0.502 mmol)を加えた。該反応混合液は濃い茶色に変化し始め、それを終夜攪拌した。該反応混合液を、DCMで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、Mg SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1.5 gのtert-ブチル 3-シアノ-3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得て、それをさらなる精製は行わずにそのまま次の工程に用いた。 10

【0285】

製造物34B: 3-フルオロピペリジン-3-カルボニトリル

【化173】



tert-ブチル 3-シアノ-3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(300 mg, 1.005 mmol) / DCM(10 mL)混合液に、[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]サルファートリフルオリド(0.222 mL, 1.206 mmol)を加えた。該反応混合液を、2時間、室温で攪拌した。TLC(1:1 EtOAc/ヘキサン)によると、KMnO₄で染色した場合に新しいより高いR_fスポットが示され、そして出発物質は存在しないことが示される。該反応混合液をDCM(10 mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体物を、シリカゲルカートリッジにおいてEtOAc/ヘキサンの0-100%グラジエントを用いて精製し、濃縮し、次いでTFA/DCMを用いて1時間処理した。溶媒を減圧除去し、固体物を乾燥させて、201 mgの3-フルオロピペリジン-3-カルボニトリルをTFA塩として得た。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 3.82-4.01 (1 H, m), 3.68 (1 H, br. s.), 3.45-3.61 (1 H, m), 3.37 (1 H, br. s.), 2.06-2.31 (2 H, m), 1.79-1.94 (1 H, m), 1.63-1.76 (1 H, m); ¹⁹F NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm -157.4 (-F); -156.5 (TFA). 20

【0286】

実施例34: 3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

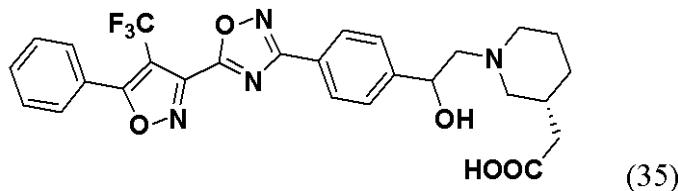
2-プロパノール(2 mL)およびDMSO(0.5 mL)中の3-フルオロピペリジン-3-カルボニトリル, TFA(55 mg, 0.227 mmol)、および炭酸セシウム(122 mg, 0.376 mmol)の混合液に、3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(30 mg, 0.075 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cにて週末にかけて加熱した。該反応混合液をHPLCにより精製した。精製された生成物を、凍結乾燥させた後、MeCN/6N HClに溶解させて、50 °Cにて終夜加熱した。該混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、6 mgの3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.14 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.56-7.62 (4 H, m), 7.44-7.56 (3 H, m), 5.13-5.24 (1 H, m), 3.86-4.28 (1 H, m), 3.47-3.81 (50

2 H, m), 3.25-3.41 (2 H, m), 2.08-2.15 (3 H, m), 1.87-2.02 (2 H, m). MS (m+1) = 547. HPLCピーク保持時間 = 3.32分 (分析メソッドA). 純度 = 98%.

【0287】

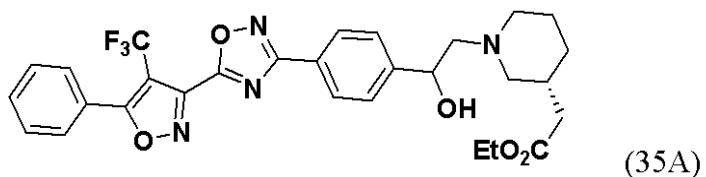
実施例35

2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸
【化174】



製造物35A: エチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート

【化175】



5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボニルフルオリド, Int-II-D(150 mg, 0.58 mmol)をアセトニトリル(10 mL)に溶解させ、DIEA(0.185 mL, 1.061 mol)およびエチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(185 mg, 0.530 mmol)を加えた。1時間後、TBAF / THF(0.530 mL, 0.530 mmol)を加え、該反応混合液を室温で終夜攪拌した。LCMSにより2つの新しいピークが示される。一方は目的の質量であり、もう一方はかなり高い質量であった(酸フルオリドの二重付加に相当する)。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体物を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにより精製し、72 mgのエチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得た。MS (m+1) = 571. HPLCピーク保持時間 = 3.39分.

【0288】

実施例35: 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

エチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(72 mg, 0.126 mmol) / アセトニトリル(5 mL)混合液に、6N HCl(5 mL)を加えた。該反応混合液を室温で3日間攪拌した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-10 0% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、66 mgの2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.12 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.71 (2 H, d, J=7.47 Hz), 7.49-7.66 (5 H, m), 5.16 (1 H, dd, J=9.67, 4.39 Hz), 3.81 (1 H, d, J=11.86 Hz), 3.56 (1 H, d, J=11

10

20

30

40

50

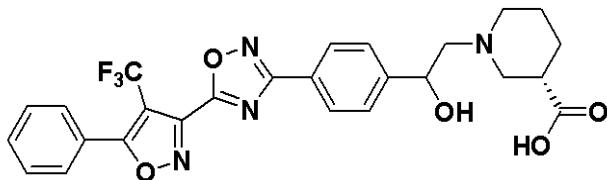
.42 Hz), 3.14-3.33 (2 H, m), 2.83-2.94 (1 H, m), 2.72 (1 H, t, J=11.86 Hz), 2.16-2.38 (3 H, m), 1.78-1.92 (3 H, m), 1.10-1.33 (1 H, m). MS (m+1) = 543. HPLCピーク保持時間 = 3.24分 (分析メソッドA). 純度 = 98%.

【0289】

実施例36

(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化176】



(36)

製造物36A: (S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート

5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボニルフルオリド, Int-II-D(78 mg, 0.3 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解させ、(S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート, 製造物14B(100 mg, 0.298 mmol)を加えた。2時間後、1M TBAF / THF(298 μL, 0.298 mmol)を加え、該反応混合液を終夜攪拌した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた物質を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製し、67 mgの(S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。MS (m+1) = 557. HPLCピーク保持時間 = 3.32分 (分析メソッドA).

【0290】

実施例36: (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

(S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート(67 mg, 0.120 mmol) / アセトニトリル(3 mL)混合液に、6N HCl(3 mL)を加えた。該反応混合液を、50 °Cで3時間攪拌した後、加熱を取り除き、該反応混合液を週末にかけて攪拌した。該反応混合液を濾過し、HPLC (HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分)により精製して、55 mgの(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.13 (2 H, d, J=8.36 Hz), 7.71 (2 H, d, J=7.48 Hz), 7.58-7.65 (3 H, m), 7.49-7.58 (2 H, m), 5.19 (1 H, t, J=6.93 Hz), 3.93 (1 H, d, J=11.44 Hz), 3.57 (1 H, d, J=12.54 Hz), 3.28 (2 H, d, J=6.82 Hz), 3.07 (1 H, t, J=12.21 Hz), 2.93 (1 H, td, J=12.54, 3.52 Hz), 2.81 (1 H, t, J=12.32 Hz), 2.17 (1 H, d, J=12.10 Hz), 1.86-2.06 (2 H, m), 1.45-1.64 (1 H, m, J=13.09, 12.82, 12.82, 3.74 Hz). MS (m+1) = 529. HPLCピーク保持時間 = 3.19分 (分析メソッドA). 純度 = 99%.

【0291】

実施例37

10

20

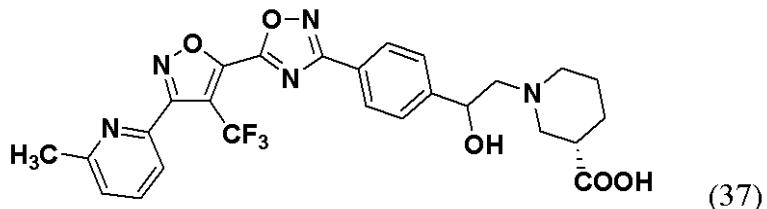
30

40

50

(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

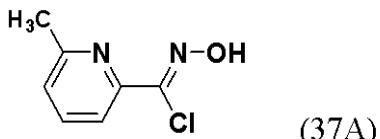
【化177】



10

製造物37A: (Z)-N-ヒドロキシ-6-メチルピコリンイミドイルクロリド

【化178】



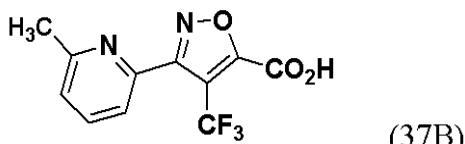
市販の(E)-6-メチルピコリンアルデヒドオキシム(2 g, 14.69 mmol) / DMF(25 mL)混合液に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン(2.158 g, 16.16 mmol)を加えた。該反応混合液を、終夜、室温で攪拌した。LCMSにより反応の完了が示される。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaCl(x 3)で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2.5 gのN-ヒドロキシ-6-メチルピコリンイミドイルクロリドを得た。MS (m+1) = 171. HPLCピーク保持時間 = 0.79分 (分析メソッドB).

20

【0292】

製造物37B: 3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸

【化179】



30

酢酸エチル(40 mL)中のN-ヒドロキシ-6-メチルピコリンイミドイルクロリド(2.5 g, 14.65 mmol)および(Z)-エチル 2-ブロモ-4,4,4-トリフルオロブタ-2-エノエート, Int-1-F(3 g, 12.15 mmol)の混合液に、塩化インジウム(III)(0.559 g, 2.53 mmol)を加えた。1時間後、炭酸水素カリウム(2.022 g, 20.20 mmol)を加え、該反応混合液を終夜攪拌した。該反応混合液を、酢酸エチル(40 mL)で希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた物質を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカートリッジにおいて精製した。目的の質量である画分を単離し、NMRによりチェックした。該生成物に出発ブロモオレフィンの二量体化生成物が混入していることが分かった。この物質を、1N LiOH(2当量) / EtOHを用いて、1時間、加水分解した。該pHを濃HClを用いて6-7に調整した。得られた物質を、EtOAcで4回抽出した後、抽出物を合わせて、乾燥させ、濃縮して、360 mgの3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸を得た。MS (m+1) = 273. HPLCピーク保持時間 = 1.66分 (分析メソッドB).

40

【0293】

実施例37: (3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

DMF(3 mL)中の3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(100 mg, 0.367 mmol)およびDIEA (0.128 mL, 0.735 mmol)の混合液に、

50

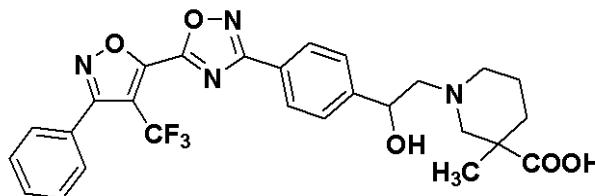
BOP-Cl(103 mg, 0.404 mmol)を加えた。15分後、(3S)-エチル 1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート、(製造物14Bと称す)(136 mg, 0.404 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で攪拌した。1時間後、1M TBAF/THF(0.367 mL, 0.367 mmol)を加え、該反応混合液を終夜攪拌した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた物質を、EtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルカラムトリッジにおいて精製した。LCMSにより、目的の質量であるピークを単離した。この残渣を、MeCNに溶解させ、6N HClを用いて終夜処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μmカラム(250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、6 mgの(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(6-メチルピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.14 (2 H, d, J=8.35 Hz), 7.81 (1 H, t, J=7.69 Hz), 7.63 (3 H, t, J=7.25 Hz), 7.39 (1 H, d, J=7.91 Hz), 5.12-5.24 (1 H, m), 3.93 (1 H, d, J=12.74 Hz), 3.70-3.86 (1 H, m), 3.57 (1 H, d, J=11.86 Hz), 3.32-3.44 (1 H, m), 3.24-3.32 (2 H, m), 2.73-3.12 (2 H, m), 2.48-2.56 (3 H, m), 1.74-2.32 (2 H, m), 1.41-1.65 (1 H, m). MS (m+1) = 544. HPLCピーク保持時間 = 2.96分(分析メソッドA)。純度 = 90%.

【0294】

実施例38

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸

【化180】



(38)

2-プロパノール(2 mL)およびDMSO(1 mL)中の、エチル 3-メチルピペリジン-3-カルボキシレート、HCl(62.4 mg, 0.301 mmol)および炭酸セシウム(98 mg, 0.301 mmol)の混合液に、3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(30 mg, 0.075 mmol)を加えた。該反応混合液を80℃で終夜加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna 5 μm C18 カラム(30 x 100mm); 10% MeOH/水(0.1%TFA) / 90% MeOH/水(0.1%TFA); 15分かけて10%-100% グラジエント; 20 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。残渣を6N HCl/MeCNを用いて3日間処理し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX(登録商標) Luna C18 5 μmカラム(250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水(0.1%TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、1 mgの1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-3-メチルピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。MS (m+1) = 543. HPLCピーク保持時間 = 3.29分(分析メソッドA)。純度 = 95%.

【0295】

実施例39

3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カル

10

20

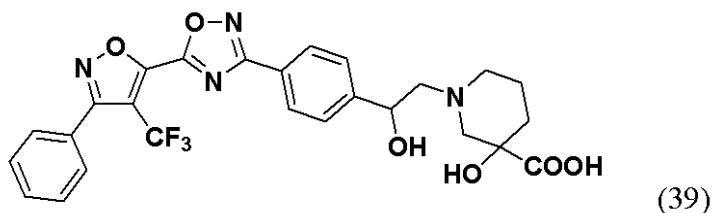
30

40

50

ポン酸

【化181】



製造物39A: メチル 3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-カルボキシレート

10

tert-ブチル 3-シアノ-3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート, 製造物34A(170 mg, 0.570 mmol)を、80 °Cで12時間、6N HCl / MeOH(10 mL)を用いて処理した。溶媒を減圧除去し、得られた物質をMeOH(10 mL)に溶解させた。HCl(g)を該混合液に15分間バブルした。該固体物を減圧濃縮した。残渣をDCM(10.00 mL)に溶解させ、炭酸セシウム(928 mg, 2.85 mmol)を加えた。次に、TMS-Cl(0.146 mL, 1.139 mmol)を加え、該混合液を1時間攪拌した。該混合液を濾過し、該固体物を減圧濃縮して、さらなる精製は行わずに次の工程に用いた。

【0296】

実施例39: 3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

20

3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール, 製造物28C(30 mg, 0.075 mmol) / MeOH(3 mL)混合液に、メチル 3-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.432 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cにて2日間加熱した。該反応混合液を減圧濃縮した。残渣を、50 °Cにて終夜、6N HCl / MeCNを用いて処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN / 水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL / 分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させて、14 mgの3-ヒドロキシ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸をTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) δ ppm 8.23 (2 H, d, J=7.91 Hz), 7.69 (4 H, t, J=7.91 Hz), 7.54-7.65 (3 H, m), 5.21-5.32 (1 H, m), 3.69-4.01 (1 H, m), 3.51 (2 H, d, J=1.23 Hz), 3.33-3.43 (1 H, m), 3.07-3.27 (2 H, m), 2.32 (1 H, br. s.), 1.78-2.08 (3 H, m). MS (m+1) = 545. HPLCピーク保持時間 = 3.24分 (分析メソッドA)。純度 = 95%.

30

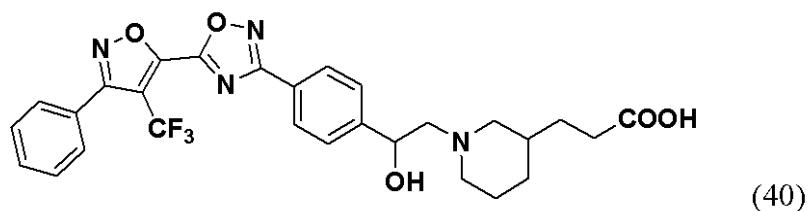
【0297】

実施例40

3-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)プロパン酸

40

【化182】



2ドラムのバイアルに、3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール, 製造物28C(30 mg, 0

50

.075 mmol)、メチル 3-(ピペリジン-3-イル)プロパノエート、HCl(23.41 mg, 0.113 mmol)、アセトニトリル(1.5 mL)、およびDIEA(30 μ L, 0.172 mmol)を入れた。該バイアルを窒素でフラッシュし、密閉し、リアクターブロックに設置し、80 $^{\circ}$ Cまで終夜加熱した。該反応混合液は、加熱数分以内に均一になり、澄明な黄色の溶液が得られた。該反応混合液を室温まで冷却し、HCl(6N水溶液)(500 μ L, 3.00 mmol)を加えた。該バイアルを密閉し、終夜、反応ブロックに設置し戻した。該溶液を濾過し、濃縮した後、DMF(2mL)中で再構成させた。

【 0 2 9 8 】

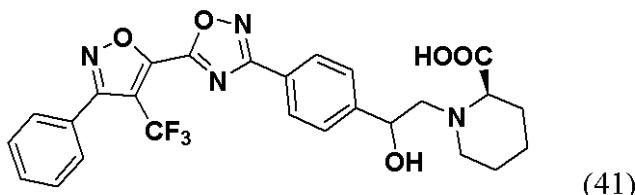
該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 粒子；移動相A：10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95アセトニトリル:水；移動相B：10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5アセトニトリル:水；グラジエント：25分かけて15-100%B、次いで100%Bにて5分ホールド；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。目的の生成物の収量は12.6 mgで、その純度は88%であった。¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.12-8.33 (2 H, m), 7.66-7.75 (4 H, m), 7.54-7.66 (3 H, m), 5.16-5.33 (1 H, m), 4.01-4.16 (1 H, m), 3.69 (1 H, t, J=11.29 Hz), 3.46-3.61 (1 H, m), 3.20-3.26 (1 H, m), 2.94 (1 H, br. s.), 2.56-2.79 (1 H, m), 2.18-2.37 (2 H, m), 1.76-2.08 (4 H, m), 1.43-1.73 (2 H, m), 1.22 (1 H, br. s.). MS (m+1) = 557. HPLCピーク保持時間 = 3.08分. (分析メソッドC). 純度 = 88%.

【 0 2 9 9 】

实施例41

(2R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-2-カルボン酸

【化 1 8 3 】



オープン乾燥された2ドラムのバイアル(攪拌子を含む)に、(R)-メチル ピペリジン-2-カルボキシレート、HCl(18.70 mg, 0.104 mmol)、DMSO(1 mL)、およびテトラブチルアムニウムヒドロキシド(0.208 mL, 0.208 mmol)を入れた。澄明な無色の溶液を、室温で15分間攪拌した。次に、2-ブロモ-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(1Cの製造のために記載された同一の方法を用いて、中間体28Cから製造)(25 mg, 0.052 mmol)を加え、穏やかに加熱しながら溶解させ、超音波処理して、澄明な淡黄色の溶液を得た。該バイアルを、80 °Cに設定したリアクターブロックに、1.5時間設置した。該粗物質を、以下の条件を用いて、プレパラティブLC/MSにより精製した：カラム：Waters XBridge C18, 19 x 250 mm, 5- μ m 粒子；ガードカラム：Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, 5- μ m 粒子；移動相A：10-mM酢酸アンモニウム含有 5:95アセトニトリル:水；移動相B：10-mM酢酸アンモニウム含有 95:5アセトニトリル:水；グラジエント：25分かけて15-100%B、次いで100%Bにて5分ホールド；流速：20 mL/分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心エバポレートにより乾燥させた。実施例41の収量は4.5 mgであり、その純度は96%であった。

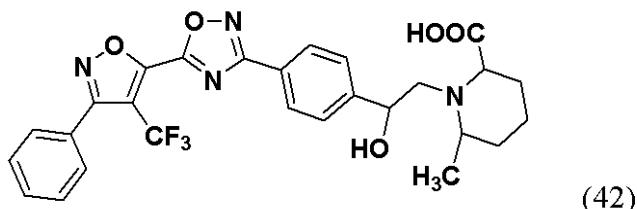
¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.10-8.31 (2 H, m), 7.67 (4 H, t, J=8.53 Hz), 7.53-7.63 (3 H, m), 5.23 (1 H, d, J=13.80 Hz), 4.38-4.55 (1 H, m), 3.52-3.93 (2 H, m), 3.15 (1 H, br. s.), 2.25 (1 H, br. s.), 1.76-2.09 (4 H, m), 1.64 (2 H, br. s.). MS (m+1) = 529. HPLCピーク保持時間 = 2.24分 (分析メソッドC). 純度 = 96%

【0300】

実施例42

1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-メチルピペリジン-2-カルボン酸

【化184】



攪拌子を含む2ドラムのバイアルに、3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C(21.84 mg, 0.055 mmol)、ブチル 6-メチルピペリジン-2-カルボキシレート(10.9 mg, 0.055 mmol)、アセトニトリル(1.5 mL)、およびDIEA(0.029 mL, 0.164 mmol)を入れた。該バイアルを窒素でフラッシュし、密閉し、リアクターブロックに設置して80 まで加熱した。該反応混合液を、SPEED VAC (登録商標) に設置し、乾固するまでエバポレートした。該反応混合液を2-プロパノール(3 mL)中で再構成させ、炭酸セシウム(82 mg, 0.251 mmol)を加えた。該溶液を、30-45分間攪拌し(時々、超音波処理して)、次いで濾過して無機固体物を除去した。該溶液を加熱したリアクターブロック(80 に設定)に設置した。溶媒をエバポレートし、残渣をプレパラティブHPLCにより精製した。画分を含む生成物をエバポレートし、高真空中に置いた。1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)-6-メチルピペリジン-2-カルボン酸、TFA(9 mg, 0.013 mmol, 23.06% 収率)。¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.13 (2 H, d, J=8.32 Hz), 7.56-7.63 (4 H, m), 7.44-7.56 (3 H, m), 5.18 (1 H, dd, J=10.54, 2.22 Hz), 4.44 (1 H, br. s.), 3.72-3.87 (1 H, m), 3.54 (1 H, dd, J=13.32, 2.77 Hz), 3.29-3.47 (2 H, m), 2.23 (1 H, d, J=14.43 Hz), 1.79-1.90 (2 H, m), 1.65-1.79 (1 H, m), 1.46-1.61 (1 H, m), 0.98 (3 H, d, J=6.10 Hz)。MS (m+1) = 543. HPLCピーク保持時間 = 1.15分。純度 = 92%.

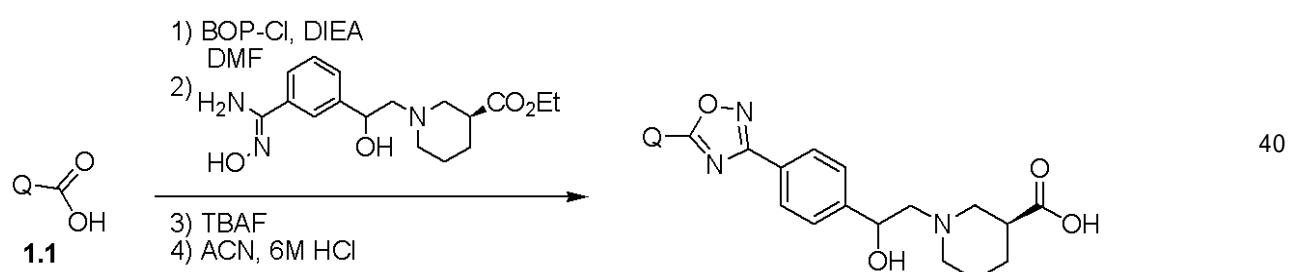
【0301】

実施例43～53

以下に記載の一般的なカップリング方法により、実施例43～53の化合物を製造した。

【化185】

市販のカルボン酸(1.1)(0.075 mmol)を16 x 100 mm Wheatonチューブに量り入れ、それをBohdan MINIBLOCK (登録商標) XTに設置した。1 mLの0.08M BOP-Cl / DMF溶液(0.08 mmol)溶液を、各チューブに加えた。該反応液を、INNOVA (登録商標) プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、室温で10分間、攪拌した。1 mLの0.07 M (3S)-エチル 1-(2-



【0302】

一般的なカップリング方法

市販のカルボン酸(1.1)(0.075 mmol)を16 x 100 mm Wheatonチューブに量り入れ、それをBohdan MINIBLOCK (登録商標) XTに設置した。1 mLの0.08M BOP-Cl / DMF溶液(0.08 mmol)溶液を、各チューブに加えた。該反応液を、INNOVA (登録商標) プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、室温で10分間、攪拌した。1 mLの0.07 M (3S)-エチル 1-(2-

ヒドロキシ-2-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート、製造物14B / DMF溶液(0.07 mmol)を各バイアルに加え、該反応混合液を、INNOVA(登録商標)プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、室温にて搅拌した。該Wheatonチューブを該リアクターから取り、中間体形成について、該反応液をLCMSにより分析した。各バイアルにTBAF / THF(0.075 mL, 0.075 mmol)を加え、該反応混合液を、INNOVA(登録商標)プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、80 にて搅拌した。該サンプルをSPEEDVAC(登録商標)に設置し、45 で3時間乾燥させた。各サンプルを1.0 mLのアセトニトリルに溶解させた後、6N HCl(1.0 mL)を加え、該反応混合液を、INNOVA(登録商標)プラットホームシェーカーにおいて400 rpmで、50 にて搅拌し、その後、250 μ LのMeOHで希釈し、プレバラティップLCMSにより表1に記載の通り精製した。生成物を集め、Genevacにより乾燥させた(45 未満、15時間)。

表1

【表1】

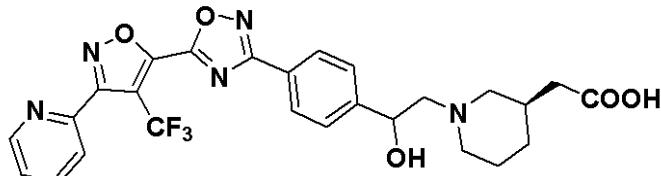
実施例	Q	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
43		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-(ピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	477.2	3.93
44		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1フェニル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	502.3	4.31
45		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	474.29	4.02
46		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-メチル-2-フェニルチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	491.25	4.65
47		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	460.26	4.0
48		(3S)-1-(2-(4-(5-(3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	494.23	4.11
49		(3S)-1-(2-(4-(5-(3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	494.19	3.86
50		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	474.32	4.4
51		(3S)-1-(2-(4-(5-(5-エチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	489.29	3.97
52		(3S)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	474.17	1.7
53		(3S)-1-(2-(4-(5-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	495.04	2.13

^a 4.6x50 mm 2.7 μ M MacMod Halo C18 カラムを備えたWaters Masslynx装置において、流速 3 mL/分で5.3分かけて0-100% B溶媒のメソッドを用いて、分析した。溶媒Aは5:95アセトニトリル/水であって；溶媒Bは95:5アセトニトリル/水であり、両者とも10 mM酢酸アンモニウムを含む。

実施例54

2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化186】



(54)

10

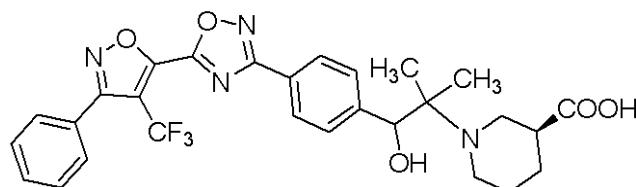
アルゴン雰囲気下において、3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸、Int-IV(40 mg, 0.155 mmol)を、超音波処理を用いてジクロロメタン(1.5 mL)中に懸濁させ、DMF(5 μ L, 0.065 mmol)を加えた。塩化オキサリル(54.3 μ L, 0.620 mmol)を1-2分かけて滴下した。該反応バイアルをアルゴンでフラッシュし、密閉した。3時間後、該内容物を減圧濃縮した。該物質をジクロロメタン中で再構成させ、エチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(54.1 mg, 0.155 mmol) / DCM(1-2 mL)溶液を加えた。該反応混合液を室温で3日間攪拌した後、プレパラティブHPLCにより精製して、エチル 2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテートを得て、それをジオキサン(2-3 mL)に懸濁させ、3N HCl水溶液(1 mL)を加えた。該混合液を、終夜、50 $^{\circ}$ Cに加熱した砂浴中に設置した。該溶液をエバポレートし、クロロホルム-dから再エバポレートし、次いで、高真空下に置いて、2-((3R)-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-(ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸を澄明な無色の膜状物質として得た。 1 H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 8.69 (1 H, d, J =4.72 Hz), 8.14 (2 H, d, J =8.32 Hz), 7.95 (1 H, td, J =7.70, 1.80 Hz), 7.86 (1 H, d, J =7.77 Hz), 7.61 (2 H, d, J =8.32 Hz), 7.49-7.56 (1 H, m), 5.17 (1 H, dd, J =9.71, 4.16 Hz), 3.80 (1 H, br. s.), 3.52-3.67 (4 H, m), 2.89 (1 H, br. s.), 2.73 (1 H, t, J =11.93 Hz), 2.18-2.39 (3 H, m), 1.79-1.94 (3 H, m). HPLC 保持時間= 0.77分, MH^+ =544. BEH 2.1x50 mm 1.7 μ M C18カラムを備えたWaters Masslynx装置、および流速0.8 mL/分で1.6分かけて2-98%B溶媒のメソッド。溶媒Aは水であって;溶媒Bはアセトニトリルであり、両者とも0.5%TFAを含む。

【0304】

実施例55

(3S)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボン酸、TFA

【化187】

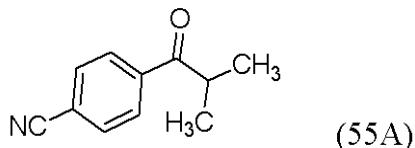


(55)

40

製造物55A: 4-イソブチリルベンゾニトリル

【化188】

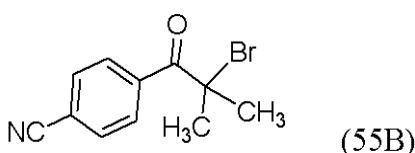


乾燥DCM(200 mL)中の4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)ベンゾニトリル(2.500 g, 14.27 mmol)(Keh et al., J. Amer. Chem. Soc., 125(14):4062-4063 (2003)の方法に従つて製造)に、デス-マーチンペルヨージナン(7.26 g, 17.12 mmol)を加えた。該反応混合液を2時間攪拌した。該反応混合液を、DCMで希釈し、1N NaOH溶液で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2.4 gの4-イソブチリルベンゾニトリルを得た。MS (m+1) = 174. HPLCピーク保持時間 = 1.60分 (分析メソッドB). 10

【0305】

製造物55B: 4-(2-ブロモ-2-メチルプロパノイル)ベンゾニトリル

【化189】

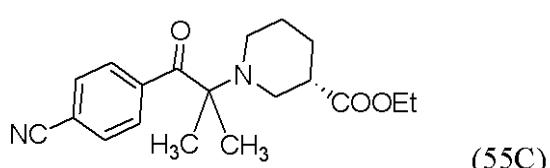


4-イソブチリルベンゾニトリル(2.4 g, 13.86 mmol) / 酢酸(50 mL)の混合液に、臭素(0.8 mL, 15.53 mmol)を加えた。該混合液を3日間攪拌した後、減圧濃縮した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いでEtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルにおいて精製して、2.5 gの4-(2-ブロモ-2-メチルプロパノイル)ベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 8.00-8.07 (2 H, m), 7.76-7.79 (2 H, m), 1.24 (3 H, s), 1.22 (3 H, s). 20

【0306】

製造物55C: 4 (S)-エチル 1-(1-(4-シアノフェニル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化190】

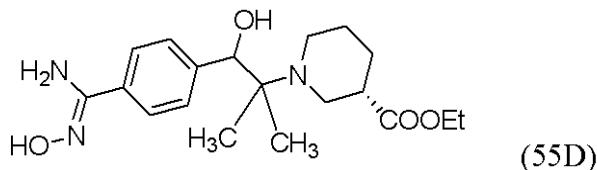


DMSO(2 mL)中の(S)-エチル ピペリジン-3-カルボキシレート(125 mg, 0.793 mmol)、炭酸セシウム(258 mg, 0.793 mmol)、およびヨウ化ナトリウム(13 mg, 0.087 mmol)の混合液に、4-(2-ブロモ-2-メチルプロパノイル)ベンゾニトリル(200 mg, 0.793 mmol)に加えた。該反応混合液を90℃にて終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いでEtOAc/ヘキサンジエントを用いてシリカゲルにおいて精製して、90 mgの4 (S)-エチル 1-(1-(4-シアノフェニル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。MS (m+1) = 329. HPLCピーク保持時間 = 1.22分 (分析メソッドB). 40

【0307】

製造物55D: (3S)-エチル 1-(1-ヒドロキシ-1-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート

【化191】



(S)-エチル 1-(1-(4-シアノフェニル)-2-メチル-1-オキソプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート(90 mg, 0.274 mmol) / MeOH(5 mL)混合液に、水素化ホウ素ナトリウム(15 mg, 0.396 mmol)を加えた。1時間後、該反応液を水でクエンチした。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。2-ブロパノール(10 mL)中のヒドロキシルアミン塩酸塩(38.1 mg, 0.548 mmol)および炭酸水素ナトリウム(92 mg, 1.096 mmol)の混合液に、工程1からの粗生成物を加えた。該反応混合液を75 °Cにて終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、100 mgの(3S)-エチル 1-(1-ヒドロキシ-1-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレートを得た。MS (m+1) = 364. HPLCピーク保持時間 = 0.27分 (分析メソッドB).

【0308】

実施例55: 3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

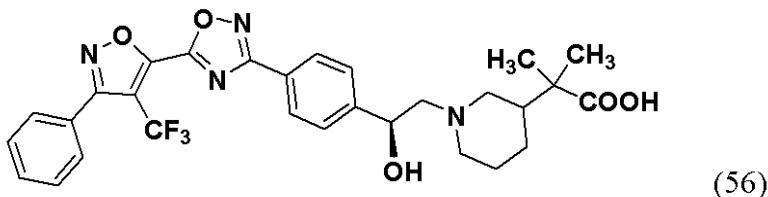
DCM(5 mL)中の3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-カルボン酸(70.8 mg, 0.275 mmol)および塩化オキサリル(0.048 mL, 0.550 mmol)の混合液に、DMF(3滴)を、25 °Cにて加えた。該反応混合液を室温で2時間攪拌した。該反応混合液を減圧濃縮し、乾燥させた。残渣をアセトニトリル(5.00 mL)に溶解させた。次に、DIEA(0.048 mL, 0.275 mmol)および(3S)-エチル 1-(1-ヒドロキシ-1-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)-2-メチルプロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボキシレート(100 mg, 0.275 mmol)を加えた。該反応混合液を25 °Cで攪拌した。終夜攪拌した後、該反応混合液には、かなりの量の、結合しているが環化していない物質が見られた。次に、1M TBAF / THF(0.275 mL, 0.275 mmol)を加え、反応混合液をさらに48時間攪拌した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。残渣を、6N HCl/ジオキサン(1:1)を用いて、50 °Cにて終夜処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μmカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分. 的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させた。32 mgの(3S)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチル-1-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)プロパン-2-イル)ピペリジン-3-カルボン酸、TFAを得た。MS (m+1) = 547. HPLCピーク保持時間 = 1.90 分 (分析メソッドB). 純度 = 92%.

【0309】

実施例56

2-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸

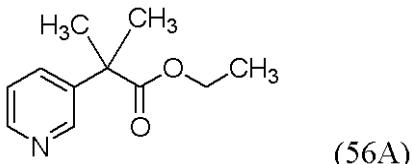
【化192】



製造物56A: エチル 2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパノエート

【化193】

10



エチル 2-メチル-2-(ピリジン-3-イル)プロパノエート (500 mg, 2.59 mmol) (Ujjainwal et al., Tetrahedron Letters, 42:6441-6446 (2001) の方法により製造) / 酢酸 (10 mL) 混合液に、酸化白金 (IV) (100 mg, 0.440 mmol) を加えた。該反応混合液を 50 psi の水素で充填し、パールシェイカー (Parr shaker) 上に 3 日間設置した。固体物を濾過し、減圧濃縮して、目的の生成物を AcOH 塩として得た。

20

【0310】

実施例56: 2-(1-(2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸

EtOH (10 mL) 中の (S)-3-(4-(オキシラン-2-イル)フェニル)-5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール、製造物28C-ピーク1 (30 mg, 0.075 mmol) およびエチル 2-メチル-2-(ピペリジン-3-イル)プロパノエート (14.97 mg, 0.075 mmol) の混合液に、炭酸セシウム (147 mg, 0.451 mmol) を加えた。該反応混合液を 80 °C で終夜加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLC により精製した。HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μm カラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25 分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。この残渣を、6N HCl/ジオキサン (1:1) 中において 60 °C で 3 日間加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLC により精製した。HPLC 条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μm カラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25 分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、終夜、凍結乾燥させた。6 mg の 2-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)-2-メチルプロパン酸 (methylpropionate) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 8.14 (2 H, d, J=8.36 Hz), 7.57-7.64 (4 H, m), 7.44-7.55 (3 H, m), 5.09-5.27 (1 H, m), 3.70 (2 H, d, J=10.34 Hz), 3.57 (1 H, br. s.), 3.23-3.27 (2 H, m), 2.79-2.97 (1 H, m), 1.73-1.95 (2 H, m), 1.24-1.42 (2 H, m), 1.15 (3 H, d, J=2.86 Hz), 1.11 (3 H, s), 0.76 (1 H, dd, J=11.44, 9.68 Hz). MS (m+1) = 571 HPLC ピーク保持時間 = 3.35 分 (分析メソッド A)。

30

純度 = 92%.

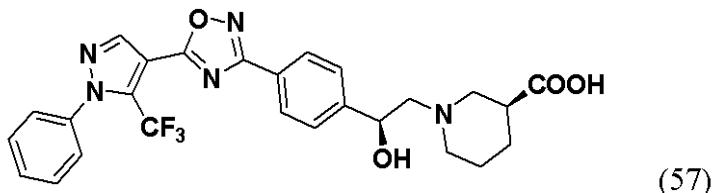
40

【0311】

実施例57

(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化194】



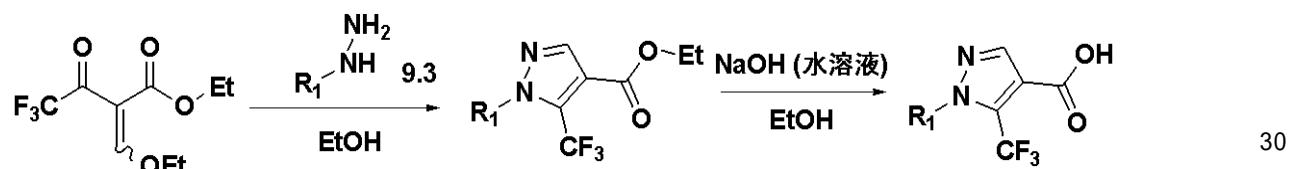
アセトニトリル(5 mL)中の((S)-エチル 1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボキシレート, 製造物14B(92 mg, 0.273 mmol)およびDIEA(0.048 mL, 0.273 mmol)の混合液に、1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボニルクロリド(75 mg, 0.273 mmol)を加えた。1時間攪拌した後、1M TBAF / THF(0.273 mL, 0.273 mmol)を加え、該反応混合液を、終夜、60 10 にて攪拌した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH_3CN / 水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 30 mL/分。的確な質量を有する画分を単離し、減圧濃縮した。この生成物を、6N HCl / ジオキサンを用いて、60 で終夜処理した。溶媒を減圧除去し、52 mgの実施例57を得た。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.38 (1 H, s), 8.07 (2 H, m), 7.60 (2 H, m), 7.43-7.56 (5 H, m), 5.10-5.28 (1 H, m), 3.82-3.99 (1 H, m), 3.51-3.69 (1 H, m), 3.29 (2 H, d, $J=5.50$ Hz), 2.78-3.17 (2 H, m), 2.04-2.04 (1 H, m), 1.94 (1 H, br. s.), 1.46-1.67 (1 H, m), 1.13-1.41 (1 H, m), 0.93 (1 H, t, $J=6.82$ Hz) 20

【0312】

実施例58~107

表2に記載のピラゾールカルボン酸 Int-VIからInt-XXXVIを、以下に記載の一般的な方法により製造した。

【化195】



【0313】

一般的な方法

ヒドラジン(5.3)(1.0 mmol) / エタノール溶液に、(E)-エチル 2-(エトキシメチレン)-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート(1.0 mmol)を加えた。該反応混合液を80 まで1時間加熱した。該反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的のピラゾールエステルを得た。次いで、該エステルをエタノールに溶解させ、1N NaOHで2時間処理した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、1N HClで洗浄した。有機層を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、目的のピラゾール酸を得た。

40
表2

【表2】

中間体	Q	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT _a [分]
VI		1-シクロヘキシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	263	2.07
VII		1-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	292	1.31
VIII		1-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	292	1.76
IX		5-(トリフルオロメチル)-1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	326	0.87
X		1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	265	1.43
XI		1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	292	1.73
XII		1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	-	1.52
XIII		1-(2-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	29	1.72
XIV		1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	293	1.80
XV		5-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	325	1.81
XVI		5-(トリフルオロメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	325	1.97
XVII		5-(トリフルオロメチル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	325	1.99
XVIII		1-o-トリフル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	271	1.82
XIX		1-p-トリフル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	271	1.87

10

20

30

40

【表3】

中間体	Q	名称	実測値 MSイオン (M+H)+	RTa [分]
XX		1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	299	2.08
XXI		1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	287	1.76
XXII		1-イソブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	237	0.85
XXIII		1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	276	1.53
XXIV		1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	310	0.83
XXV		1-(5-エトキシ-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	320	0.84
XXVI		1-(ピリミジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	259	0.64
XXVII		1-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	258	1.25
XXVIII		1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	326	0.87
XXIX		1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	327	2.01
XXX		1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	305	2.02
XXXI		1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	305	2.07
XXXII		1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	325	0.92
XXXIII		1-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	272	1.58

10

20

30

40

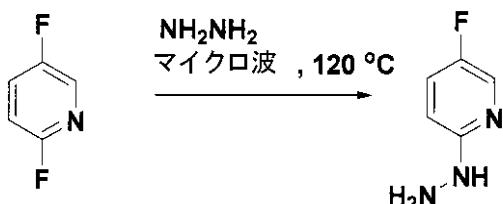
【表4】

中間体	Q	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RTa [分]
XXXIV		1-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	272	0.78
XXXV		1-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	360	0.89
XXXVI		1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸	340	0.94

〔 0 3 1 4 〕

表2中の中間体を製造するために用いた置換ヒドラジンは、市販されているか、あるいは十分に確立された合成方法を用いて製造される。ヒドラジン 5-フルオロ-2-ヒドラジニルピリジンは以下の通り製造された。

【化 1 9 6】

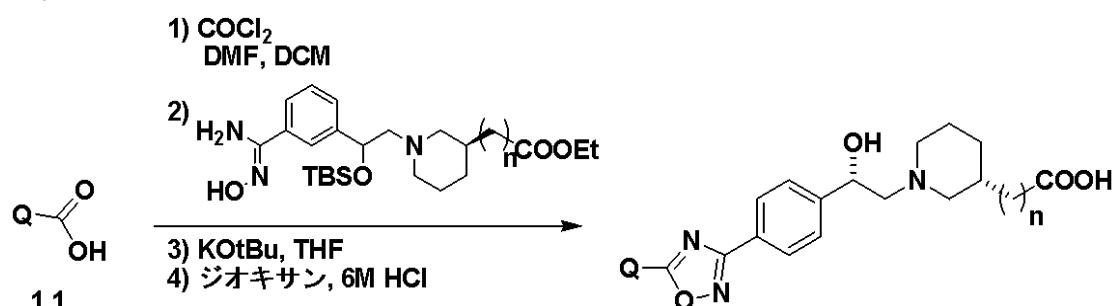


【 0 3 1 5 】

2,5-ジフルオロピリジン(3 g, 26.1 mmol)に、ヒドラジン(1.636 mL, 52.1 mmol)を加え、該内容物を、マイクロ波において、120 °Cで1時間加熱した。冷却後、白色の固体物が形成された。該固体物を濾過により集め、エーテルで洗浄し、減圧乾燥させて、1.74 gの5-フルオロ-2-ヒドラジニルピリジン、ヒドロフルオリドを得て、それをさらなる精製は行わずに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.96 (1 H, d, J=2.86 Hz), 7.42 (1 H, td, J=8.80, 2.86 Hz), 7.35 (1 H, br. s.), 6.73 (1 H, dd, J=9.02, 3.74 Hz), 4.12 (2 H, br. s.).

〔 0 3 1 6 〕

表3中の実施例58～107を、以下に記載の一般的なカップリング方法により製造した。
【化197】



[0 3 1 7]

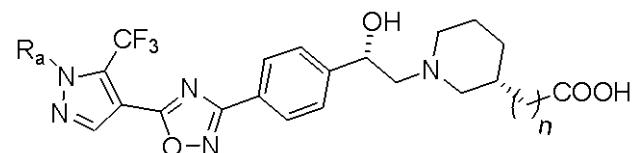
一般的なカップリング方法

カルボン酸(1.1)(0.065 mmol) / DCM(1 mL)混合液に、塩化オキサリル(0.011 mL, 0.129 mmol)および1滴のDMFを加えた。該反応混合液を30分間攪拌した後、濃縮して、THF(2 mL)中で再構成させた。エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(0.129 mL, 0.065 mmol)およびDIEA(0.011 mL, 0.065 mmol)を加えた。1時間後、カリウム tert-ブトキシド(21.78 mg, 0.194 mmol)を加え、該反応混合液を60 °Cで終夜加熱した。溶媒を除去し、残渣を、6N HCl/ジオキサンを用いて、60 °Cで2時間処理した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。生成物を集め、乾燥させた。

表3

10

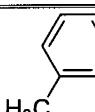
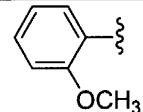
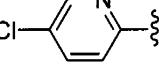
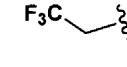
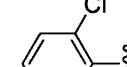
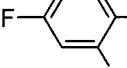
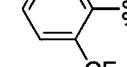
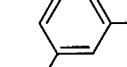
【化198】



【表5】

実施例	Q	n	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
58		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HC1	543	3.03
59		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-シクロヘキシル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HC1	548	3.46
60		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(3-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA	577	2.83
61		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(6-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HC1	577	3.06
62		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HC1	560	3.06
63		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(3-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HC1	576	3.26
64		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, テトラブチルアンモニウム salt	543	-
65		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	576	2.16
66		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-ブロモフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	620	2.12

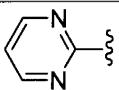
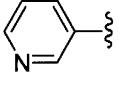
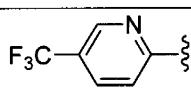
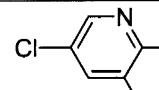
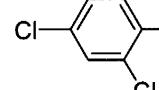
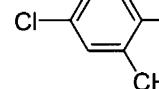
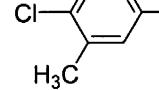
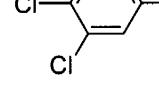
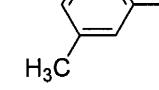
【表6】

実施例	Q	n	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
67		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-m-トリル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	556	3.22
68		1	2-((3R)-1-((2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(2-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	572	1.77
69		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	550	0.75
70		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	577	0.84
71		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	548	2.86
72		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(2-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	576	0.83
73		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	578	0.83
74		1	2-((3R)-1-((2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	610	0.84
75		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	610	0.87

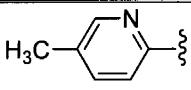
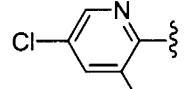
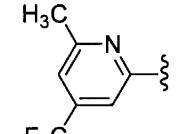
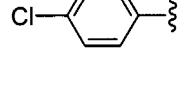
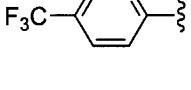
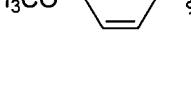
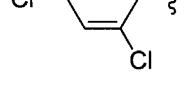
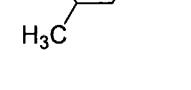
【表7】

実施例	Q	n	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
76		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	610	1.68
77		1	2-((3R)-1-((2S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-0-トリル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	556	1.5
78		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-p-トリル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	556	1.56
79		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-イソプロピルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	584	1.89
80		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	572	1.42
81		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-イソブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	522	3.12
82		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	560	1.82
83		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	595	3.07
84		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(5-エトキシ-3-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	605	3.07

【表 8】

実施例	Q	n	名称	実測値 MS イオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
85		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリミジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	544	1.24
86		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	543	1.31
87		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-1-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	611	3.29
88		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	611	3.19
89		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	610	3.39
90		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	590	3.36
91		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	590	3.43
92		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	610	3.48
93		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	557	2.91

【表9】

実施例	Q	n	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
94		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	557	1.84
95		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	645	2.11
96		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(6-メチル-4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	625	3.37
97		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	562	2.12
98		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(トリフルオロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	597	3.01
99		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(4-メトキシフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	558	1.95
100		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(3,5-ジクロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	597	2.83
101		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	547	1.83
102		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-m-トルリル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	542	2.12

【表10】

実施例	Q	n	名称	実測値 MSイオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
103		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(5-メチルピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	543	1.85
104		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸	529	1.79
105		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(5-クロロピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	562	2.09
106		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-シクロヘキシル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸	534	2.27
107		0	(S)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	564	2.78

【0318】

実施例108～115

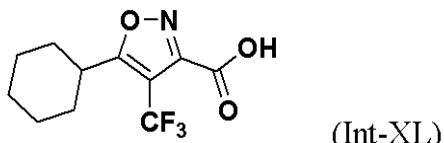
表4に記載の中間体カルボン酸は、中間体V(Int-V)の合成について用いられるのと同一の一般的な方法を用いて、市販の出発物質から製造された(Int-XL、Int-XLI、およびInt-XLII(それらは以下の通り製造された)を除く)。

【0319】

中間体XL(Int-XL)

5-シクロヘキシル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-カルボン酸

【化199】



ジエチルエーテル(10 mL)中のエチニルシクロヘキサン(0.425 mL, 3.30 mmol)および(Z)-エチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(500 mg, 3.30 mmol)の混合液に、トリエチルアミン(0.460 mL, 3.30 mmol)を加えた。4日後、該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。該粗物質を、EtOAc/ヘキサングラジエント(20分かけて0-50%EtOAc)を用いて、シリカゲルカートリッジ(40 g)において精製した。78 mgのエチル 5-シクロヘキシリソオキサゾール-3-カルボキシレートを得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.11分であった-カラム: Waters Sunfire C18 2.5 μm 2.1x 30mm (2分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 224. この物質を、Int-V-Cについて記載の通り加水分解し、さらなる精製は行わずに用いた。

30

40

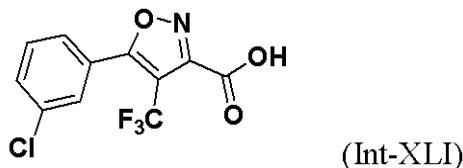
50

【0320】

中間体XLII(Int-XLII)

5-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸

【化200】



10

ジエチルエーテル(10 mL)中の1-クロロ-3-エチニルベンゼン(451 mg, 3.30 mmol)および(Z)-エチル 2-クロロ-2-(ヒドロキシミノ)アセテート(500 mg, 3.30 mmol)の混合液に、トリエチルアミン(0.460 mL, 3.30 mmol)を加えた。該反応混合液を25 ℃で3日間攪拌した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮した。該粗物質を、EtOAc/ヘキサンジエント(20分かけて0-50%EtOAc)を用いて、シリカゲルカートリッジ(40 g)において精製した。235 mgのエチル 5-(3-クロロフェニル)イソオキザゾール-3-カルボキシレートを得た。該生成物は、HPLC 保持時間 = 2.08分であった。カラム: Waters Sunfire C18 2.5 μm 2.1x 30mm (2分); 溶媒A = 10%MeOH, 90%H₂O, 0.1%TFA; 溶媒B = 90%MeOH, 10%H₂O, 0.1%TFA. LC/MS M+1 = 252. この物質を、Int-V-Cについて記載された通り加水分解し、さらなる精製は行わずに用いた。

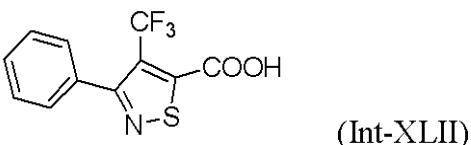
20

【0321】

中間体XLIII(Int-XLIII)

3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボン酸

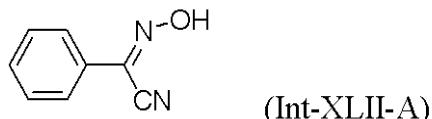
【化201】



Int-XLIII-A: (Z)-N-ヒドロキシベンズイミドイルシアニドの製造

【化202】

30



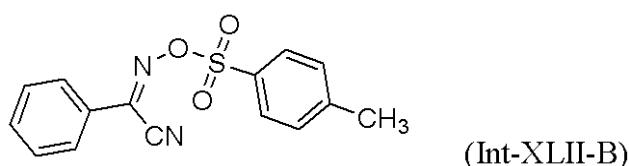
亜硝酸イソペンチル(16.00 g, 137 mmol) / エチルアルコール(30mL)溶液を、エチルアルコール(30 mL)中の2-フェニルアセトニトリル(16 g, 137 mmol)および水酸化ナトリウム(5.46 g, 137 mmol)の溶液に、0 ℃にて滴下した。添加が完了した後、該混合液を室温まで昇温させた。2時間攪拌した後、該反応混合液をジエチルエーテルで希釈し、得られた固体物を濾過により集め、ジエチルエーテルで洗浄した。該固体物を減圧乾燥させて、(Z)-N-ヒドロキシベンズイミドイルシアニド(10 g, 68.9 mmol, 50.4% 収率)を薄黄色の固体物として得た。

40

【0322】

Int-XLIII-B: (Z)-N-(トシリルオキシ)ベンズイミドイルシアニドの製造

【化203】



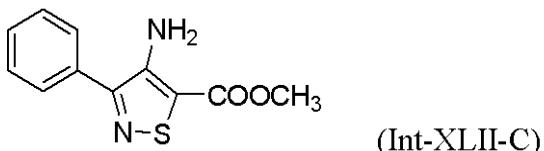
50

トルエン(70 mL)中の(Z)-N-ヒドロキシベンズイミドイルシアニド(8 g, 55.1 mmol)および4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(10.51 g, 55.1 mmol)の混合液を還流加熱した。2時間後、該反応液を冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、水(50 mL)および食塩水(50 mL)で洗浄した。有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、(Z)-N-(トシリオキシ)ベンズイミドイルシアニド(10 g, 33.3 mmol, 60.4% 収率)を薄黄色の固体として得た。

【0323】

Int-XLII-C: メチル 4-アミノ-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレートの製造
【化204】

10



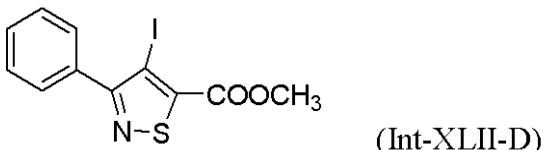
トリエチルアミン(5.39 g, 53.3 mmol)を、メタノール(70 mL)中の(Z)-N-(トシリオキシ)ベンズイミドイルシアニド(8 g, 26.6 mmol)およびメチル 2-メルカブトアセテート(2.86 mL, 32.0 mmol)の攪拌溶液に、室温にて滴下した。3時間攪拌した後、該反応液を冷却し、100 mLの氷水で処理した。得られた固体を減圧濾過により除去し、水で洗浄した。該固体を減圧乾燥させて、6gの茶色の固体を得た。ヘキサン/酢酸エチルから再結晶化させて、3 gのメチル 4-アミノ-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレートをベージュ色の針状物質として得た。

20

【0324】

Int-XLII-D: メチル 4-ヨード-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレートの製造
【化205】

30

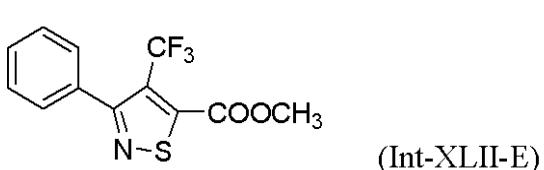


メチル 4-アミノ-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレート(500 mg, 2.134 mmol) / クロロホルム(15 mL)溶液に、ヨウ素(287 mg, 11.31 mmol)および亜硝酸アミル(0.430 mL, 3.20 mmol)を加えた。得られた混合液を、30分間還流加熱し、室温まで冷却し、チオ硫酸ナトリウム水溶液および水で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させた。溶媒を減圧除去し、エタノールから再結晶化させて、メチル 4-ヨード-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレート(300 mg, 0.869 mmol, 40.7% 収率)を淡黄色の固体として得た。

【0325】

Int-XLII-E: メチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボキシレートの製造
【化206】

40



密閉したチューブに、 N_2 気流下において、ヨウ化銅(I)(1.104 g, 5.79 mmol)、メチル 4-ヨード-3-フェニルイソチアゾール-5-カルボキシレート(1 g, 2.90 mmol)およびメチル 2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)アセテート(0.742 mL, 5.79 mmol)を加えた。

50

該反応混合液を85 °Cで終夜加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル(80 mL)で希釈し、そして、セライト(登録商標)により濾過した。有機層を水(3 x 20 mL)および食塩水(30 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサンで溶出)で処理して、メチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボキシレート(580 mg, 2.019 mmol, 69.7% 収率)を澄明な油状物として得た。 LC/MS $M+1 = 288.25$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm 7.43-7.56 (5 H, m), 4.01 (3 H, s).

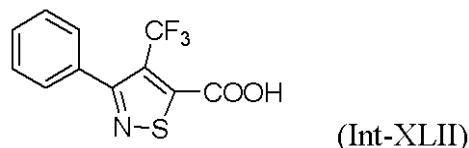
【0326】

中間体XLII

3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボン酸

10

【化207】



メチル 3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボキシレート(50 mg, 0.174 mmol) / THF(0.5 mL) 溶液に、1M LiOH溶液(0.2mL)を加えた。得られた混合液を室温で終夜攪拌した。該反応混合液のpHを1N HClを用いて酸性化し、該固体物を分離し、濾過により集め、減圧乾燥させて、3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボン酸(42 mg, 0.154 mmol, 88% 収率)を淡黄色の固体物として得た。 LC/MS $M+1 = 274$.

20

表4

【表 1 1】

中間体	Q	名称	実測値 MS イオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
XXXVII		5-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸	268	1.64
XXXVIII		5- <i>tert</i> -ブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸	292	1.31
XXXIX		5-(2-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸	MS 実測値 なし	2.08
XL		5-シクロヘキシル-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸	MS 実測値 なし	2.04
XLI		5-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキザゾール-3-カルボン酸	MS 実測値 なし	1.99
XLII		3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-カルボン酸	274	-

【0327】

10

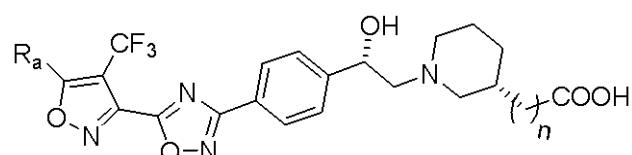
20

30

表5-6中の実施例108～115を、表2中の実施例ならびに表4中に記載のカルボン酸Int-VおよびInt-XXXVII～Int-XLIIについて記載された一般的なカップリング方法を用いて製造した。

表5

【化208】



40

【表 1 2】

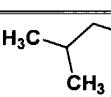
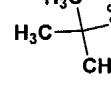
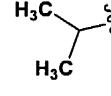
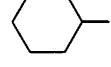
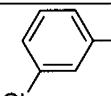
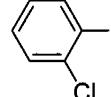
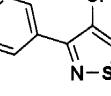
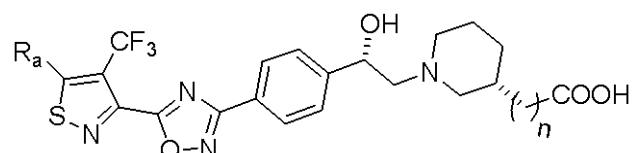
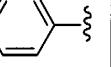
実施例	R _a	n	名称	実測値 MS イオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
108		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA	523	3.28
109		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, TFA	523	3.25
110		1	2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(5-イソプロピル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	509	3.12
111		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-シクロヘキシル-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	549	3.20
112		1	2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(5-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸	577	2.27
113		1	2-((3R)-1-((2S)-2-(4-(5-(5-(3-クロロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)イソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl	577	3.28
114		1	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	576	3.26

表6

【化 2 0 9】



【表 1 3】

実施例	R _a	n	名称	実測値 MS イオン (M+H) ⁺	RT ^a [分]
115		0	(S)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(3-フェニル-4-(トリフルオロメチル)イソチアゾール-5-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-カルボン酸, HCl	544	2.16

10

20

30

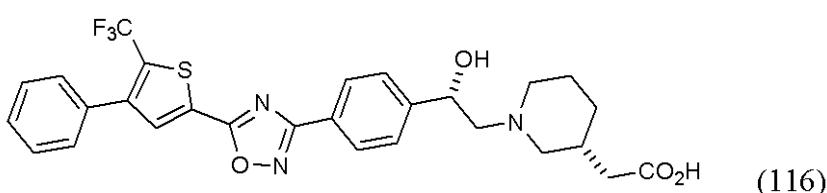
40

50

【0328】

実施例116

2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-フェニル-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸
【化210】



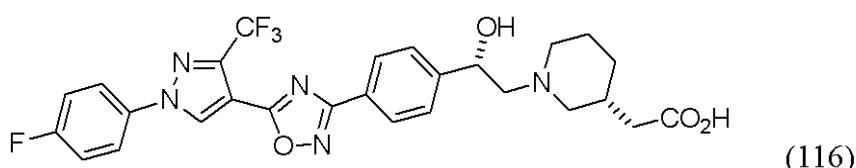
DCM(4 mL)中の市販の4-フェニル-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-カルボン酸(44.0 mg, 0.162 mmol)の溶液に、塩化オキサリル(45 μ L, 0.514 mmol)を加え、続いてDMFを滴下した。該溶液をバブリングした。1時間後、ジイソプロピルエチルアミン(45 μ L, 0.258 mmol)を加え、続いてエチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(50.0 mg, 0.108 mmol) / THF(2 mL)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌し、翌日、生成物が形成されたことがLCMSによって示されたので、該反応液をTBAF(216 μ L, 0.216 mmol)で処理し、その後、60 まで終夜加熱した。翌日、該反応液を、EtOAcを用いて3回、1 M HClから抽出し、有機層を合わせて減圧濃縮した。この残渣をTHFおよび6 M HClの1:1混合液に溶解させ、2時間加熱した。この後、目的の生成物がLCMSにより示されたので、該反応液を濃縮し、その後、HPLCにより精製して、2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(4-フェニル-5-(トリフルオロメチル)チオフェン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸(42 mg, 98% 収率)を得た。MS (M+1) = 558.3; HPLC保持時間 = 2.11分。 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.27 (1 H, br. s.), 9.72 (1 H, br. s.), 8.14-8.26 (1 H, m), 8.05 (2 H, m, J=8.36 Hz), 7.61 (2 H, m, J=8.14 Hz), 7.41-7.53 (5 H, m), 6.35 (1 H, br. s.), 5.18 (1 H, br. s.), 3.42-3.71 (2 H, m), 3.10-3.21 (1 H, m), 2.63-2.94 (2 H, m), 2.08-2.31 (3 H, m), 1.66-1.91 (3 H, m), 0.99-1.24 (1 H, m).

【0329】

20

実施例116

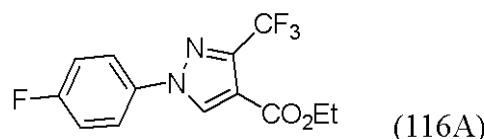
2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸
【化211】



40

製造物116A: エチル 1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

【化212】



エチル 3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(100 mg, 0.480 mmol) / トルエン(0.5 mL)溶液に、(1R,2R)-N1,N2-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン(

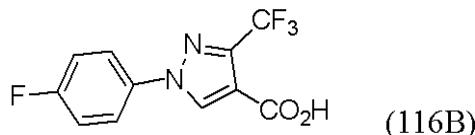
13.67 mg, 0.096 mmol)、1-フルオロ-4-ヨードベンゼン(0.166 mL, 1.441 mmol)、炭酸カリウム(139 mg, 1.009 mmol)、およびヨウ化銅(I)(9.00 mg, 0.047 mmol)を加えた。この反応液を、終夜、還流加熱した。翌日、該反応液はHPLCにより完結されたので、それをEtOAcとともにフリットを通して濾過し、25-100% EtOAc/ヘキサン グラジエントを用いて、SiO₂カラムにおいて精製して、白色の結晶性のエチル 1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(140 mg, 0.463 mmol, 96% 収率)を得た。該構造は、低分子X線結晶解析によって帰属された。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.35 (1 H, s), 7.62 (2 H, m), 7.14 (2 H, m), 4.25 (2 H, q), 1.37 (3 H, t).

【0330】

10

製造物116B: 1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【化213】



エチル 1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート(140 mg, 0.463 mmol) / エタノール(4 mL)の溶液に、NaOH(4 mL, 4.00 mmol) / 水(2 mL)溶液を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した。翌日、LCMSにより反応の完了が示されたので、該反応液を減圧濃縮し、次いで、希HClおよびEtOAcを用いて抽出した。1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(93 mg, 0.339 mmol, 73.2% 収率)を白色の粉末として得た。MS (M+1) = 275; HPLC保持時間 = 0.82分。

20

【0331】

実施例116: 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(40.0 mg, 0.146 mmol) / DCM(3 mL)溶液に、塩化オキサリル(38.3 μ L, 0.438 mmol)を加えた。該反応混合液を室温で1時間攪拌し、減圧濃縮し、THFと共に沸させた。この反応混合液に、エチル 2-((R)-1-((S)-2-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-(4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)アセテート(67.6 mg, 0.146 mmol) / THF(1 mL)を加え、続いて、DIEA(45 μ L, 0.258 mmol)を加えた。該反応混合液を終夜攪拌した。翌日、THF(1 mL)を加え、続いて固体のカリウム tert-ブトキシド(32.7 mg, 0.292 mmol)を加え、該反応混合液を終夜、還流した。翌日、溶媒をロータリーエバボレーターにより除去し、残渣を、ジオキサン(2 mL)に溶解させ、2 mL 6M HClで処理し、80°で終夜加熱した。この反応液のLCMSは良好に見えたので、それを減圧濃縮し、ACN、水、およびいくらかのTFAで希釈し、HPLCにより精製して、2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸(42 mg, 0.071 mmol, 48.9% 収率)を得た。MS (M+1) = 560.3; HPLC保持時間 = 1.22分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 9.65 (1 H, s), 9.37 (1 H, br. s.), 7.93-8.14 (4 H, m), 7.56-7.70 (2 H, m), 7.34-7.48 (2 H, m), 6.39 (1 H, d, J=3.52 Hz), 5.09-5.21 (1 H, m), 3.63 (1 H, d, J=11.00 Hz), 3.48 (1 H, d, J=11.44 Hz), 3.12-3.28 (2 H, m), 2.76-2.90 (1 H, m), 2.63-2.76 (1 H, m), 2.10-2.32 (3 H, m), 1.63-1.92 (3 H, m), 1.04-1.23 (1 H, m).

30

【0332】

実施例117

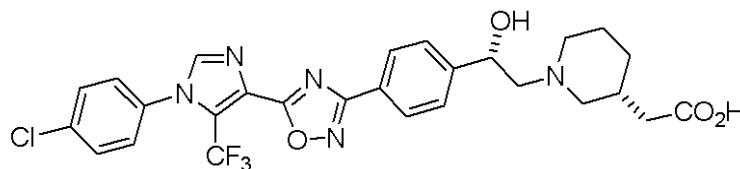
2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾー

40

50

ル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

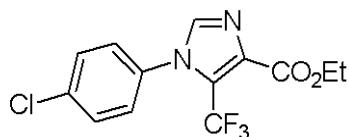
【化214】



(117)

製造物117A: エチル 1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【化215】



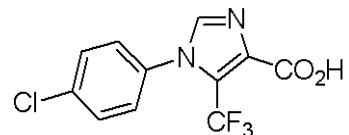
(117A)

合成中間体イミン (Z)-N-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイルクロリド(淡黄色の油状物)を、Huang et al., J. Fluorine Chem., 74:279-282 (1995)に記載される通りに製造し、蒸留せずに用いた。イソシアノ酢酸エチル(0.467 g, 4.13 mmol) / 乾燥THF(50 mL)に、NaH(170 mg, 4.13 mmol, 60%分散 / 油)を、0 にて加え、5分後に (Z)-N-(4-クロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトイミドイルクロリド(1.0 g, 4.13 mmol)を加えた。該反応混合液を室温まで昇温させた。該混合液を、80 gのSiO₂カラムおよび10-100% EtOAc/ヘキサン グラジエントを用いて、精製した。900 mg(68%収率)のエチル 1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートを淡黄色の固体として得た。この化合物は、J. Fluorine Chem. 参考文献中に記載された¹H NMRに一致した。

【0333】

製造物117B: エチル 1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【化216】



(117B)

エチル 1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(800 mg, 2.51 mmol) / EtOH(20 mL)溶液に、予め溶解させた水酸化ナトリウム(1 004 mg, 25.1 mmol) / 水(5.00 mL)溶液を加えた。該反応液を室温で終夜攪拌した。翌日、該反応液を減圧濃縮し、希HClを用いて酸性化し、2 x EtOAcで抽出した。有機層を、Mg SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(400 mg, 1.376 mmol, 54.8%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.3 (1 H, br s), 8.19 (1 H, dd), 7.68 (2 H, d), 7.72 (2 H, d).

【0334】

実施例117: 2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

実施例116に対して用いられた同一の方法を用いて、この反応物を得た。最終反応液を、HPLCにより精製して、2-((R)-1-((S)-2-(4-(5-(1-(4-クロロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl(30 mg, 0.030 mmol, 28.9%収率)を得た。

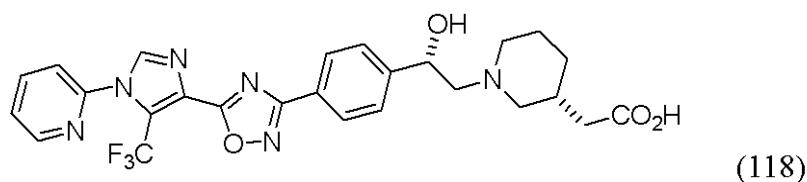
MS (M+1) = 576.2; HPLC保持時間 = 1.15分. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.15 (1 H, br. s.), 8.30 (1 H, s), 7.92 (2 H, d, J=8.36 Hz), 7.51-7.55 (4 H, m), 7.48 (2 H, d, J=8.14 Hz), 6.23 (1 H, br. s.), 5.00 (1 H, br. s.), 3.48 (1 H, br. s.), 3.33 (1 H, d, J=11.88 Hz), 2.94-3.07 (1 H, m), 2.69 (1 H, s), 2.50-2.62 (1 H, m), 2.34-2.39 (1 H, m), 1.96-2.15 (3 H, m), 1.69 (1 H, d, J=12.54 Hz), 1.60 (2 H, d, J=12.54 Hz), 0.90-1.12 (1 H, m).

【0335】

実施例118

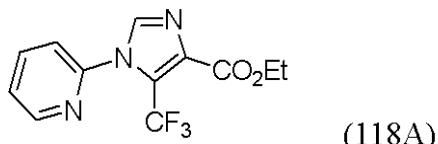
2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

【化217】



製造物118A: エチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【化218】

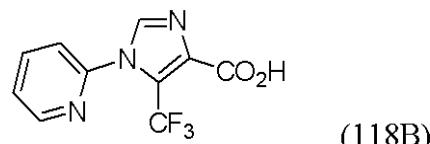


合成中間体イミン (Z)-2,2,2-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)アセトイミドイルクロリドを、Huang et al., J. Fluorine Chem., 74:279-282 (1995)に記載される通りに製造し、蒸留せずに用いた。イソシアノ酢酸エチル(0.543 g, 4.8 mmol) / 乾燥THF(50 mL)に、NaH(192 mg, 4.8 mmol, 60%分散 / 油)を0°にて加え、5分後に(Z)-2,2,2-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)アセトイミドイルクロリド(1.0 g, 4.8 mmol) / 50 mL THFを加えた。該反応混合液を室温まで昇温させ、次いで、80 gのSiO₂カラムおよび50-100% EtOAc/ヘキサン グラジエントを用いて精製した。生成物を溶出して、1.23 g(90%収率)のエチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレートを黄色の油状物として得た。MS (M+1) = 286.1; HPLC保持時間 = 1.08分.

【0336】

製造物118B: 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート

【化219】



エチル 1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート(1.2 g, 4.21 mmol) / EtOH(20 mL)溶液に、予め溶解させた水酸化ナトリウム(1.00 g, 25.1 mmol) / 水(5.00 mL)溶液を加えた。該反応混合液を、室温で終夜攪拌した。翌日、該反応混合液を減圧濃縮し、希HClを用いて酸性化し、EtOAcを用いて1 M HClから抽出した。いくらかの生成物が抽出されたが、水層は依然として目的の生成物を含んで黄色のままであった。水層を、水酸化アンモニウムおよびNH₄Clを用いてpH 5にし、EtOAcで再度抽出し、さらなる生成物を得た。有機層を合わせて、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(14.00 g, 4.21 mmol)を得た。

10

20

30

40

50

0 mg, 0.544 mmol, 12.94% 収率)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 13.5 (1 H, br s), 8.69 (1 H, dd), 8.35 (s, 1 H), 8.14 (1 H, dt), 7.78 (1 H, d), 7.67 (1 H, dt).

【0337】

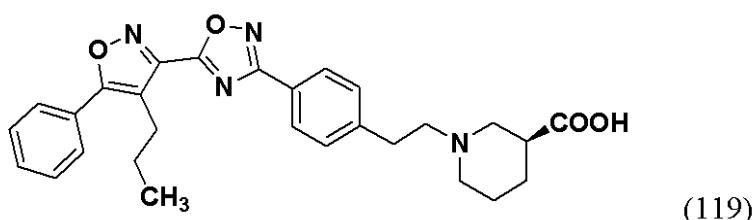
実施例118: 2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸

実施例118について用いられた同一の方法を用いて、この反応物を得た。該最終反応混合液を減圧濃縮し、HPLCにより精製して、2-((R)-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-(4-(5-(1-(ピリジン-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エチル)ピペリジン-3-イル)酢酸, HCl(30 mg, 0.044 mmol, 37.8 % 収率)を得た。MS (M+1) = 543.2; HPLC保持時間 = 0.94分. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) ppm 8.68 (1 H, d, J=4.02 Hz), 8.27 (1 H, s), 8.20 (2 H, d, J=8.53 Hz), 8.11 (1 H, td, J=7.78, 1.76 Hz), 7.58-7.70 (5 H, m), 5.19 (1 H, dd, J=8.78, 4.77 Hz), 3.70 (1 H, d, J=11.80 Hz), 3.45 (1 H, d, J=11.29 Hz), 3.14 (1 H, s), 3.13 (1 H, d, J=5.02 Hz), 2.80-2.93 (1 H, m), 2.62 (1 H, t, J=11.04 Hz), 2.25-2.41 (2 H, m), 2.09-2.22 (1 H, m), 1.86-1.99 (3 H, m), 1.20-1.37 (1 H, m).

【0338】

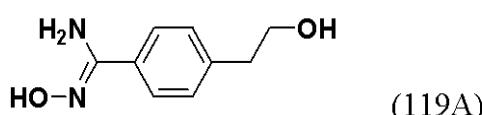
比較化合物119
(S)-1-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチル)ピペリジン-3-カルボン酸

【化220】



製造物119A: (Z)-N'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズイミドアミド

【化221】

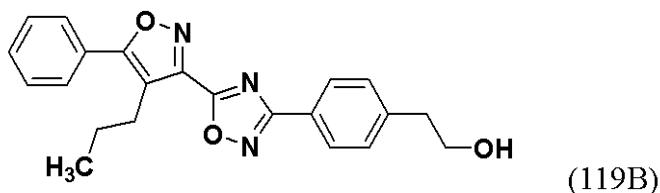


2-プロパノール(50 mL)中の4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゾニトリル(500mg, 3.40 mmol)および炭酸水素ナトリウム(1427 mg, 16.99 mmol)の混合液に、ヒドロキシリルアミン塩酸塩(472 mg, 6.79 mmol)を加えた。該反応混合液を80 °Cで終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、300 mgの(Z)-N'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズイミドアミドを得た。MS (m+1) = 181. HPLCピーク保持時間 = 0.13分. (分析メソッドB).

【0339】

製造物119B: 2-(4-(5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール

【化222】

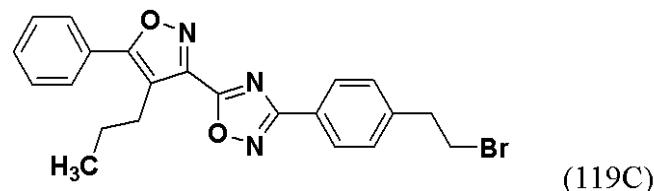


DCM(5 mL)中の5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-カルボン酸(385 mg, 1.665 mmol)およびピリジン(0.135 mL, 1.665 mmol)の混合液に、フッ化シアヌル(0.141 mL, 1.665 mmol)を加えた。該反応混合液を1時間攪拌した。該反応混合液を、ジクロロメタンで希釈し、1M HClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗残渣をアセトニトリル(5.00 mL)に溶解させた。(Z)-N'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンズイミドアミド(300 mg, 1.665 mmol)およびDIEA(0.582 mL, 3.33 mmol)を加えた。該反応混合液を75 で終夜加熱した。該反応混合液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaClで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、800 mgの2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノールを得た。MS (m+1) = 376. HPLCピーク保持時間 = 2.09分. (分析メソッドB).

【0340】

製造物119C: 3-(4-(2-プロモエチル)フェニル)-5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール

【化223】



2-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(400 mg, 1.065 mmol) / DCE(20 mL)の混合液に、三臭化リン / DCM(1.065 mL, 1.065 mmol)を加えた。該反応混合液を70 で終夜加熱した。該反応混合液をジクロロメタンで希釈し、1N NaOHで洗浄した。有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。該粗物質を、40 gのシリカカラムにおいて精製し、EtOAc/ヘキサン(20分かけて0-5 0% グラジエント)で溶出し、77mgの3-(4-(2-プロモエチル)フェニル)-5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾールを得た。MS (m+1) = 440. HPLCピーク保持時間 = 2.40分. (分析メソッドB).

【0341】

比較化合物119: (S)-1-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチル)ピペリジン-3-カルボン酸

(S)-ピペリジン-3-カルボン酸, HCl(29.5 mg, 0.178 mmol) / NMP(2 mL)混合液に、炭酸セシウム(97 mg, 0.297 mmol)を加えた。該反応混合液を30分間攪拌した。次に、3-(4-(2-プロモエチル)フェニル)-5-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール(26 mg, 0.059 mmol)およびヨウ化ナトリウム(2 mg, 0.013 mmol)を加えた。該反応混合液を、80 で終夜加熱した。該反応混合液を濾過し、HPLCにより精製した。HPLC条件: PHENOMENEX (登録商標) Luna C18 5 μ mカラム (250 x 30mm); 25-100% CH₃CN/水 (0.1% TFA); 25分 グラジエント; 20 mL/分. 得られた物質は、4mgの(S)-1-(4-(5-フェニル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチル)ピペリジン-3-カルボン酸(TFA塩として)であった。MS (m+1) = 487. HPLCピーク保持時間 = 3.67分 (分析メソッドA). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₃) ppm 8.03 (2 H, m), 7.71 (2 H, dd, J=7.91, 1.54 Hz), 7.46-7.56 (3 H, m), 7.39 (2 H, m, J=8.57 Hz), 4.26-4.49 (2 H, m), 3.27 (1 H, dd, J=12.96, 3.95 Hz), 3.05-3.15 (3

H, m), 2.86-3.04 (5 H, m), 2.65-2.81 (1 H, m), 1.89-2.03 (1 H, m), 1.57-1.77 (5 H, m), 0.95 (3 H, t, J=7.36 Hz).

【0342】

(生物学的アッセイ)

S1P₁結合アッセイ

ヒトS1P₁を発現しているCHO細胞から、膜を調製した。細胞を、20 mM HEPES, pH 7.5、50 mM NaCl、2 mM EDTAおよびプロテアーゼインヒビターカクテル(Roche)を含むバッファー中に分離し、氷上でポリトロンホモジナイザーを用いて破壊した。該ホモジネートを20,000 rpm(48,000G)で遠心分離して、上清を捨てた。該膜ペレットを、50 mM HEPES, pH 7.5、100 mM NaCl、1 mM MgCl₂、2 mM EDTAを含むバッファー中に再懸濁させ、タンパク質濃度を測定した後、アリコートで、-80 にて保存した。 10

【0343】

膜(2 μg/ウェル)および0.03 nM 最終濃度の³³P-S1Pリガンド(1 mCi/ml, American Radioactive Labeled Chemicals)を、化合物プレートに加えた。結合を室温で45分間行い、GF/Bフィルタープレート上に該膜を集めることによって終了させ、そして、TOPCOUNT (登録商標)によって放射活性を測定した。様々な濃度にわたる試験化合物の競合データを、放射性リガンド特異的結合のパーセント阻害としてプロットした。IC₅₀は、特異的結合を50%まで低下させるのに必要な競合リガンドの濃度と定義される。

【0344】

以下の表Aは、上述のS1P₁結合アッセイにおいて測定された本発明の以下の実施例および比較化合物119からの、S1P₁結合 IC₅₀値を記載する。表A中の結果は2桁に四捨五入したものである。 20

表A

【表14】

実施例	S1P1結合 IC ₅₀ (nM)
1	0.45
2	2.2
4	0.94
6	0.70
7	12
8	7.1
10	36
11	4.8
12	4.0
13	0.21
14	0.72

実施例	S1P1結合 IC ₅₀ (nM)
15	3.1
16	2.6
17	28
18	3.4
19	4.2
24	43
26	14
27	14
28	31
Comp. 119	420

【0345】

受容体[35S] GTP S結合アッセイ

化合物を、384 FALCON (登録商標) v-底プレート(3倍希釈において0.5 μl/ウェル)にロードした。S1P₁/CHO細胞もしくはEDG3-Ga15-bla HEK293T細胞から調製した膜を、MULTI DROP (登録商標)とともに、該化合物プレートに加えた(40 μl/ウェル、最終的にタンパク質 3 μg/ウェル)。[³⁵S]GTP(1250 Ci/mmol, Perkin Elmer)を、アッセイバッファー(20 mM HEPES, pH7.5、10 mM MgCl₂、150 mM NaCl、1 mM EGTA、1 mM DTT、10 μM GDP、0.1% 脂肪酸フリーBSA、および10 μg/ml サポニン)において0.4 nMまで希釈した。40 μlの該[³⁵S] GTP溶液を、該化合物プレートに、最終濃度 0.2 nMで加えた。該反応液を45分間室温で維持した。インキュベーションの終わりに、化合物プレート中の全ての混合液を、GPCRロットシステムによって384ウェルのFBフィルタープレートに移した。該フィ 40

30

50

40

50

ルタープレートを、改良したマニフォールドEmblaプレートウォッシャーを用いて水で4回洗浄し、60℃で45分間乾燥させた。Packard TOPCOUNT（登録商標）で測定するために、30 μlのMicroScint 20 シンチレーション流体（scintillation fluid）を各ウェルに加えた。EC₅₀は、試験した各個々の化合物について得られたY_{max}（最大反応）の50%に相当するアゴニスト濃度と定義される。

表B

【表15】

実施例	S1P ₁ GTPγS EC ₅₀ (nM)	S1P ₃ GTPγS EC ₅₀ (nM)
4	8.7	2000
8	110	1300
14	3.6	10200
17	320	1200
18	2.8	14600
21	95	20300
24	410	3500
35	3.9	4800
37	69	62000*
41	5.4	7500
43	360	62000*
46	630	8100
53	1900	31000*

実施例	S1P ₁ GTPγS EC ₅₀ (nM)	S1P ₃ GTPγS EC ₅₀ (nM)
59	1.8	2080
70	1.2	10400
72	3.6	24800
73	2.1	2200
82	3.0	6090
94	8.6	6300
98	3.0	3300
100	6.8	31000*
104	4.5	31000*
106	1.0	2250
115	6.6	1640
117	26	62000*
Comp. 119	31000	62000*

* GTP S S1P₃アッセイにおいて、検出限界は31,000 nMまたは62,000 nMのいずれかであった。

【0346】

S1P₁ GTP S結合アッセイにおいて、S1P₁ GTP S EC₅₀値がより小さい値であるほど化合物に対する活性がより大きいことを示唆していた。S1P₃ GTP S 結合アッセイにおいて、S1P₃ GTP S EC₅₀値がより大きい値であるほど、活性がより小さいことを示唆していた。

【0347】

表B中の実施例により例示されるように、本発明の化合物は5 μM未満のS1P₁ GTP S EC₅₀値を示していたが、対照的に、比較化合物119は31 μMのS1P₁ GTP S EC₅₀値を有していた。

【0348】

表B中のデータから算出したS1P₁ GTP S EC₅₀値に対するS1P₃ GTP S EC₅₀値の比を、表Cに示す。

表C

10

20

30

【表16】

実施例	S1P3/S1P1 GTP γ S	実施例	S1P3/S1P1 GTP γ S
4	232	59	1160
8	12	70	8800
14	2860	72	6900
17	3.8	73	1030
18	5200	82	2050
21	210	94	730
24	8.6	98	1100
35	1200	100	4580*
37	910*	104	6900*
41	1400	106	2250
43	170*	115	250
46	13	117	2400*
53	16*	Comp. 119	2.3*

* S1P3/S1P1活性比は、S1P₃ GTP Sアッセイの限界値 (31,000 nMもしくは62,000 nM) に起因して、報告値よりも大きい可能性がある。

【0349】

表Cにおいて、S1P₁ GTP S EC₅₀値に対するS1P₃ GTP S EC₅₀値の比が大きな値であるほど、S1P₃活性よりもS1P₁活性の選択性が高いことを示す。

【0350】

表C中の実施例により例示されるように、本発明の化合物は、S1P₁のアゴニストとしての驚くべき利点を示し、そしてS1P₃以上の選択性である。例えば、比較化合物119と比較した場合、表Cに記載された本発明の例示化合物は3.8~8800の範囲の選択性比を有していたが、対照的に、比較化合物119は2.3の選択性比を有していた。

【0351】

本発明の化合物は、S1P₁のアゴニストとしての活性を有し、S1P₃以上の選択性であり、従って、S1P₃活性に起因する副作用を減少もしくは最小化するとともに、様々なS1P₁受容体-関連症状の治療、予防、もしくは治癒に用いられる。本発明の化合物の驚くべき選択性は、それらを、あり得る心血管系の副作用（例えば徐脈および高血圧）を減少もしくは最小化するとともに、自己免疫性および炎症性疾患（例えば、多発性硬化症、関節リウマチ、炎症性腸疾患、または乾癬）の治療、予防、もしくは治癒において用いることができる可能性を示唆する。本発明の化合物のその他の利用可能性としては、S1P₃活性に起因する副作用を減少もしくは最小化するとともに、移植器官の拒絶反応を最小化もしくは減少させることが挙げられる。

【0352】

げっ歯類における血中リンパ球減少アッセイ (Blood Lymphocyte Reduction Assay) (BLR)

Lewisラットに、試験物質(ビヒクル中の溶液もしくは懸濁液として)またはビヒクルのみ(ポリエチレングリコール300、「PEG300」)を経口投与した。4時間にて、後眼窩採血(retro-orbital bleeding)により血液を採取した。血中リンパ球数を、ADVIA(登録商標) 120 血液学検査装置(Siemens Healthcare Diagnostics)で測定した。結果は、4時間での測定にて、ビヒクル処置群と比べた場合の循環リンパ球の割合の減少として評価した。結果は、各処置群内の全動物の平均結果を示す(n = 3-4)。

【0353】

下記の実施例を上記の血中リンパ球減少アッセイ(BLR)において試験し、結果を表D(ラットについて)に示す。

10

20

30

40

50

表D

【表17】

実施例	用量 (mg/kg)	4時間でのリンパ球の減少%
4	3	71
14	3	83
18	1	82
35	2.4	82
40	5.5	80

フロントページの続き

(51)Int.CI. F I
A 6 1 K 31/4245 (2006.01) A 6 1 K 31/4245
A 6 1 K 31/4545 (2006.01) A 6 1 K 31/4545

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ジョン・エル・ギルモア

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ジェイムズ・イー・シェペック

アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 吉田 直裕

(56)参考文献 特表2005-515259 (JP, A)

国際公開第2009/080663 (WO, A1)

国際公開第2008/029370 (WO, A1)

国際公開第2009/057079 (WO, A1)

国際公開第2008/114157 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

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