

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6219955号
(P6219955)

(45) 発行日 平成29年10月25日(2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日(2017.10.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 271/12	(2006.01)	C07D 271/12	C S P
C07D 413/04	(2006.01)	C07D 413/04	
C07D 413/10	(2006.01)	C07D 413/10	
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 413/14	
C07D 417/12	(2006.01)	C07D 417/12	

請求項の数 11 (全 121 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-528656 (P2015-528656)
(86) (22) 出願日	平成25年8月22日(2013.8.22)
(65) 公表番号	特表2015-526475 (P2015-526475A)
(43) 公表日	平成27年9月10日(2015.9.10)
(86) 國際出願番号	PCT/US2013/056220
(87) 國際公開番号	W02014/031873
(87) 國際公開日	平成26年2月27日(2014.2.27)
審査請求日	平成28年8月22日(2016.8.22)
(31) 優先権主張番号	61/693,011
(32) 優先日	平成24年8月24日(2012.8.24)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	515046500 トレヴェンティス コーポレイション TREVENTIS CORPORATION アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19 O1O, ブラインマウル, フィールドスト ーンレーン 10
(74) 代理人	110001302 特許業務法人北青山インターナショナル
(72) 発明者	リード, マーク, エイ. カナダ オンタリオ州 エム4アール 1 シー6, トロント, ヘレンデールアヴェニ ュー 123

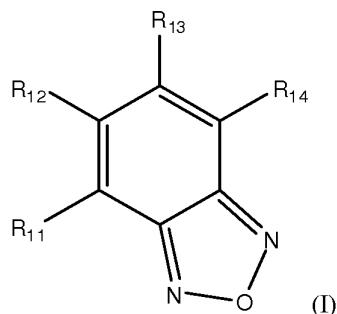
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ベンゾフラザン抗アミロイド化合物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物またはその薬剤的に許容できる塩であつて、
【化 1】



10

式中、

R₁₁ は、ベンジルアミノ、N - メチルベンジルアミノ、N - メチル(4 - フルオロベンジル)アミノ、N - メチル(4 - メトキシベンジル)アミノ、N - メチル(3, 5 - デメトキシベンジル)アミノ、N - メチル(ピリジン - 2 - イル)アミノ、N - メチル(ピリジン - 3 - イル)アミノ、ピペリジノ、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ、3 - メチルピロリジン - 1 - イル、3 - メトキシピロリジ

20

ン - 1 - イル、ピロリジン - 3 - オール - 1 - イル、2 - (2 - メタノール - 1 - イル) ピロリド - 1 - イル、2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピロリジン - 1 - イル、2 - (2 - プロパノール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル、イソインドリン - 2 - イル、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、N, N - ジエチルアミノ、N - メチル - N - エチルアミノ、N - メチル - N - イソプロピルアミノ、N - メチル - N - シクロプロピルアミノ、N - メチル - N - エチニルアミノ、N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアミノ、N - (チアゾール - 2 - イルメチル) - N - メチルアミノ、アゼチジン - 1 - イル、3 - メチル - 3 - オール - アゼチジン - 1 - イル、3 - (エタノール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、3 - エトキシアゼチジン - 1 - イル、3 - イソプロポキシアゼチジン - 1 - イル、3 - (2 - プロパノール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (モルホリノメチル) アゼチジン - 1 - イル、3 - モルホリノアゼチジン - 1 - イル、3 - (ピロリジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) アゼチジン - 1 - イル、3 - (1 - メトキシエチル) アゼチジン - 1 - イル、N - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピル) - N - メチルアミノ、および4 - (N, N - ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イルからなる群から選択され；

R_{1,3} は、3 - (1 - エタノール - 2 - イル) フェニル、3 - (1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - イル) フェニル、2 - (1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - イル) フェニル、4 - (1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - イル) フェニル、3 - (3 - オール - オキセタン - 3 - イル) フェニル、3 - メタノイルフェニル、3 - ((ピペラジン - 1 - イル) メタノン - 2 - イル) フェニル、3 - ((モルフォリン - 1 - イル) メタノン - 2 - イル) フェニル、3 - ((ピロリジン - 1 - イル) メタノン - 2 - イル) フェニル、3 - ((N - シクロプロピル) アミド - 2 - イル) フェニル、メタノイル、トリフルオロメタノイル、1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 2 - イル、3 - オール - オキセタン - 3 - イル、(1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 2 - イル) チオフェン - 2 - イル、1 - オール - プロパ - 2 - エン - 3 - イル、2 - オール - ブタ - 3 - エン - 4 - イル、および2 - オール - 2 - トリフルオロメチル - (1, 1, 1 - トリフルオロ) ブタ - 3 - エン - 4 - イルからなる群から選択され；

R_{1,2} および R_{1,4} はそれぞれ、独立して水素またはアルキルである、上記化合物またはその薬剤的に許容できる塩。

【請求項 2】

式 I の化合物であって、
式中、R_{1,1} はベンジルアミノ、N - メチルベンジルアミノ、N - メチル (4 - フルオロベンジル) アミノ、ピロリジノ、イソインドリン - 2 - イル、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3 - メチル - 3 - オール - アゼチジン - 1 - イル、3 - (エタノール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、および3 - エトキシアゼチジン - 1 - イルからなる群から選択され；

R_{1,3} は3 - (1 - エタノール - 2 - イル) フェニルおよび3 - (1 - オール - 2, 2, 2 - トリフルオロエタン - 1 - イル) フェニルからなる群から選択される、

式 I の化合物。

【請求項 3】

式 I の化合物であって、
式中、R_{1,1} はベンジルアミノ、N - メチルベンジルアミノ、N - メチル (4 - フルオロベンジル) アミノ、ピロリジノ、イソインドリン - 2 - イル、4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル、3 - メチル - 3 - オール - アゼチジン - 1 - イル、3 - (エタノール - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル、3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、および3 - エトキシアゼチジン - 1 - イルからなる群から選択される、

式 I の化合物。

【請求項 4】

対象におけるアミロイド疾患の治療に使用する請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記治療が、治療有効量の前記化合物を対象に投与することを含む、化合物。

【請求項 5】

アミロイド疾患がアルツハイマー病である、請求項 4 に記載のアミロイド疾患の治療に使用する化合物。

【請求項 6】

アミロイド疾患が進行性核上性麻痺である、請求項 4 に記載のアミロイド疾患の治療に使用する化合物。 10

【請求項 7】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物および薬剤的に許容できる担体を含む、医薬組成物。

【請求項 8】

記憶喪失、認知喪失およびそれらの組み合わせから選択される構成要素である状態の治療に使用する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物であって、前記治療が、治療を必要とする対象に治療有効量の前記化合物を投与することを含む、化合物。

【請求項 9】

前記状態がアルツハイマー病と関連する、請求項 8 に記載の状態の治療に使用する化合物。 20

【請求項 10】

約 0 . 0 0 0 3 ~ 約 5 0 m g / 体重 k g の合計一日量が投与される、請求項 8 に記載の状態の治療に使用する化合物。

【請求項 11】

チオフラビン T (ThT) アッセイにおいて 6 5 % 以上の 4 0 (2 0 μ M) の凝集阻害率を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2012年8月24日に出願された米国仮出願第 6 1 / 6 9 3 , 0 1 1 号の利益を主張するものであり、該仮出願は参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【 0 0 0 2】

生体組織内のアミロイドタンパク質の蓄積は、アミロイドーシスとして知られる状態であり、これは、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、およびプリオン病等の多くの、いわゆるアミロイド疾患の病理における原因または主要因子となる。歴史的に、タンパク質の凝集は、コンゴーレッド色素またはチオフラビン T (ThT) 色素で染色されたときに偏光下で青リンゴ色の複屈折を示す場合に、アミロイドに分類された (Sipe and Cohen , 2 0 0 0 , J . Struct . Biol . 1 3 0 : 8 8 - 9 8)。アミロイドのその定義は、近年に至って、配列にかかわらずインビトロまたはインビボにおいてクロス シート高次構造に重合し得るあらゆるポリペプチドに適用されるまで拡大した (Xu , 2 0 0 7 , Amyloid 1 4 : 1 1 9 - 3 1)。あるタイプのアミロイドーシスは、アルツハイマー病における アミロイドタンパク質の凝集、進行性核上性麻痺におけるタウタンパク質の凝集、パーキンソン病における シヌクレインの凝集、ハンチントン病におけるハンチントンタンパク質の凝集、並びにクロイツフェルトヤコブ病および他のプリオン病におけるプリオンタンパク質の凝集のように、主に中枢神経系において発生し得る。他のタイプのアミロイドーシスは、老人性全身性アミロイドーシ 40

スにおけるトランスサイレチンの凝集のように、本来、全身性である。

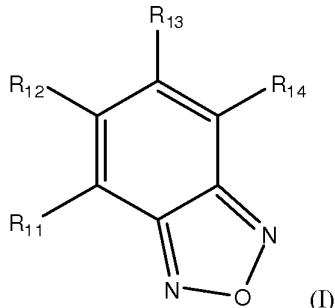
【0003】

上記疾患は全て、現在の医療行為を用いても、常に致命的なものである。これら疾患のいずれにも、アミロイド沈着物の凝集を止めるおよび/または逆行させることができる、広く許容される治療または処置は知られていない。従って、治療法が差し迫って必要とされたままである。

【発明の概要】

【0004】

概して、ある態様において、式Iの化合物またはその薬剤的に許容できる塩が提供され



10

式中、R₁₁は、ベンジルアミノ、N-メチルベンジルアミノ、N-メチル(4-フルオロベンジル)アミノ、N-メチル(4-メトキシベンジル)アミノ、N-メチル(3,5-ジメトキシベンジル)アミノ、N-メチル(ピリジン-2-イル)アミノ、N-メチル(ピリジン-3-イル)アミノ、ピペリジノ、4-メチルピペラジン-1-イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ、3-メチルピロリジン-1-イル、3-メトキシピロリジン-1-イル、ピロリジン-3-オール-1-イル、2-(2-メタノール-1-イル)ピロリド-1-イル、2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、2-(2-プロパノール-2-イル)ピロリジン-1-イル、イソインドリン-2-イル、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、-, -ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-シクロプロピルアミノ、N-メチル-N-エチニルアミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(チアゾール-2-イルメチル)-N-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、3-メチル-3-オール-アゼチジン-1-イル、3-(エタノール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-メトキシアゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、3-エトキシアゼチジン-1-イル、3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル、3-(2-プロパノール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル、3-モルホリノアゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、または3-(1-メトキシエチル)アゼチジン-1-イルであり；

R₁₃は、3-(1-エタノール-2-イル)フェニル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)フェニル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)フェニル、3-(3-オール-オキセタン-3-イル)フェニル、3-メタノイルフェニル、3-((ピペラジン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((モルフォリン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((ピロリジン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((N-シクロプロピル)アミド-2-イル)フェニル、メタノイル、トリフルオロメタノイル、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-2-イル、3-オール-オキセタン-3-イル、(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-2-イル)チオフェン-2-イル、1-オール-プロパン-2-エン-3-イル、2-オール-ブタ-3-エン-4-イル、または2-オール-2-トリ

20

30

40

50

フルオロメチル - (1, 1, 1 - トリフルオロ) ブタ - 3 - エン - 4 - イルであり；
 R₁₂ および R₁₄ はそれぞれ独立して水素またはアルキルである。

【0005】

概して、ある態様において、アミロイドーシスの治療に有用な方法が提供される。前記方法は、対象に、アミロイド凝集を阻害する本発明の治療化合物を投与することを含む。アミロイドーシスは、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、老人性全身性アミロイドーシス、またはいくつかの他の全身性または中枢神経系アミロイドーシスであり得る。

【0006】

概して、ある態様において、アミロイドーシスを治療するための医薬組成物が提供される。前記医薬組成物は、アミロイド凝集を阻害するのに有効な量の本発明の治療化合物、および薬剤的に許容できる賦形剤またはビヒクルを含む。

10

【0007】

上記に従って、本発明は、前記化合物の薬剤的に許容できる塩、立体異性体、多形、代謝産物、類似体、およびプロドラッグ、並びにそれらのあらゆる組み合わせにも関する。

【0008】

以下で明らかとなる本発明の上記および他の利点および特徴を以て、本発明の性質は、以下の発明を実施するための形態および添付の請求項を参照することにより、より明白に理解され得る。

【図面の簡単な説明】

20

【0009】

【図1】図1は、本発明の化合物に対するアミロイド凝集アッセイを示している。

【図2】図2は、本発明の化合物に対するアミロイド凝集アッセイを示している。

【図3】図3は、本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図4】図4は、本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図5】図5は、本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図6】図6は、本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【図7】図7は、本発明の化合物に対するタウ凝集アッセイを示している。

【発明を実施するための形態】

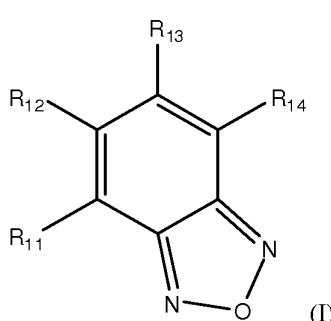
【0010】

30

本明細書において参考される全ての特許、特許出願、および他の刊行物は、それらの全体が参考によって本明細書に組み込まれる。

【0011】

一実施形態において、式Iの化合物またはその薬剤的に許容できる塩が提供され、



40

式中、R₁₁ は、ベンジルアミノ、N - メチルベンジルアミノ、N - メチル (4 - フルオロベンジル) アミノ、N - メチル (4 - メトキシベンジル) アミノ、N - メチル (3, 5 - ジメトキシベンジル) アミノ、N - メチル (ピリジン - 2 - イル) アミノ、N - メチル (ピリジン - 3 - イル) アミノ、ピペリジノ、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジノ、3 - メチルピロリジン - 1 - イル、3 - メトキシピロリジン - 1 - イル、ピロリジン - 3 - オール - 1 - イル、2 - (2 - メタノール - 1 -

50

イル)ピロリド-1-イル、2-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-1-イル、2-(2-プロパノール-2-イル)ピロリジン-1-イル、イソインドリン-2-イル、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル、、-ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-シクロプロピルアミノ、N-メチル-N-エチニルアミノ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアミノ、N-(チアゾール-2-イルメチル)-N-メチルアミノ、アゼチジン-1-イル、3-メチル-3-オール-アゼチジン-1-イル、3-(エタノール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-メトキシアゼチジン-1-イル、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル、3-(2-プロパノール-2-イル)アゼチジン-1-イル、3-(モルホリノメチル)アゼチジン-1-イル、3-モルホリノアゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イル)アゼチジン-1-イル、3-(ピロリジン-1-イルメチル)アゼチジン-1-イル、および3-(1-メトキシエチル)アゼチジン-1-イルからなる群から選択され；

R₁₃は、3-(1-エタノール-2-イル)フェニル、3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)フェニル、2-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)フェニル、3-(3-オール-オキセタン-3-イル)フェニル、3-メタノイルフェニル、3-((ピペラジン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((モルフォリン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((ピロリジン-1-イル)メタノン-2-イル)フェニル、3-((N-シクロプロピル)アミド-2-イル)フェニル、メタノイル、トリフルオロメタノイル、1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-2-イル、3-オール-オキセタン-3-イル、(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-2-イル)チオフェン-2-イル、1-オール-プロパ-2-エン-3-イル、2-オール-ブタ-3-エン-4-イル、および2-オール-2-トリフルオロメチル-(1,1,1-トリフルオロ)ブタ-3-エン-4-イルからなる群から選択され；

R₁₂およびR₁₄はそれぞれ独立して水素またはアルキルである。いくつかの実施形態において、R₁₁は、ベンジルアミノ、N-メチルベンジルアミノ、N-メチル(4-フルオロベンジル)アミノ、ピロリジノ、イソインドリン-2-イル、および4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イルからなる群から選択され；R₁₃は、3-(1-エタノール-2-イル)フェニルおよび3-(1-オール-2,2,2-トリフルオロエタン-1-イル)フェニルからなる群から選択される。

【0012】

一実施形態において、治療有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む、対象におけるアミロイド疾患を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態において、前記アミロイド疾患はアルツハイマー病である。いくつかの実施形態において、前記アミロイド疾患はパーキンソン病である。いくつかの実施形態において、前記アミロイド疾患はハンチントン病である。

【0013】

一実施形態において、本発明の化合物および薬剤的に許容できる賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0014】

本発明の化合物はアミロイドタンパク質の凝集を阻害すると考えられる。この結論を裏付けるデータは下記の実施例に見出すことができる。

【0015】

定義

別途定義がない限り、本明細書で用いられる用語は、以下で詳細に記述される以下の定義を差す。

【0016】

10

20

30

40

50

用語「投与」または化合物を「投与すること」は、適宜、予防、治療、または診断に有効な量で個体の身体に導入可能な形態で、本発明の化合物を個体に与えることを意味すると理解されるべきである。そのような形態には、例えば、経口剤形、注射用剤形、経皮剤形、吸入剤形、および経直腸剤形が含まれ得る。

【0017】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加する、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。アルコキシの代表例としては、限定はされないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、およびヘキシリオキシが挙げられる。

【0018】

本明細書で使用される用語「アルキル」は、1~20個の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子、より好ましくは1、2、3、4、5、または6個の炭素を含有する、直鎖状または分岐鎖状の炭化水素を意味する。アルキルの代表例としては、限定はされないが、メチル、エチル、n-ブロピル、イソ-ブロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソ-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシリル、3-メチルヘキシリル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルベンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、およびn-デシルが挙げられる。

【0019】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、-C(=O)-基を意味する。

【0020】

本明細書で使用される用語「カルボキシ」は、-COOH基を意味し、カルボキシはエステル基-COO-アルキルとして保護されていてもよい。

【0021】

本明細書で使用される用語「フルオロ」は-Fを意味する。

【0022】

本明細書で使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、Cl、Br、I、またはFを意味する。

【0023】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される一つもしくは複数のヘテロ原子を含有する芳香環、またはその互変異性体を指す。そのような環は、本明細書でさらに記載される、単環式または二環式であり得る。ヘテロアリール環は炭素または窒素原子を介して親分子部分に連結される。

【0024】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」または「5員または6員のヘテロアリール環」は、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される1、2、3、もしくは4個のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の芳香環、またはその互変異性体を指す。そのような環の例としては、限定はされないが、1個の炭素がOもしくは原子で置換されている環；1、2、もしくは3個のN原子が芳香環を与えるのに適した様式で配置されている環；または環内の2個の炭素原子が1個のO原子もしくはS原子および1個のN原子で置換されている環が挙げられる。そのような環には、限定はされないが、環炭素原子の1~4個が窒素原子で置換されている6員芳香環、環内に硫黄、酸素、または窒素を含有する5員環；1~4個の窒素原子を含有する5員環；並びに酸素または硫黄および1~3個の窒素原子を含有する5員環が含まれ得る。5~6員のヘテロアリール環の代表例としては、限定はされないが、フリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラゾリル、[1,2,3]チアジアゾリル、[1,2,3]オキサジアゾリル、チアゾリル、チエニル、[1,2,3]トリアジニル、[1,2,4]トリアジニル、[1,3,5]トリアジニル、[1,2,3]トリアゾリル、および[1,2,4]トリアゾリルが挙げられる。

【0025】

10

20

30

40

50

本発明のヘテロアリール基は、水素またはアルキルで置換され得る。単環式ヘテロアリールまたは5員もしくは6員のヘテロアリール環は、0、1、2、3、4、または5個の置換基で置換されている。本発明のヘテロアリール基は、互変異性体として存在していてもよい。

【0026】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ」は、-OH基を意味する。

【0027】

特に記載がない限り、用語「プロドラッグ」は、本明細書で開示される化合物の、薬剤的に許容できるエステル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアリル誘導体、三級アミンの四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基、アミノ酸複合体、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルを包含する。プロドラッグの例としては、生物加水分解性部分（例えば、生物加水分解性アミド、生物加水分解性カルバメート、生物加水分解性炭酸塩、生物加水分解性エステル、生物加水分解性リン酸塩、または生物加水分解性ウレイド類似体）を含む化合物が挙げられる。本明細書で開示される化合物のプロドラッグは、当業者によって容易に想定され、調製される。例えば、Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985; Bundgaard, hours., "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and hours. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191; およびBundgaard, hours., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38を参照されたい。
20

【0028】

特に記載がない限り、用語「保護基」または「保護基」は、化学反応を受ける分子の一部を指して用いられる場合、その化学反応の条件下では反応性でなく、且つ、除去されることでそれらの条件下で反応性である部分を与え得る化学的部分を意味する。保護基は当該技術分野において周知である。例えば、Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis (3rd ed., John Wiley & Sons: 1999); Larock, R. C., Comprehensive Organic Transformations (2nd ed., John Wiley & Sons: 1999) を参照されたい。いくつかの例としては、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、Cbz、Boc、Fmoc、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、およびフタルイミドが挙げられる。保護基には、例えば、窒素保護基およびヒドロキシ保護基が含まれる。
30

【0029】

本明細書で使用される用語「スルホニル」は、-S(O)₂-基を意味する。

【0030】

本明細書で使用される用語「チオアルコキシ」は、硫黄原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。チオアルコキシの代表例としては、限定はされないが、メチルチオ、エチルチオ、およびプロピルチオが挙げられる。
40

【0031】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から得られる薬剤的に許容できる塩の形態で用いることができる。薬剤的に許容できる塩は当該技術分野において周知である。明確にするために、本明細書で使用される用語「薬剤的に許容できる塩」は、一般的に、無機酸および無機塩基並びに有機酸および有機塩基を含む薬剤的に許容できる無毒の酸または塩基から調製される塩を指す。適切な薬剤的に許容できる塩基付加塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛からつくられる金属塩、またはリジン、-, -ジベンジルエチレンジアミン、クロロブロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）およびプロカインからつくられる有機酸塩が含まれる。適切な無毒の酸には、酢酸、アルギン
50

酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、硝酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸、および p -トルエンスルホン酸等の無機酸および有機酸が含まれる。特定の無毒の酸には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、およびメタンスルホン酸が含まれる。従って、特定の塩の例には塩酸塩およびメシル酸塩が含まれる。他のものも当該技術分野において周知である。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1990) および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton Pa.: 1995) を参照されたい。¹⁰ また、本発明の化合物の酸付加塩、カルボン酸塩、アミノ酸付加塩、および双性イオン塩の調製および使用は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応等無しにヒトおよび下等動物の組織と接触させる用途に適しており、且つ合理的なリスク・ベネフィット比に見合い、且つそれらの用途に有効である場合に、薬剤的に許容できると見なされ得る。そのような塩には、本発明の化合物の種々の溶媒和化合物および水和物も含まれ得る。

【0032】

20

ある特定の本発明の化合物は、該化合物が少なくとも 1 つの下記の原子を含有する場合は適宜、例えば、炭素、フッ素、またはヨウ素の種々の同位元素で同位体標識されていてもよい。好ましい実施形態では、本発明の診断法は、そのような同位体標識された化合物の投与を含む。

【0033】

30

ある特定の本発明の化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在していてもよい。これらの立体異性体は、不斉炭素原子を囲む置換基の立体配置に応じて、「R」または「S」である。本明細書で使用される用語「R」および「S」は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30 の IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental 30

Stereochemistryにおいて定義される立体配置である。

本発明は種々の立体異性体およびそれらの混合物を企図しており、それらは本発明の範囲内に明確に含まれる。立体異性体には、鏡像異性体およびジアステレオマー、並びに鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物が含まれる。本発明の化合物の個々の立体異性体は、不斉中心もしくはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成によって、または当業者に周知のラセミ混合物を調製した後の分割によって、調製されてもよい。これらの分割方法は、(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England 40 に記載される、鏡像異性体の混合物のキラル補助基への付着、得られたジアステレオマー混合物の再結晶もしくはクロマトグラフィーによる分離、および光学的に純粋な産物の該補助基からの任意の遊離、または(2) キラルクロマトグラフィーカラム上の光学対掌体混合物の直接分離、または(3) 分別再結晶法によって例証される。

【0034】

40

ある特定の本発明の化合物は、環上の置換基が互いに環の同じ側に存在し得る(シス)、または環の反対側に存在し得る(トランス)ように結合している、シス異性体またはトランス異性体として存在し得る。そのような方法は当業者に周知であり、再結晶またはクロマトグラフィーによる異性体の分離が含まれ得る。本発明の化合物が互変異性型および幾何異性体を有し得ること、並びにこれらも本発明の態様を構成することは理解されよう

50

。

【0035】

より巨大な化合物の一部を形成する化学的部分は、それが単一分子として存在する場合にそれに一般的にふさわしい名称またはそのラジカルに一般的にふさわしい名称を用いて、本明細書に記載され得ることに留意する必要がある。例えば、用語「ピリジン」および「ピリジル」は、他の化学的部分に結合した部分を記載するために用いられる場合、同じ意味を成す。従って、例えば、2つの句「XがピリジルであるXOH」および「XがピリジンであるXOH」は、同じ意味を成し、化合物ピリジン-2-オール、ピリジン-3-オールおよびピリジン-4-オールを包含する。

【0036】

本明細書で使用される用語「薬剤的に許容できる賦形剤」は、あらゆる種類の、無毒の、不活性な、固体、半固体または液体の、充填剤、希釈剤、封入材料または製剤助剤を意味する。薬剤的に許容できる担体として機能し得る材料のいくつかの例は、ラクトース、グルコースおよびスクロース等の糖類；コーンスタークおよびジャガイモデンプン等のデンプン；カルボキシルメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート等のセルロースおよびその誘導体；トランガント末；麦芽；ゼラチン；滑石；カカオ脂および座薬ワックス；落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油等の油；グリコール；プロピレングリコール等；オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル等のエステル；寒天；水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム等の緩衝剤；アルギン酸；発熱物質を含有しない水；等張食塩水；リングル液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝液、並びにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム等の他の無毒の適合性の滑沢剤であり、製剤当業者の判断に応じて、着色料、放出剤(releasing agent)、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤並びに抗酸化剤も組成物中に存在し得る。

【0037】

特に記載がない限り、用語「予防する」、「予防すること」および「予防(prevention)」は、患者が特定の疾患または障害を悪い始める前に起こる、疾患もしくは障害の重症度またはその症状の一つもしくは複数の重症度を阻害または低減させる、行為を意図している。前記用語は予防(prophylaxis)を包含する。

【0038】

特に記載がない限り、化合物の「予防有効量」は、疾患もしくは状態、もしくは該疾患もしくは該状態に関連する一つもしくは複数の症状を予防、またはその再発を予防するのに充分な量である。化合物の予防有効量は、疾患の予防において予防効果を与える、単独でのまたは他の作用剤と組み合わせての、治療薬の量である。用語「予防有効量」は、全体的な予防を向上させる、または別の予防薬の予防的有効性を増強させる、量を包含し得る。

【0039】

特に記載がない限り、化合物の「診断有効量」は、疾患または状態を診断するのに充分な量である。一般的に、診断を目的とする化合物の投与は、化合物の治療的使用ほど長くは継続せず、診断を目的とする化合物が診断を下すのに充分である場合、1回のみ投与され得る。

【0040】

特に記載がない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患もしくは状態、または該疾患もしくは該状態と関連する一つもしくは複数の症状を治療するのに充分な量である。

【0041】

用語「対象」は、疾患が生じ得る生体を含むことが意図される。対象の例としては、ヒト、サル、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、およびその遺伝子導入種が挙げられる。

【0042】

用語「実質的に純粋な」は、当該技術分野において公知の分析技術によってアッセイさ

10

20

30

40

50

れた際に、単離された物質が、少なくとも 90% 純粋、好ましくは 95% 純粋、さらにより好ましくは 99% 純粋であることを意味する。

【0043】

本医薬組成物は、固体もしくは液体形態で経口投与用に、非経口的な、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、動脈内注射、もしくは皮内注射用に、または腔内投与、経鼻投与、局所投与、もしくは直腸内投与用に、製剤化され得る。経口投与に適した本発明の医薬組成物は、別々の剤形（例えば、錠剤、咀嚼錠、カプレット、カプセル剤、液体、および風味付きシロップ剤）として提供され得る。そのような剤形は所定量の活性成分を含有し、当業者に周知の調剤法によって調製され得る。一般的には、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing, Easton Pa. (1990) を参照されたい。10

【0044】

非経口剤形は、皮下、静脈内（例えば、ボーラス投与）、筋肉内、および動脈内を含む種々の経路を介して患者に投与することができる。それらの投与は典型的には混入物に対する患者の自然免疫能を回避するため、非経口剤形は、特に無菌であるか、または患者への投与の前に無菌化可能である。非経口剤形の例としては、注射可能な溶液、注射用の薬剤的に許容できるビヒクルに溶解または懸濁可能な乾燥産物、注射可能な懸濁液、および乳濁液が挙げられる。非経口注射用の医薬組成物は、薬剤的に許容できる無菌の、水溶液または非水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および無菌の注射液または分散液へ再構成するための無菌散剤を含む。適切な水溶性および非水溶性の担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例としては、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール等、およびその適切な混合物）、植物油（オリーブ油等）およびオレイン酸エチル等の注射用有機酸エステル、またはその適切な混合物が挙げられる。組成物の適切な流動性は、例えば、レシチン等の剤皮の使用によって、分散系の場合に必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって、維持され得る。これらの組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、および分散剤等のアジュバントも含有し得る。微生物作用の予防は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン類、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等）によって保証され得る。また、等張剤（例えば、糖類、塩化ナトリウム等）を含むことが望ましい場合がある。注射用医薬品形態の持続的吸収は、吸収を遅延させる作用剤（例えば、ステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン）の使用によってもたらされ得る。20

【0045】

場合によっては、薬剤の効果を延長させるために、しばしば、皮下注射または筋肉内注射からの薬剤の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性物質または非結晶質物の液状懸濁液の使用によって達成され得る。それから、薬剤の吸収速度はその溶解速度に依存し、次いで、溶解速度は結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された薬剤形態の吸収遅延は、薬剤を油性ビヒクル中に溶解または懸濁することによって達成される。30

【0046】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、トラガント、並びにそれらの混合物を含有し得る。所望であれば、そしてより効率的な分散のために、本発明の化合物は、ポリマーマトリックス、リポソーム、およびミクロスフェア等の徐放性の、または標的化された送達系の中に組み入れることができる。それらは、例えば、細菌保持フィルタを通じた濾過によって、または使用の直前に滅菌水もしくはいくつかの他の無菌の注射用媒体中に溶解され得る、無菌固体組成物の形態の滅菌剤の組み入れによって、滅菌することができる。40

【0047】

注射用デポー形態は、ポリ乳酸 - ポリグリコール酸等の生分解性重合体中に薬剤のマイ50

クロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。重合体に対する薬剤の比および使用される特定の重合体の性質に依存して、薬剤放出の速度は制御され得る。他の生分解性重合体の例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。デポー注射用製剤は、薬剤を体組織適合性のリポソームまたはマイクロエマルション中に封入することによって調製される。前記注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタを通じた濾過によって、または使用の直前に滅菌水もしくは他の無菌注射用媒体中に溶解または分散され得る、無菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み入れることによって、滅菌することができる。

【0048】

注射用製剤、例えば、無菌の、注射用の、水性または油性の懸濁剤は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術に基づいて製剤化され得る。また、無菌注射用製剤は、1,3-ブタンジオール中の溶液等の、無毒の、非経口的に許容できる希釈液または溶媒中の、無菌の注射用の溶液、懸濁液または乳濁液であり得る。使用され得る許容できるビヒクルおよび溶媒としては、水、リングル液、U.S.P.および等張食塩水が挙げられる。さらに、無菌の固定油が溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む、あらゆる無刺激性の固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸等の脂肪酸が注射剤の調製で用いられる。

【0049】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および粒剤が含まれる。そのような固体剤形において、一つまたは複数の本発明の化合物は、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム等の少なくとも1つの不活性な薬剤的に許容できる担体、並びに/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびサリチル酸等の充填剤もしくは增量剤；b)カルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア等の結合剤；c)グリセロール等の保湿剤；d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤；e)パラフィン等の溶解遅延剤；f)第4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤；g)セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート等の湿潤剤；h)カオリיןおよびベントナイト粘土等の吸収剤；並びにi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物等の滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

【0050】

同じような種類の固体組成物も、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールを用いる、軟ゼラチンカプセルおよび硬ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。錠剤、糖剤、カプセル剤、丸剤、および粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび製剤分野において周知の他のコーティング等のコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。前記固体剤形は、所望により不透明剤を含有し得、また、徐放的に、腸管のある特定の部分でのみ、または優先的にそこで、活性成分を放出する組成物であり得る。活性薬剤の徐放に有用であり得る物質の例には、重合物質およびろうが含まれ得る。

【0051】

経直腸投与または腔内投与用の組成物は、好ましくは、周囲温度で固体であるが体温において液体であることから直腸または腔腔において融解して活性化合物を放出する、カカラ脂、ポリエチレングリコールまたは座薬ワックス等の適切な非刺激性担体と、本発明の化合物を混合することによって調製され得る坐剤である。

【0052】

経口投与用の液体剤形には、薬剤的に許容できる乳濁液、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加え、液体剤形は、当該技術分野において一般的に用いられる不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル

10

20

30

40

50

、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚種油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ソルビタン脂肪酸エステルポリエチレングリコールエーテル、およびそれらの混合物を含有し得る。

【0053】

不活性希釈剤に加え、経口組成物は、湿潤剤、乳濁化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤等のアジュバントも含み得る。本発明の化合物の局所投与用または経皮投与用の剤形には、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液、噴霧剤、吸入剤または貼付剤が含まれる。所望の本発明の化合物は、無菌条件下で、薬剤的に許容できる担体、および必要である場合は、あらゆる必要な保存剤または緩衝液と混合される。眼用製剤、点耳剤、眼軟膏、散剤および溶液も本発明の範囲内であることが意図される。軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加えて、動物性脂肪および植物性脂肪、油、ろう、パラフィン、デンプン、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、滑石および酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有し得る。10

【0054】

散剤および噴霧剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、滑石、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含有し得る。噴霧剤はさらに、クロロフルオロ炭化水素等の従来の噴射剤を含有し得る。20

【0055】

本発明の化合物は、リポソームの形態でも投与され得る。当該技術分野で知られているように、リポソームは一般的には、リン脂質または他の脂質物質から得られる。水性媒体中に分散した単層状または多層状の水和液晶によってリポソームは形成される。リポソームを形成することが可能な、あらゆる無毒の、生理学的に許容される、代謝可能な脂質が用いられ得る。リポソーム形態の本組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤等を含有し得る。好ましい脂質は、別々にまたは一緒に用いられる、天然および合成のリン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成する方法は当該技術分野において公知である。例えば、Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N.Y., (1976), p 33 およびその次を参照されたい。30

【0056】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、特定の患者、組成および投与様式において所望の治療反応を達成するのに有効な活性化合物の量を得るために、変動し得る。選択された投与量レベルは、特定の化合物の活性、投与経路、治療中の状態の重症度並びに治療中の患者の状態および病歴に依存する。しかし、所望の治療効果を達成するのに必要とするよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を徐々に増加させることは、当業者の技能の範囲内である。

【0057】

有効量の本発明の化合物の1つは、純粹形態で、または、そのような形態が存在する場合は、薬剤的に許容できる塩形態で、用いられ得る。あるいは、前記化合物は、一つまたは複数の薬剤的に許容できる担体と共に目的の化合物を含有する医薬組成物として、投与され得る。しかし、本発明の化合物および組成物の総一日使用量が健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることとは、理解されべきである。いかなる特定の患者の特定の有効量レベルも、種々の要因、例えば、治療中の障害および障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事；使用される特定の化合物の投与時期、投与経路、および排泄速度；治療の期間；リスク便益比；使用される特定の化合物と組み合わせて、または同時に用いられる薬剤；並びに医学分野において周知の同様の要因に依存する。例えば、所望の治療効果を達成するのに必要とするよりも低いレベルで化合物の投与を開始し、所望の効果が達成さ4050

れるまで投与量を徐々に増加させることは、充分に当業者の技能の範囲内である。

【0058】

ヒトまたは下等動物に投与される場合の本発明の化合物の総一日量は、約0.0003～約50mg/体重kgの範囲であり得る。経口投与を目的とした場合、より好ましい投与量は、約0.0003～約5mg/体重kgの範囲内であり得る。所望であれば、有効一日量は、投与のために複数の投与量に分割され得；結果的に、単回の投与組成物は、そのような量、または一日量を成すその分割量(submultiple)を含有し得る。経口投与のために、本発明の組成物は、約1.0、約5.0、約10.0、約15.0、約25.0、約50.0、約100、約250、または約500ミリグラムの活性成分を含有する錠剤の形態で提供されることが好ましい。

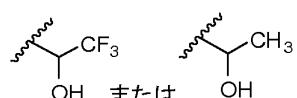
10

【実施例】

【0059】

合成法

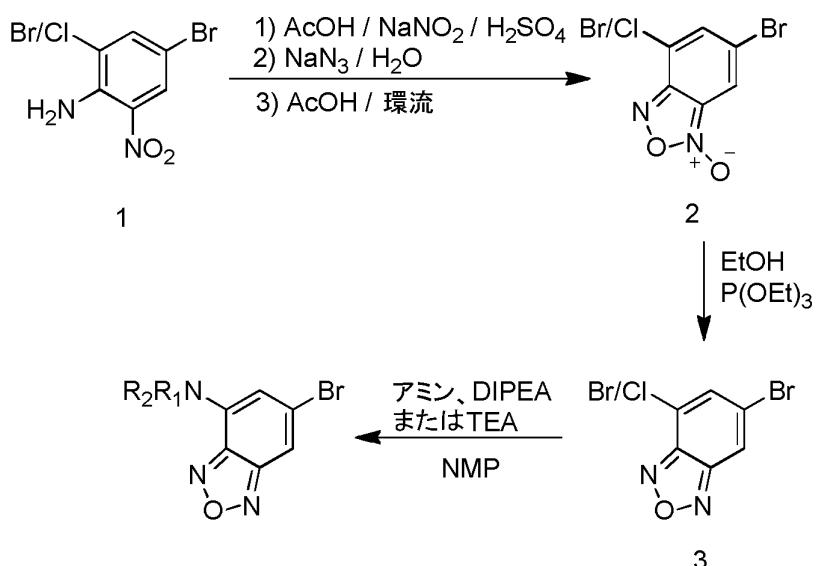
特に記載がない限り、



基内に存在するキラル中心を含有する「TRV-」で示される化合物IDは、そのそれぞれのキラル中心に関するラセミ混合物として合成および試験された。以下の合成スキームおよび記載された手順を用いて、本発明の化合物は合成された。

20

【0060】



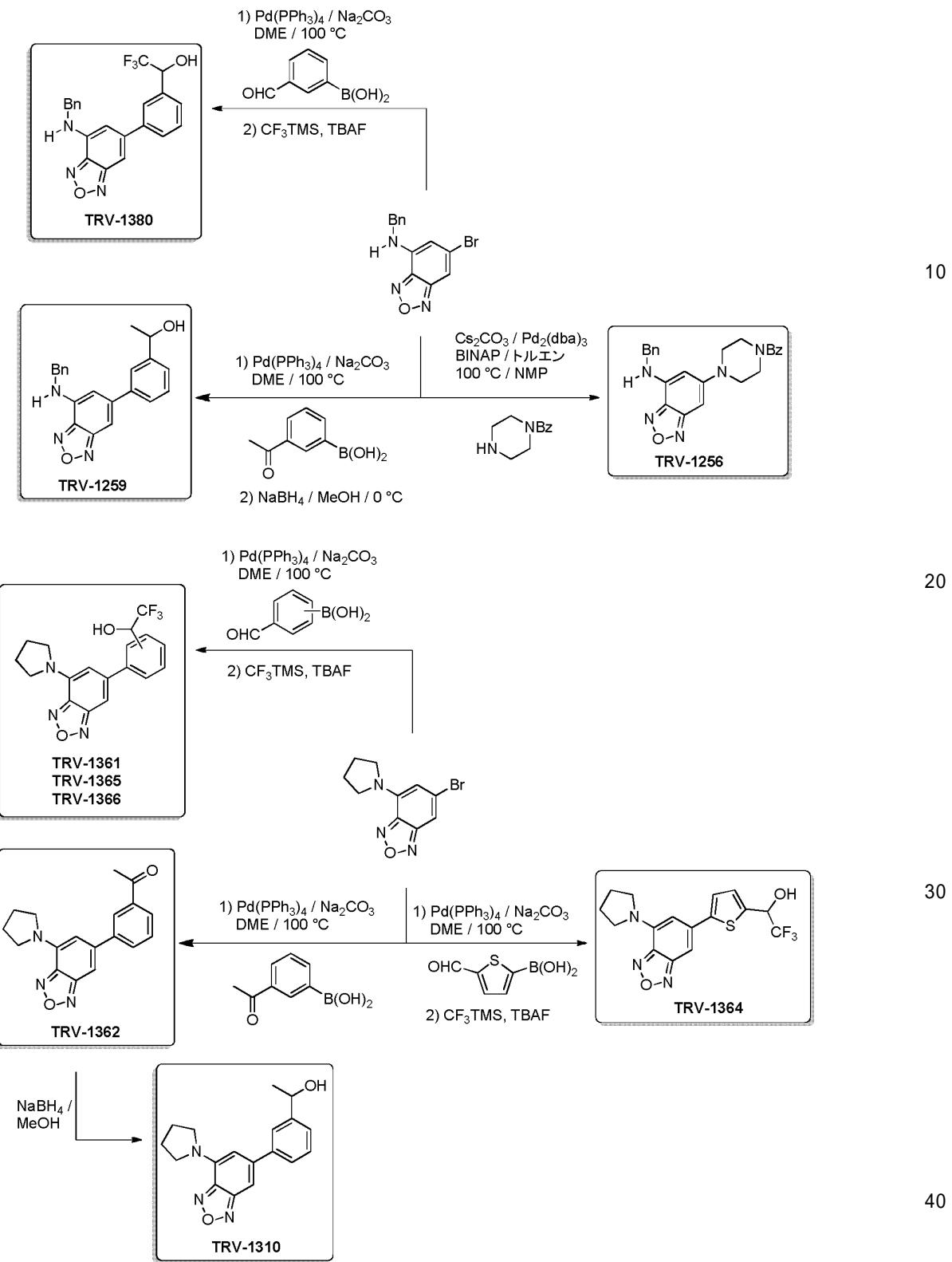
30

$R_1R_2N =$ ベンジルアミン、ピロリジン、N-メチル-1-フェニルメタンアミン、エチルピロリジン-2-カルボキシレート、モルホリン、4-メチルイミダゾール、1-メチルピペラジン、N-イソプロピルメチルアミン、2-メチルピロリジン、ピペリジン、ジエチラミン、(2-メトキシエチル)エチルアミン、N-メチルエタンアミン、チオモルホリン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、ピラゾール、4-メチルピラゾール、4-フルオロ-N-メチルベンジルアミン、エチルアミン、イソインドリン、3-ヒドロキシアゼチジン、アゼチジン、プロパルギルアミン、シクロプロピルアミン、3-ヒドロキシピロリジン、N-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミン、N-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン、4-メトキシベンジルアミン、3,5-ジメトキシベンジルアミン、3-アゼチジンカルボン酸、アゼチジン、(S)-エチルピロリジン-2-カルボキシレート、N-メチル-1-(チアゾール-2-イル)メタンアミン

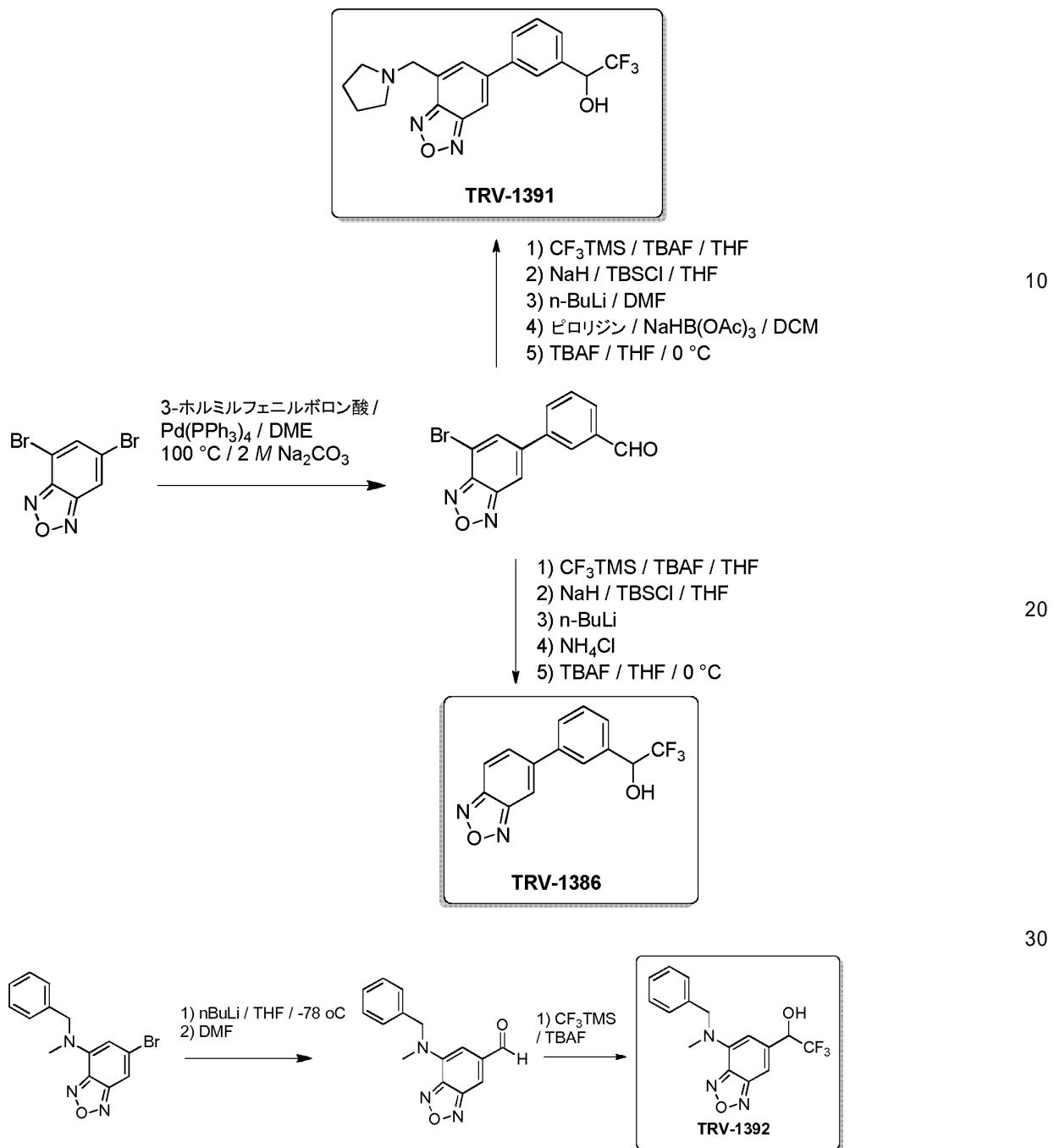
40

【0061】

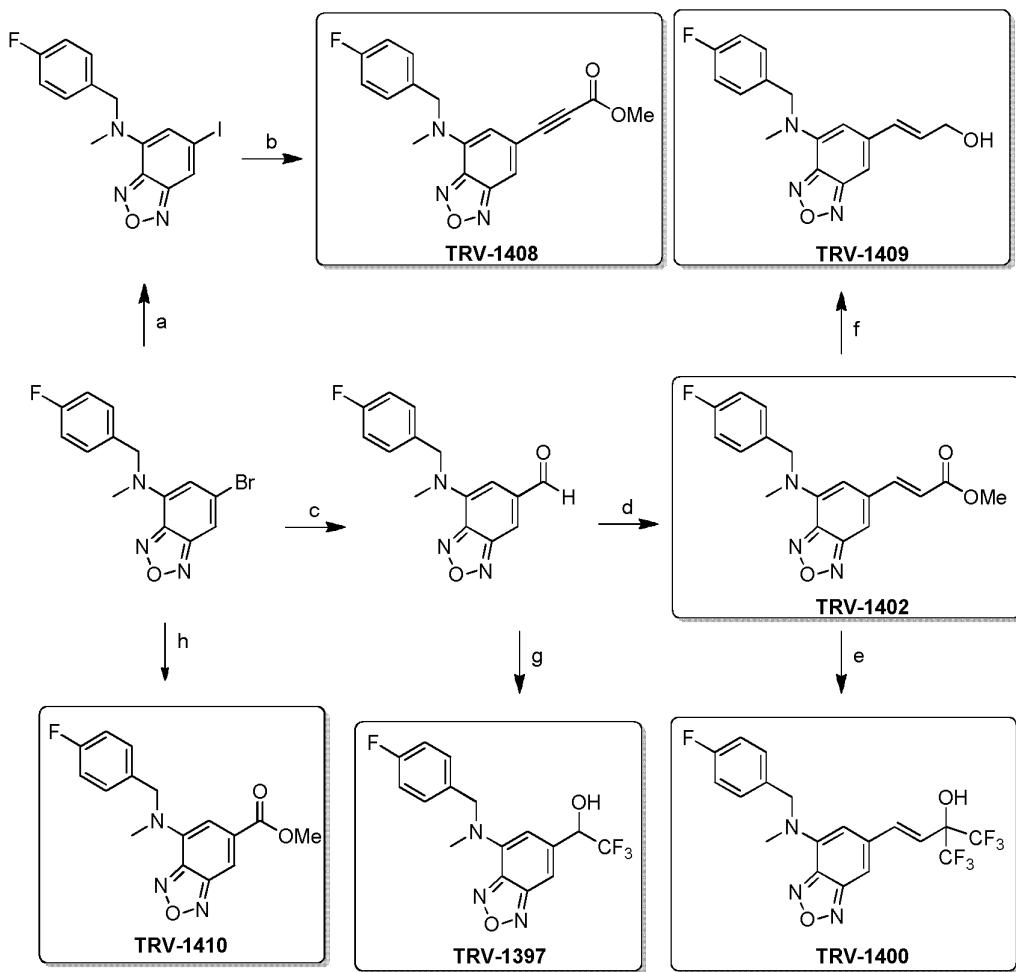
50



【 0 0 6 2 】

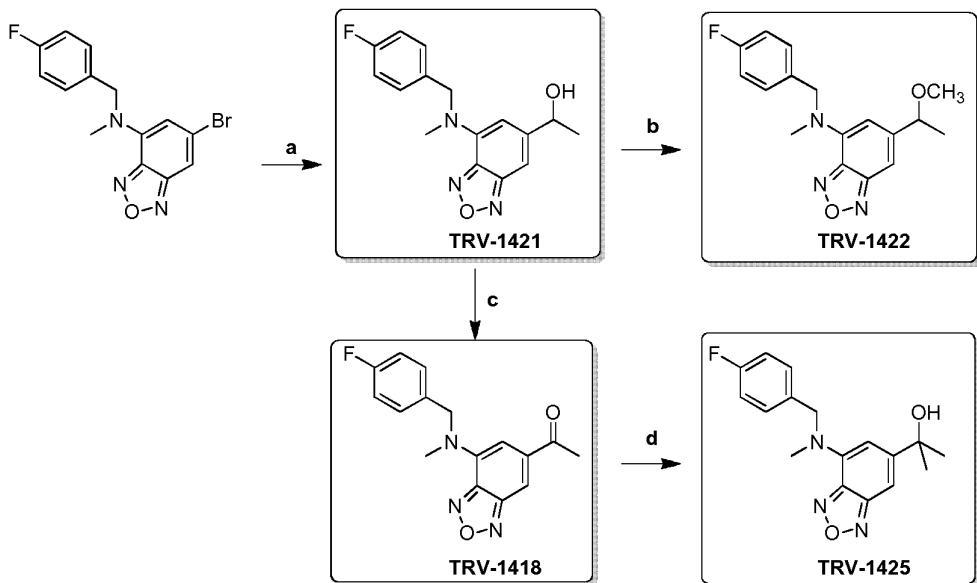


【 0 0 6 3 】

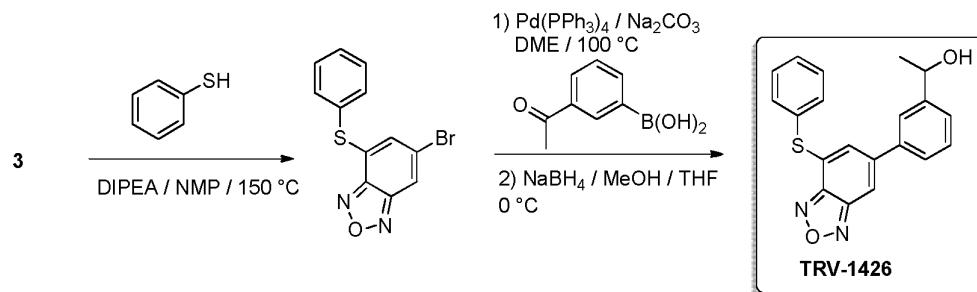
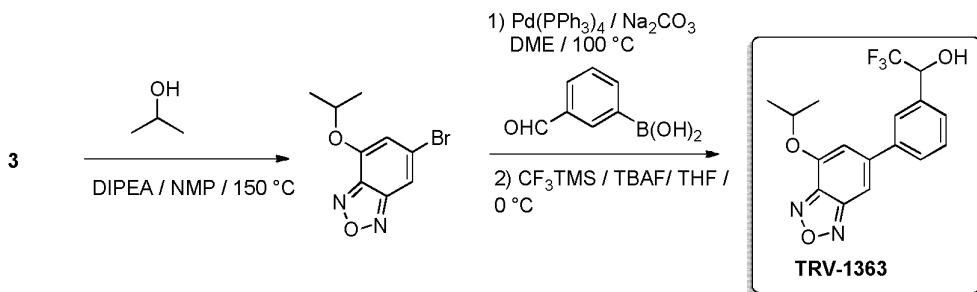


a) i) nBuLi, -78 °C; ii) I₂, THF, -78 °C; b) プロピオール酸メチル, Pd(PPh₃)₄Cl₂, CuI, K₂CO₃, THF, 65 °C; c) i) nBuLi, -78 °C; ii) DMF; d) i) ホスホノ酢酸トリメチル, NaH, THF, 0 °C; ii) i) CF₃TMS, TBAF; f) DIBAL, DCM, -78 to -30 °C; g) CF₃TMS, TBAF; h) i) nBuLi, -78 °C; ii) クロロギ酸メチル, THF, -78 °C;

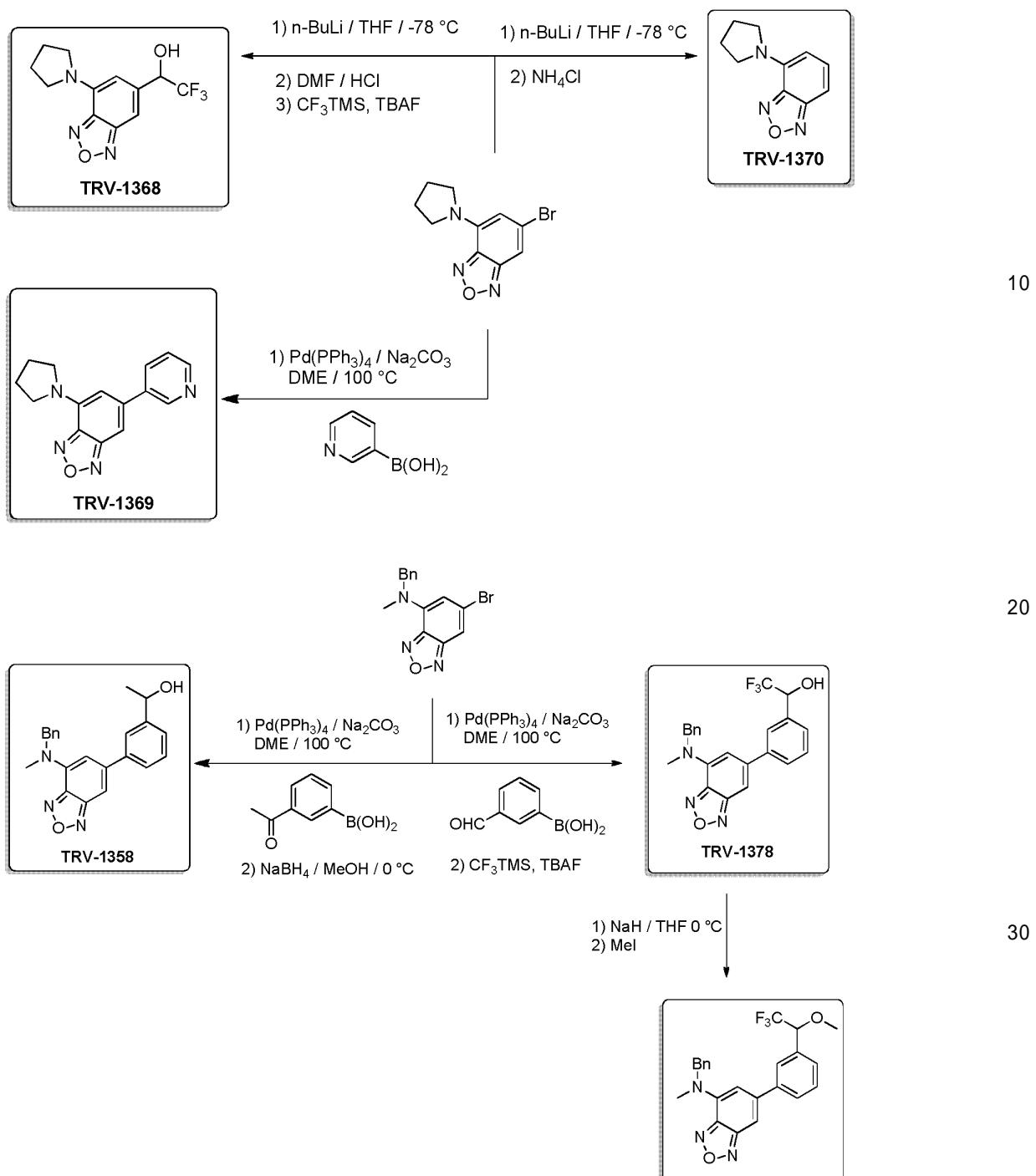
【 0 0 6 4 】

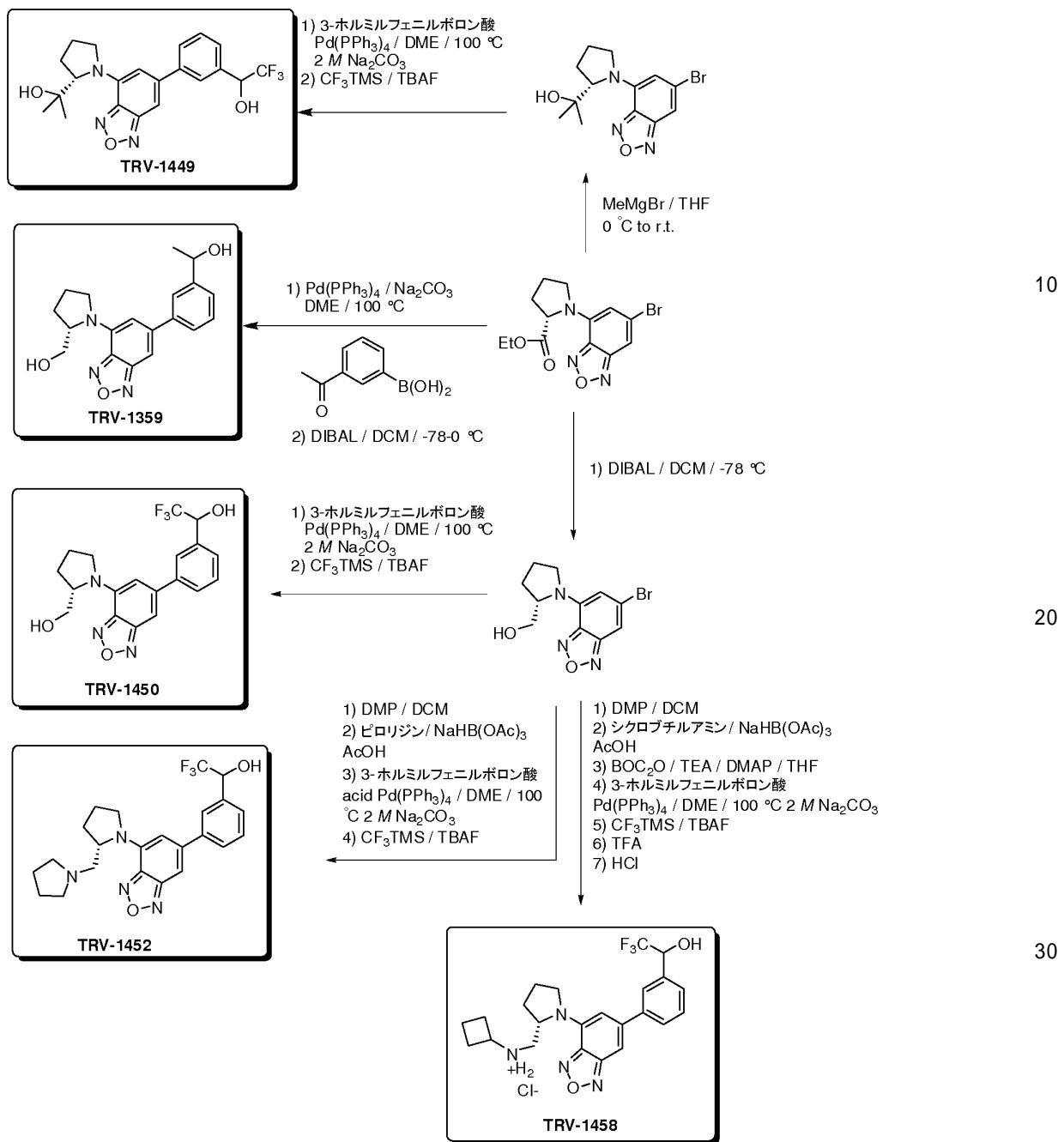


a) i) nBuLi / -78 °C; ii) アセトアルデヒド; b) NaH / THF / MeI; c) デス・マーチン / DCM; d) MeMgBr / THF / -78 °C

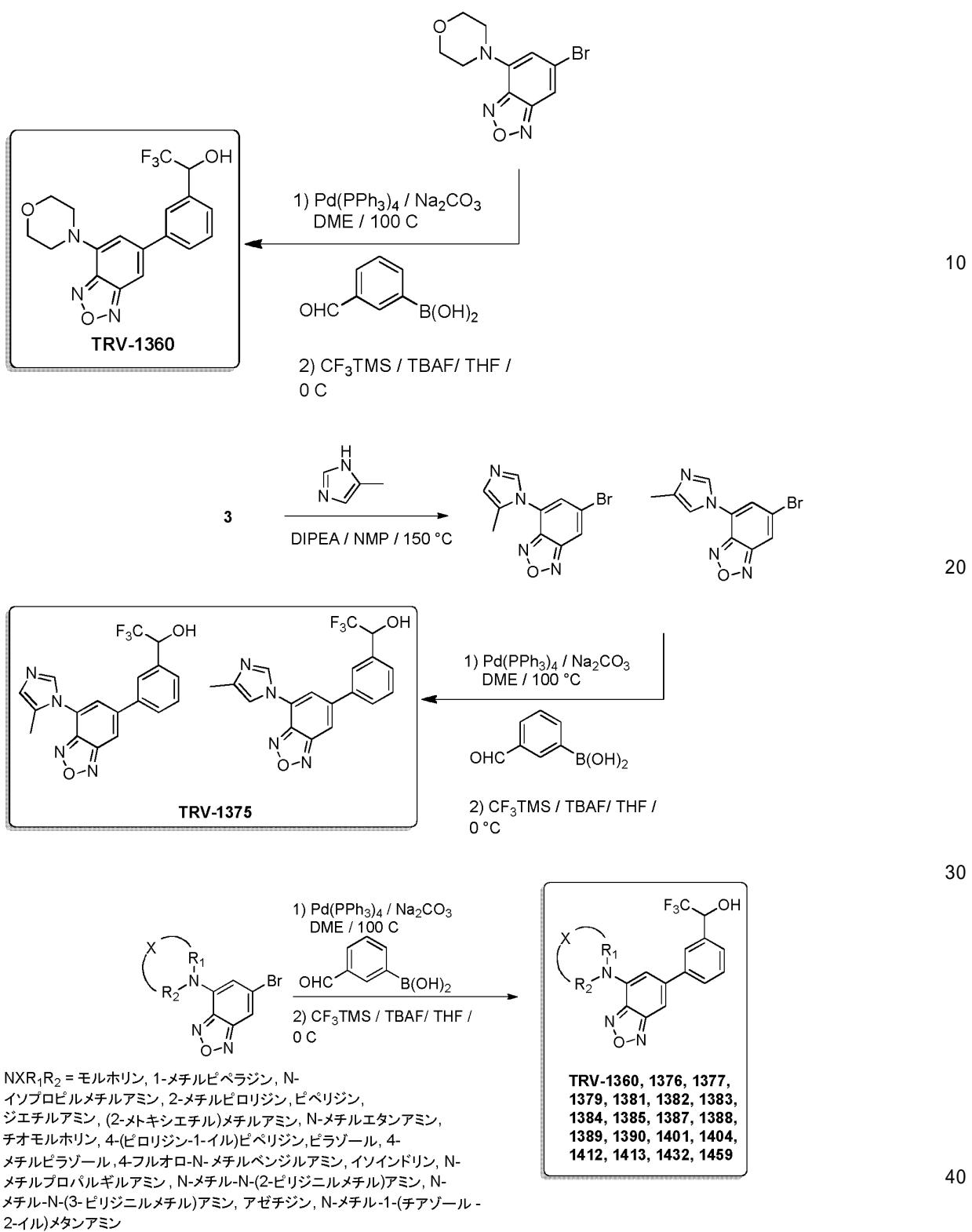


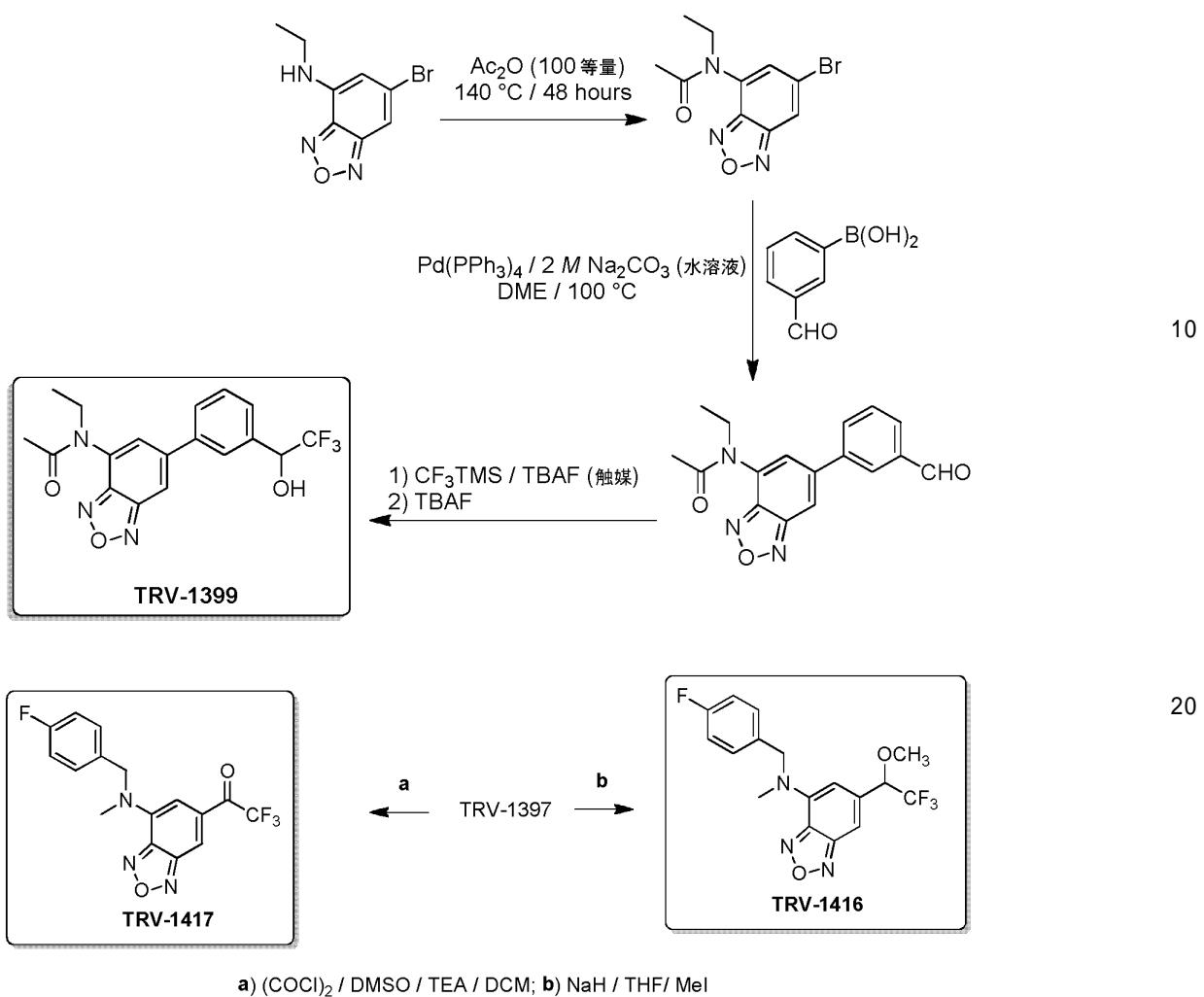
【 0 0 6 5 】





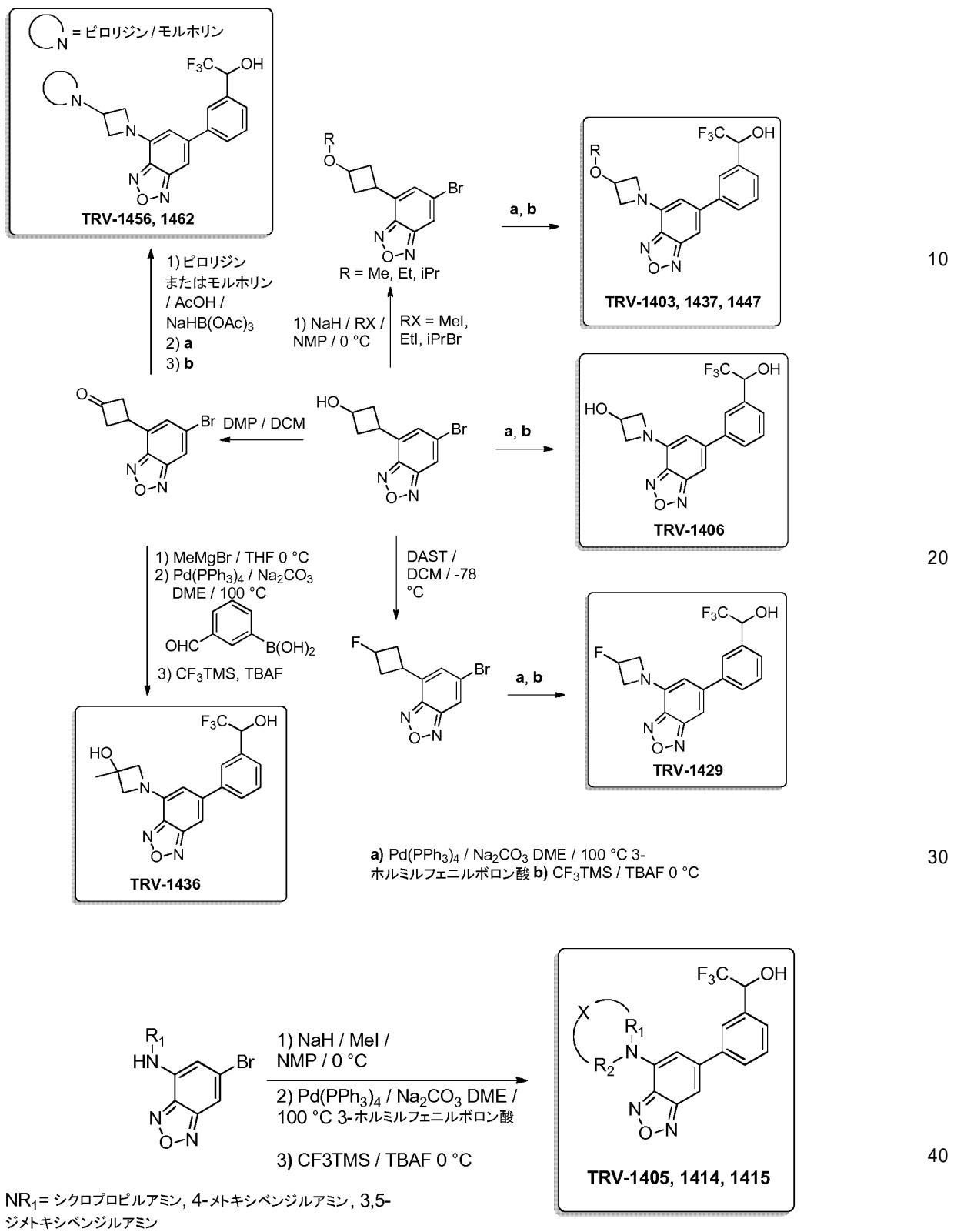
【 0 0 6 7 】



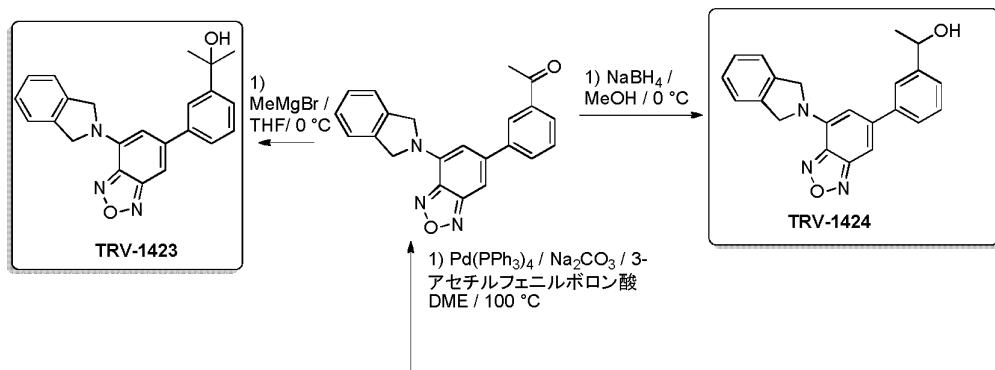


【 0 0 6 9 】

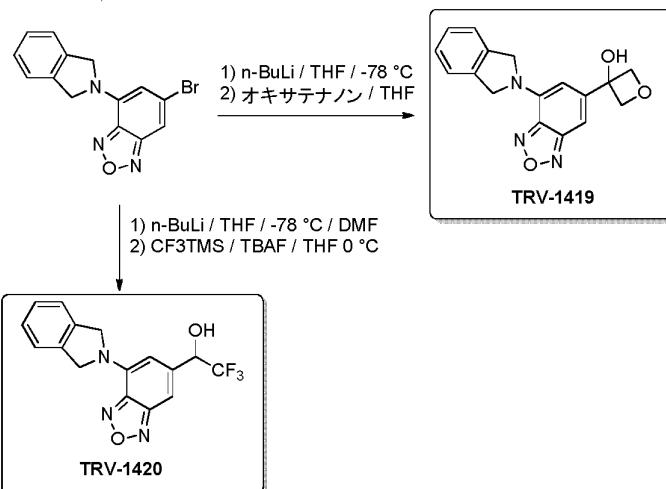
30



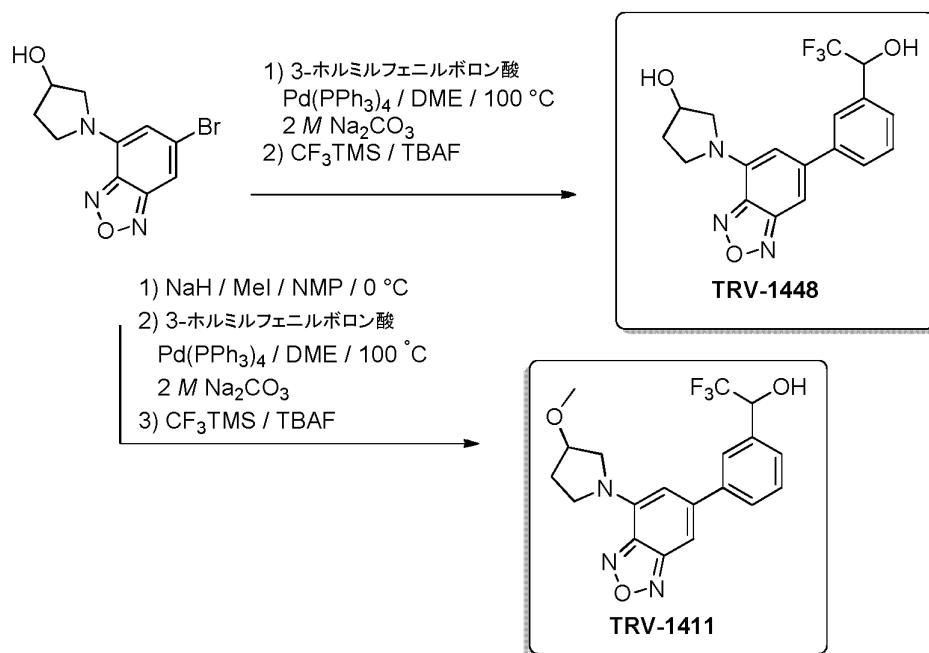
【 0 0 7 0 】



10



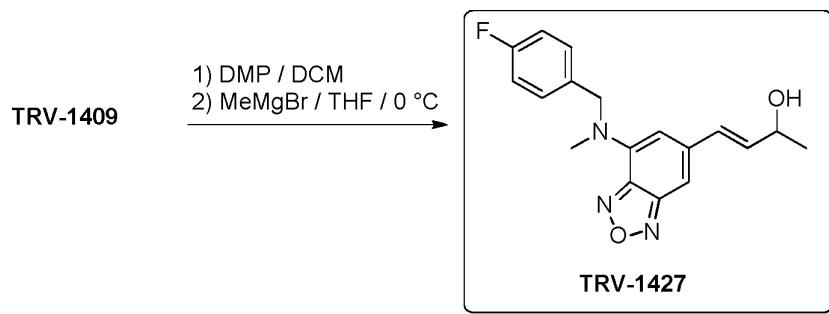
20



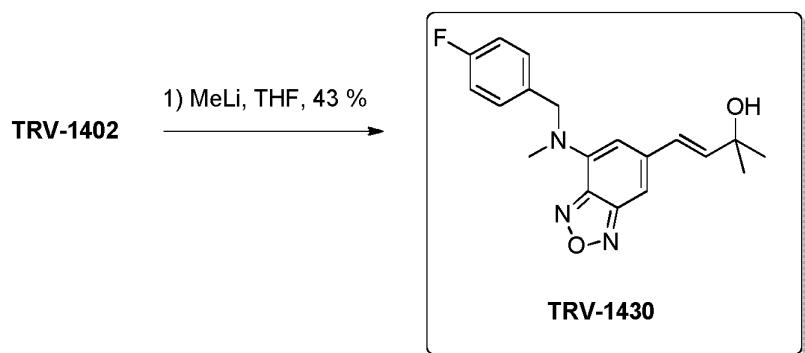
30

40

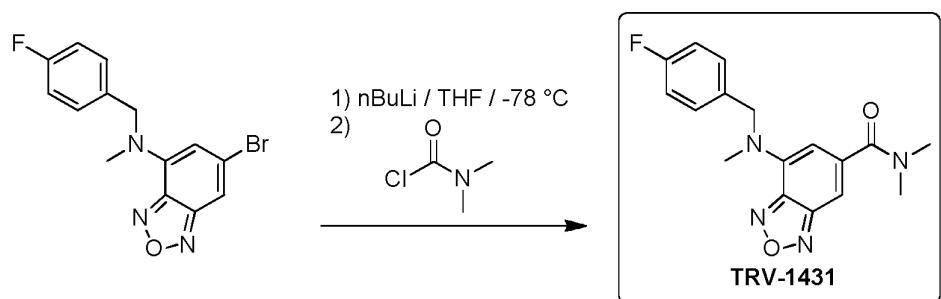
【 0 0 7 1 】



10

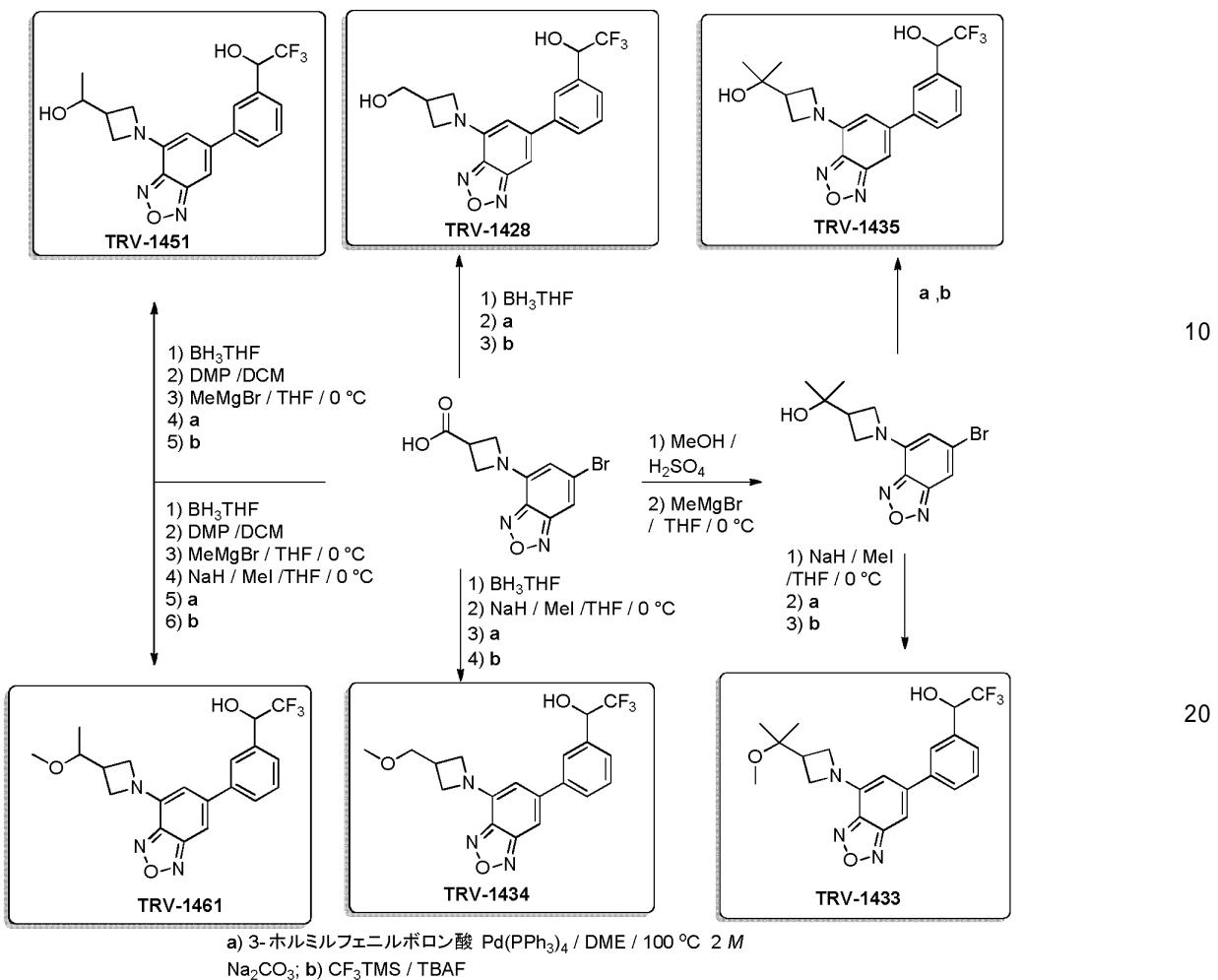


20



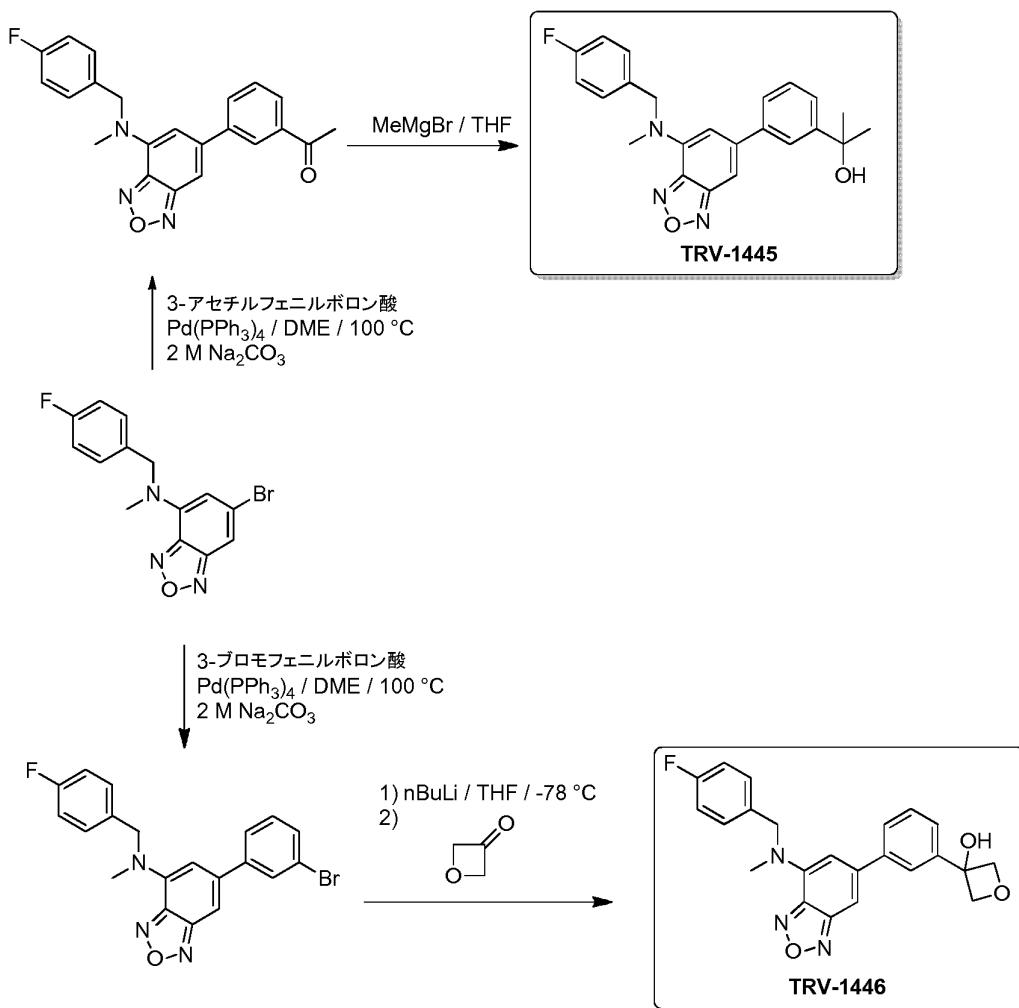
30

【 0 0 7 2 】



【 0 0 7 3 】

30

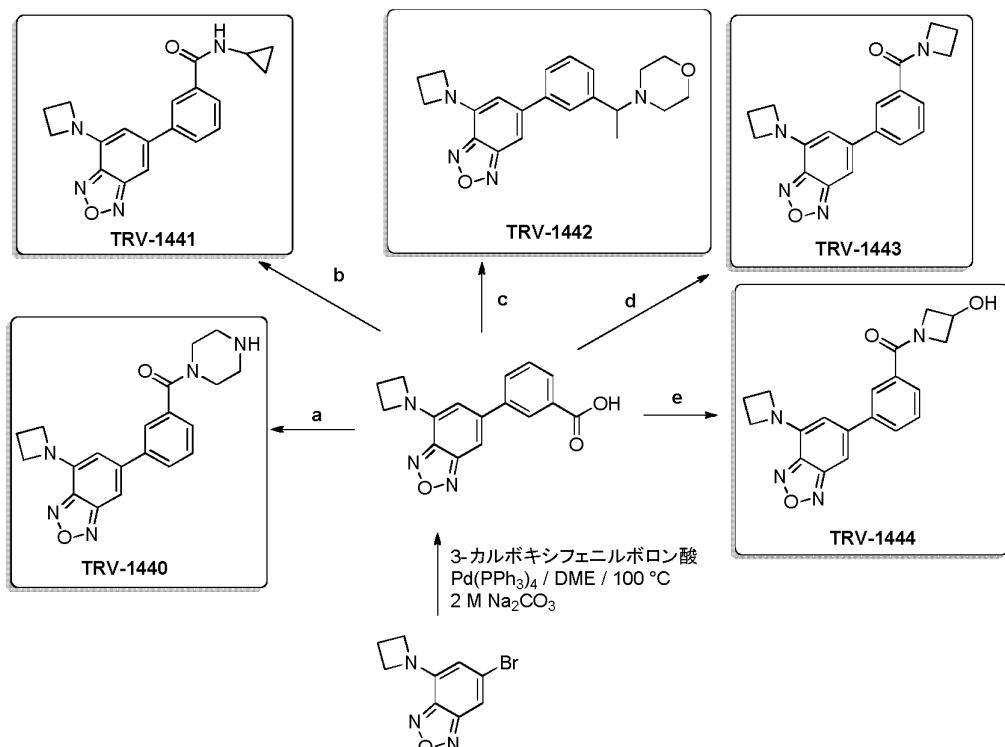


【 0 0 7 4 】

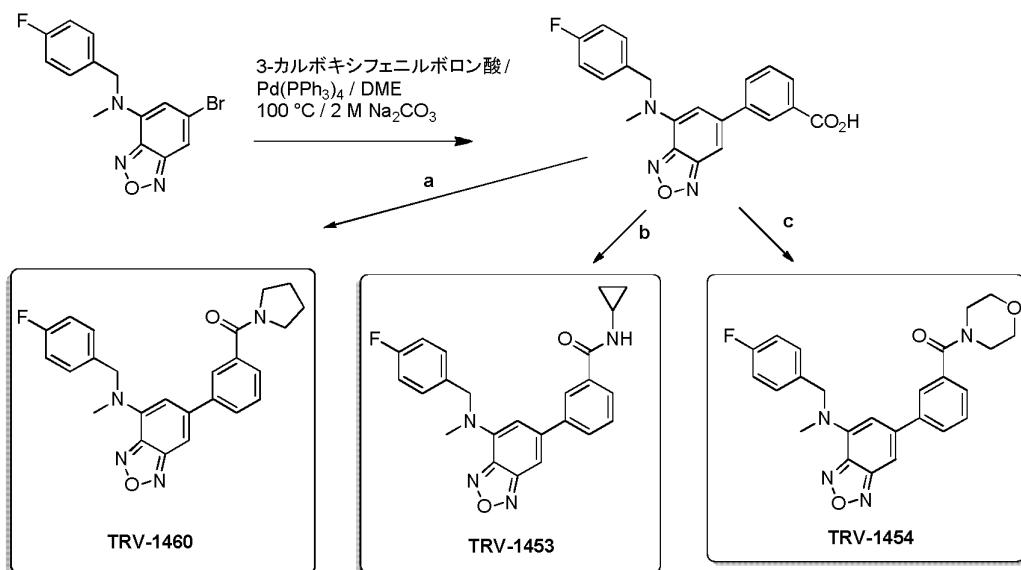
10

20

30

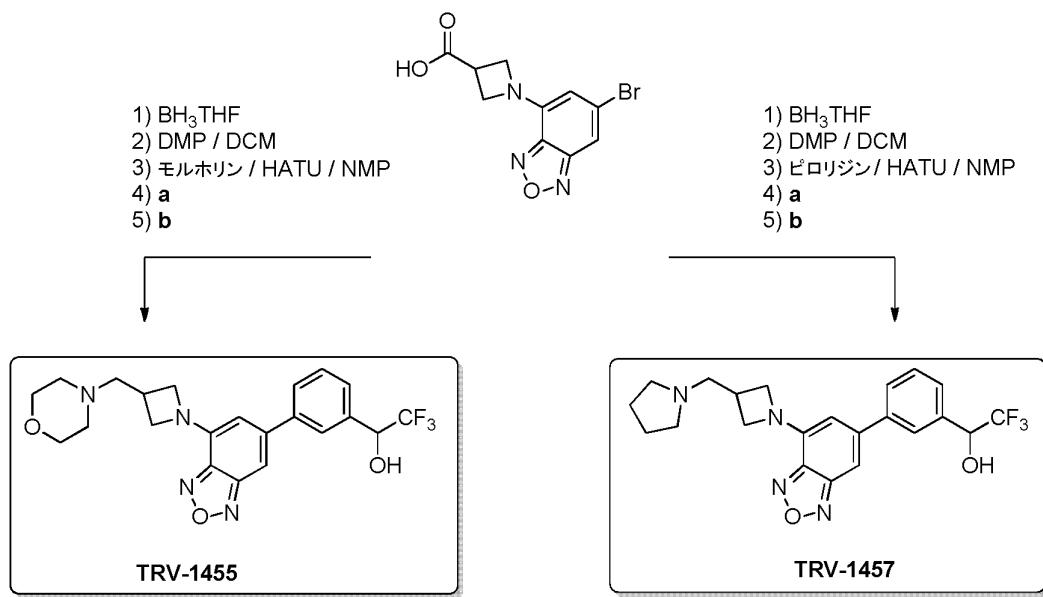


a) ピペラジン / HATU / DIPEA; b) シクロプロピルアミン / HATU / DIPEA; c) モルフォリン / HATU / DIPEA;
d) アゼチジン塩酸塩 / HATU / DIPEA; e) 3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 / HATU / DIPEA



a) ピロリジン / EtOAc / T3P / TEA; b) シクロプロピルアミン / EtOAc / T3P / TEA; c) モルホリン / EtOAc / T3P / TEA

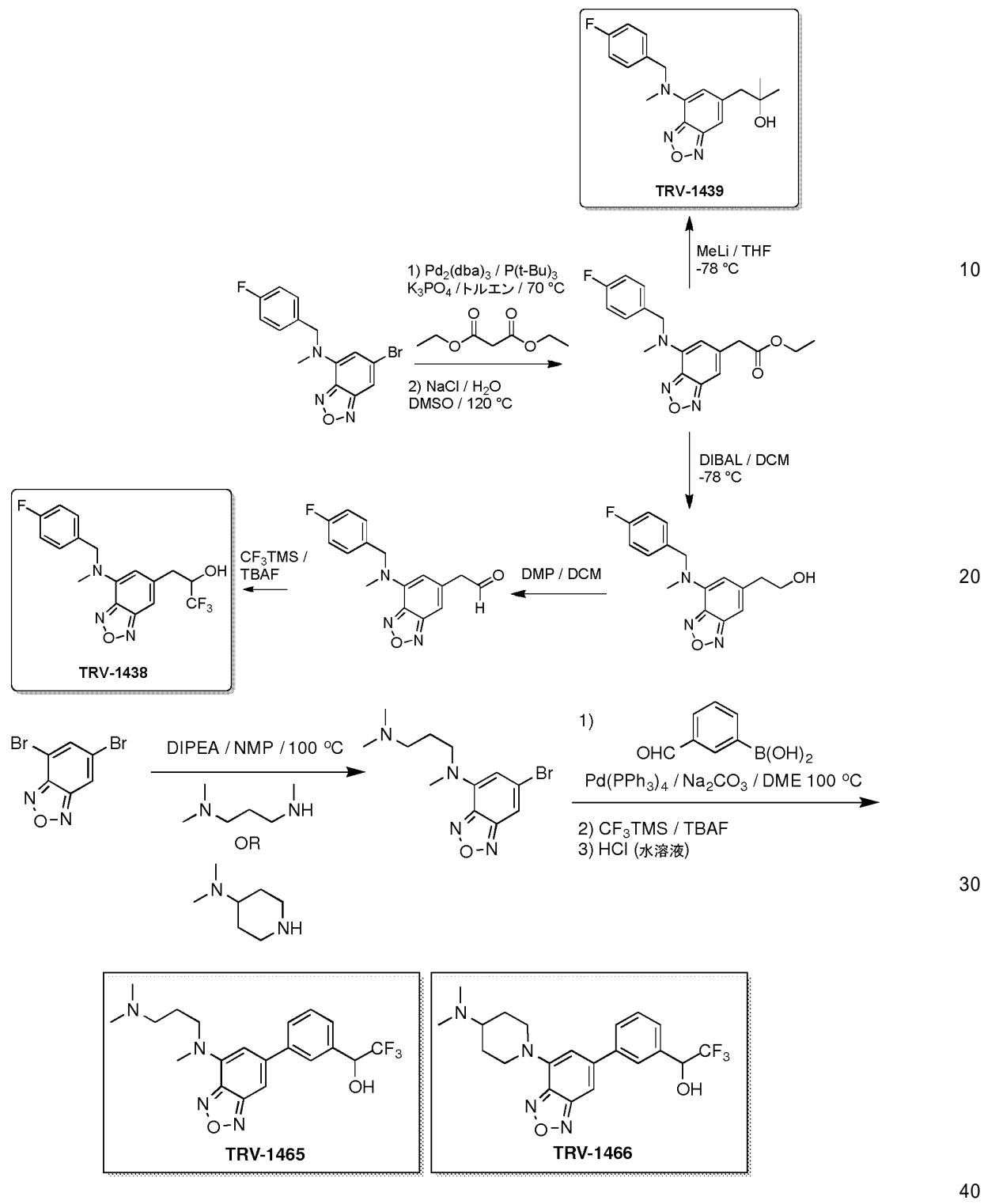
【 0 0 7 5 】



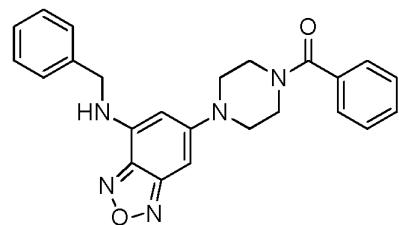
a) 3-ホルミルフェニルボロン酸 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ / DME / 100 °C 2 M
 Na_2CO_3 ; b) CF_3TMS / TBAF

20

【 0 0 7 6 】



【 0 0 7 7 】

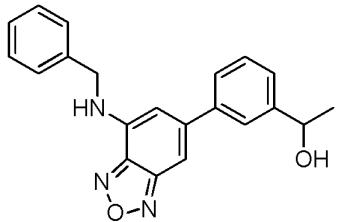
TRV-1256

50

4 , 6 - ジプロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール 4 (0 . 9 6 7 8 g 、 3 . 4 8 mmol) およびベンジルアミン (1 . 9 mL 、 1 7 . 4 mmol) をアルゴン下で D M S O (1 0 . 5 mL) に溶かし、密封したチューブ中で 3 日間攪拌し、その後チューブを 6 0 °C で 12 時間加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を、 H 2 O (5 ×) 、 1 N H C l (水溶液) 、飽和 N a H C O 3 (水溶液) 、およびブラインで洗浄した後、 N a 2 S O 4 で乾燥、濾過、および濃縮した。暗色固体を E t O H から再結晶化し、暗色結晶を濾過によって回収して乾燥し、 0 . 4 5 1 6 g (収率 4 3 %) の N - ベンジル - 6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミンを得た。この材料 (0 . 1 9 8 0 g 、 0 . 6 5 1 mmol) 、ベンゾイルピペラジン二塩酸塩 (0 . 1 7 7 1 g 、 0 . 7 8 1 mmol) 、および C s 2 C O 3 (0 . 6 3 5 3 g 、 1 . 9 5 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3 ×) 。次に、トルエン (2 mL) および N M P (1 . 2 mL) をチューブに加え、その内容物を 15 分間脱気し、その時点で P d 2 (d b a) 3 (0 . 0 1 1 9 g 、 0 . 0 1 3 0 mmol) および B I N A P (0 . 0 1 6 2 g 、 0 . 0 2 6 mmol) を素早く加え、チューブを密封し、 1 0 0 °C で一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を、 H 2 O (5 ×) 、 1 N H C l (水溶液) 、飽和 N a H C O 3 (水溶液) 、およびブラインで洗浄した後、 N a 2 S O 4 で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (4 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 8 8 g (収率 7 0 %) の T R V - 1 2 5 6 を得た。
¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l 3) = 7 . 4 6 - 7 . 4 3 (m , 5 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 6 (m , 4 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 6 . 1 3 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 5 . 8 8 (s , 1 H) , 5 . 3 2 (t , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 4 . 4 8 (d , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 9 0 (b r s , 2 H) , 3 . 5 8 (b r s , 2 H) , 3 . 2 9 (b r s , 2 H) , 3 . 1 5 (b r s , 2 H) .

【 0 0 7 8 】

TRV-1259

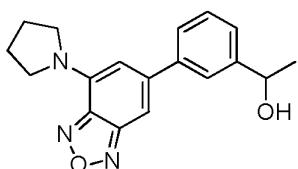


N - ベンジル - 6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 2 2 3 5 g 、 0 . 7 3 5 mmol) および 3 - アセチルベンゼンボロン酸 (0 . 1 5 6 6 g 、 0 . 9 5 5 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3 ×) 。 2 M N a 2 C O 3 (1 . 1 mL 、 2 . 2 1 mmol) および D M E (1 . 6 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。 P d (P P h 3) 4 (0 . 0 4 2 5 g 、 0 . 0 3 6 8 mmol) を素早く加え、チューブを 1 0 0 °C で一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を、 H 2 O (5 ×) 、飽和 N a H C O 3 (水溶液) 、およびブラインで洗浄した後、 N a 2 S O 4 で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料をメタノール (1 5 mL) に溶かし、 0 °C に冷やした。 N a B H 4 (0 . 0 5 5 6 g 、 1 . 4 7 mmol) を加え、混合物を 0 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 N a H C O 3 でクエンチした。この粘度のある混合物を水で希釈し、 D C M で抽出した (5 ×) 。次に、抽出物を乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 4 1 2 g (収率 5 6 %) の T R V - 1 2 5 9 を得た。
¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l 3) = 7 . 4 7 (s , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 8 (m , 7 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 1 8 (s , 1 H) , 6 . 3 6 (s , 1 H) , 5 . 4 4 (t , J = 5 0

. 5 Hz, 1 H), 4.99 - 4.95 (m, 1 H), 4.57 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 1.88 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)

【0079】

TRV-1310

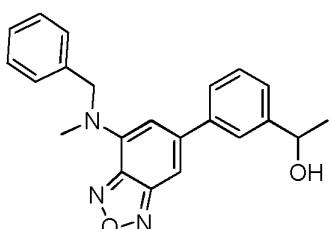


10

4, 6 -ジプロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (0.3122 g、1.12 mmol)、ピロリジン (0.10 mL、1.12 mmol)、およびDIPSEA (0.20 mL、1.12 mmol) を、アルゴン下でNMP (2 mL) に溶かし、密封したチューブ中で100 °Cで一晩攪拌した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、1N HCl (水溶液)、飽和NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮して、6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (0.2247 g、収率75%)を得た。粗材料 (0.1964 g、0.73 mmol) および3 - アセチルベンゼンボロン酸 (0.1558 g、0.95 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3×)。2 M Na₂CO₃ (1.1 mL、2.21 mmol) およびDME (1.6 mL) を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh₃)₄ (0.0422 g、0.0365 mmol) を素早く加え、チューブを100 °Cで一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、飽和NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料をメタノール (12 mL) に溶かし、0 °Cに冷やした。NaBH₄ (0.0552 g、1.46 mmol) を加え、混合物を0 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ でクエンチした。この粘度のある混合物を水で希釈し、DCMで抽出した (5×)。次に、抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.2029 g (収率90%、2段階にわたる) のTRV-1310を得た。¹H NMR (CDCl₃) δ = 7.65 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.47 - 7.42 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.00 - 4.99 (m, 1 H), 3.81 (s, 4 H), 2.12 - 2.09 (m, 4 H), 1.92 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

【0080】

TRV-1358



30

4, 6 -ジプロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (0.5607 g、2.0 mmol)、N - メチル - 1 - フェニルメタンアミン (0.28 mL、2.2 mmol) およびDIPSEA (0.52 mL、3.0 mmol) をNMP (3 mL) にアルゴン

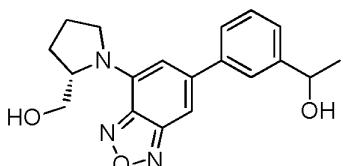
40

50

下で溶かし、密封したチューブ中で 100 度一晩攪拌した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、1N HCl (水溶液)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮して、粗材料 (N-ベンジル-6-ブロモ-N-メチルベンゾ[*c*] [1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン) を油として得た。この粗材料および 3-アセチルベンゼンボロン酸 (0.4263 g、2.6 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3×)。2M Na₂CO₃ (3.0 mL、6.0 mmol) および DME (4.5 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0.1156 g、0.10 mmol) を素早く加え、チューブを 100 度一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料をメタノール (33 mL) に溶かし、0 度に冷やした。NaBH₄ (0.1513 g、4.0 mmol) を加え、混合物を 0 度で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ でクエンチした。この粘度のある混合物を水で希釈し、DCM で抽出した (5×)。次に、抽出物を乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.4843 g (収率 67%、3段階にわたる) の TRV-1358 を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) = 7.60 (s, 1H), 7.51 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.28 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.01 - 4.96 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0081】

TRV-1359



4,6-ジブロモベンゾ[*c*] [1,2,5]オキサジアゾール (0.3765 g、1.35 mmol)、ピロリジン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 (0.2677 g、1.49 mmol)、および DIPSEA (0.59 mL、3.38 mmol) を、アルゴン下で NMP (1.8 mL) に溶かし、密封したチューブ中で 100 度一晩攪拌した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、1N HCl (水溶液)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮して、0.1756 g (収率 38%) の粗材料を得た。この粗材料および 3-アセチルベンゼンボロン酸 (0.1099 g、0.67 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3×)。2M Na₂CO₃ (0.8 mL、1.55 mmol) および DME (1.2 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0.0298 g、0.0258 mmol) を素早く加え、チューブを 100 度一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮した。次に、粗材料を DCM (0.3 mL) およびトルエン (1.6 mL) に溶かし、この溶液を 0 度に冷やした。DIBAL (1.7 mL のヘキサン中の 1.0 M 溶液) を滴下し、反応を一晩攪拌した。別の 1.5 当量の DIBAL (0.8 mL) を 0 度加え、反応をさらに 24 時間攪拌した。混合物を酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液でクエンチし、酢酸

10

20

30

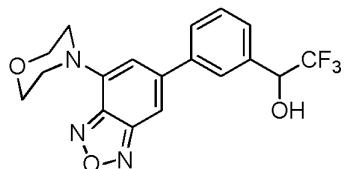
40

50

エチルで抽出した。合わせた抽出物を H_2O およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料を 60% EtOAc / ヘキサンカラムによって精製して、0.1224 (収率 70%、2段階) の TRV-1359 をオレンジ色の固体として得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) = 7.64 (s, 1H), 7.54 (dt, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00 - 4.99 (br s, 1H), 4.74 (br s, 1H), 3.87 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 3.50 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 4H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 10

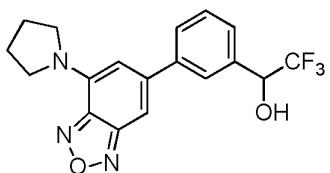
【0082】

TRV-1360



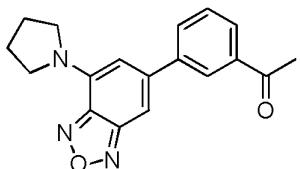
4,6-ジブロモベンゾ [c] [1,2,5] オキサジアゾール (0.5385 g, 1.94 mmol)、モルホリン (0.17 mL, 1.94 mmol)、および DIPSEA (0.34 mL, 1.94 mmol) をアルゴン下で NMP (2.5 mL) に溶かし、密封したチューブ中で 100 度一晩攪拌した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (5×)、1N HCl (水溶液)、飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、および濃縮して、0.5360 g (収率 97%) の茶色固体を得た。この粗材料 (0.5002 g, 1.76 mmol) および 3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.3434 g, 2.29 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3×)。2M Na_2CO_3 (2.6 mL, 5.3 mmol) および DME (3.9 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0.1040 g, 0.09 mmol) を素早く加え、チューブを 100 度一晩加熱した。室温に冷やして、反応を水で希釈し、DCM で抽出した。合わせた有機層を、 H_2O (5×)、飽和 $NaHCO_3$ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、および濃縮した。次に、この粗材料を THF (1.8 mL) に溶かし、0 度に冷やした。CF₃TMS (0.3003 g, 2.11 mmol) を加え、それに続いて 0 度 TBAF (0.18 mL, 0.18 mmol) を加えた。添加完了後、氷浴を取り除き、反応を室温で数時間攪拌し、その時点で、さらなる 2 当量の CF₃TMS (0.52 mL) を、0.1 当量の TBAF (0.18 mL) とともに、0 度加えた。再び室温に温め、2 時間攪拌した。次に、この混合物に、TBAF (7.6 mL, 7.6 mmol) を 0 度加え、反応を一晩攪拌した。反応をブラインでクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を H_2O (4×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.2303 g (収率 34%、3段階にわたる) の TRV-1360 を黄色固体として得た。 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) = 7.74 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.17 - 5.12 (m, 1H), 3.97 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.65 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.75 (d, J = 4.5 Hz, 1H). 40

【0083】

TRV-1361

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 4 2 4 4 g 、 1 . 5 8 m m o l) および 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (0 . 3 1 4 9 g 、 2 . 1 m m o l) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3 ×) 。 2 M Na₂CO₃ (2 . 4 mL 、 4 . 7 m m o l) および D M E (3 . 6 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。 P d (P P h₃)₄ (0 . 0 9 2 4 g 、 0 . 0 8 m m o l) を素早く加え、チューブを 100 °C で一晩加熱した。室温に冷やして、反応を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5 ×) 、飽和NaHCO₃ (水溶液) 、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮した。次に、この粗材料を THF (1 . 6 mL) に溶かし、0 °C に冷やした。CF₃TMS (0 . 2 7 0 2 g 、 1 . 9 m m o l) を加え、それに続いて 0 °C で T B A F (0 . 1 6 mL 、 0 . 1 6 m m o l) を加えた。添加完了後、氷浴を取り除き、反応を室温で数時間攪拌し、その時点で、さらなる 2 当量の CF₃TMS (0 . 4 7 mL) を、0 . 1 当量の T B A F (0 . 1 6 mL) とともに、0 °C で加えた。再び室温に温め、2 時間攪拌した。次に、この混合物に、T B A F (7 . 0 mL 、 7 . 0 m m o l) を 0 °C で加え、反応を一晩攪拌した。反応をブラインでクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を H₂O (4 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (20 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0 . 2 7 4 9 g (収率 48 % 、3段階にわたる) の TRV-1361 をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7 . 7 4 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d t , J = 7 . 0 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 0 9 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (q , J = 6 . 5 Hz , 1 H) , 3 . 8 3 - 3 . 8 0 (m , 4 H) , 2 . 6 7 (b r s , 1 H) , 2 . 1 4 - 2 . 0 9 (m , 4 H) .

【 0 0 8 4 】

TRV-1362

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 1 2 3 9 g 、 0 . 4 6 m m o l) および 3 - アセチルベンゼンボロン酸 (0 . 0 9 8 4 g 、 0 . 6 0 m m o l) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3 ×) 。 2 M Na₂CO₃ (0 . 7 0 mL 、 1 . 3 8 m m o l) および D M E (1 . 0 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。 P d (P P h₃)₄ (0 . 0 2 6 6 g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を素早く加え、チューブを 100 °C で一晩加熱した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5 ×) 、飽和NaHCO₃ (水溶液) 、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (25 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0 . 0 3 9 1 g (収率 28 %) の TRV-1362 をオレンジ

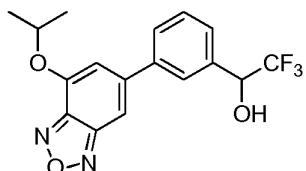
40

50

色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) = 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.68 (s, 3H), 2.13 - 2.11 (m, 4H).

【0085】

TRV-1363



10

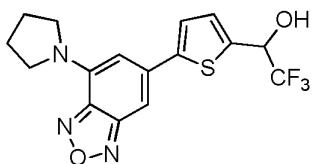
4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール(1.00 g、3.6 mmol)およびイソプロパノール(0.31 mL、4.0 mmol)をアルゴン下でTHF(20 mL)に溶かし、-78℃に冷やした。NaHMDS(4.0 mLのTHF中の1.0 M溶液)を滴下し、反応を30分間、-78℃で搅拌した。次に、冷浴を取り除き、反応を室温で数時間搅拌した。次に、反応を0℃に冷やし、飽和NH₄Cl(水溶液)溶液でクエンチした。この懸濁剤をDCMで抽出した(3×)。合わせた抽出物をH₂O、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、0.9407 gの粗黒色油を得た。この粗材料(0.6702 g、2.6 mmol)および3-ホルミルフェニルボロン酸(0.5098 g、3.4 mmol)をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。2 M Na₂CO₃(3.9 mL、7.8 mmol)およびDME(5.8 mL)を加え、溶液を15分間脱気した。Pd(PPh₃)₄(0.1502 g、0.13 mmol)を素早く加え、チューブを100℃で一晩加熱した。室温に冷やして、反応を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、H₂O(5×)、飽和NaHCO₃(水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥、濾過、および濃縮した。この粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(20% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.4836 g(収率66%)のアルデヒドを得た。このアルデヒド(0.6702 g、2.6 mmol)をTHF(2.0 mL)に溶かし、0℃に冷やした。CF₃TMS(0.23 mL、1.56 mmol)を加え、それに続いて0℃でTBAF(0.1 mL、0.1 mmol)を加えた。添加完了後、氷浴を取り除き、反応を室温で数時間搅拌した。次に、混合物を再び0℃に冷やし、反応にTBAF(2.8 mL、2.8 mmol)を加え、それを一晩搅拌した。反応をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、H₂O(4×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(25% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.1468 g(収率53%、2段階にわたる)のTRV-1363を黄色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.99 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.52 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【0086】

20

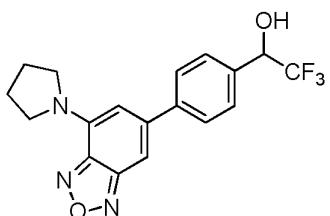
30

40

TRV-1364

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 8 9 8 g 、 1 . 4 5 m m o l) および 5 - ホルミル - 2 - チエニルボロン酸 (0 . 2 9 4 8 g 、 1 . 8 9 m m o l) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンで 3 時間パージした。次に、 2 M Na₂CO₃ (水溶液) (2 . 2 mL) および DME (3 . 3 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 8 4 4 g 、 0 . 0 7 3 m m o l) を素早く加え、チューブを密封し、 100 に一晩熱した。室温に冷やした際、反応が完了していないと判断された。もう 1 当量の 5 - ホルミル - 2 - チエニルボロン酸を、さらなる 5 m o l % の Pd (PPh₃)₄ とともに加え、再び混合物を一晩熱した。より多くのボロン酸および触媒をもう 1 度加え、さらに 24 時間熱する必要があった。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機抽出物を水 (3 ×) 、ブラインドで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。粗材料を THF (3 mL) に溶解し、 CF₃TMS (0 . 4 3 mL 、 2 . 9 m m o l) を加えた。この溶液を 0 に冷やした後、 TBAF (0 . 1 5 mL 、 0 . 1 4 5 m m o l) を加えた。混合物を一晩攪拌し、次に、さらなる 2 当量の CF₃TMS および 0 . 1 当量の TBAF を加えた。さらに 2 時間攪拌した後、反応を 0 に冷やし、 TBAF (8 mL 、 8 m m o l) を加えた。混合物を一晩攪拌した後、水で希釈した。水層を EtOAc で抽出した (3 ×) 。合わせた抽出物をブラインドで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。粗材料をカラム (15 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 0 4 3 g (収率 19 % 、 3 段階) の TRV-1364 をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃ , 7 0 0 MHz) = 7 . 3 5 (d , J = 3 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 1 9 (d , J = 3 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 1 3 (s , 1 H) , 6 . 1 0 (s , 1 H) , 5 . 3 1 (q , J = 3 . 2 Hz , 1 H) , 3 . 8 0 (br s , 4 H) , 2 . 9 0 (br s , 1 H) , 2 . 1 1 (s , 4 H) .

【 0 0 8 7 】

TRV-1365

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 9 4 8 g 、 1 . 4 7 m m o l) および 4 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 8 6 4 g 、 1 . 9 1 m m o l) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンで 3 時間パージした。次に、 2 M Na₂CO₃ (水溶液) (2 . 2 mL) および DME (3 . 3 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0 . 0 8 5 5 g 、 0 . 0 7 4 m m o l) を素早く加え、チューブを密封し、 100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機抽出物を水 (3 ×) 、ブラインドで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。粗材料をカラム (15 ~ 20 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 0 4 3 g (収率 19 % 、 3 段階) の TRV-1365 をオレンジ色の固体として得た。

⁴)、濾過、濃縮した。粗材料を T H F (3 m L) に溶解し、 C F ₃ T M S (0 . 4 3 m L、 2 . 9 4 mm o l) を加えた。この溶液を 0 °C に冷やした後、 T B A F (0 . 1 5 m L、 0 . 1 4 7 mm o l) を加えた。2 時間攪拌した後、反応を 0 °C に冷やし、 T B A F (5 . 1 m L、 5 . 1 mm o l) を加えた。混合物を一晩攪拌した後、水で希釈した。水層を E t O A c で抽出した (3 ×)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、濾過、濃縮した。粗材料をカラム (1 5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 3 7 9 5 g (収率 7 1 %、 3 段階) の T R V - 1 3 6 5 をオレンジ色の固体として得た。¹ H N M R (C D C l ₃, 7 0 0 M H z) = 7 . 6 8 (d, J = 8 . 0 H z, 2 H), 7 . 5 8 (d, J = 8 . 0 H z, 2 H), 7 . 0 7 (s, 1 H), 6 . 1 0 (s, 1 H), 5 . 1 1 (q, J = 6 . 3 H z, 1 H), 3 . 8 1 (b r s, 4 H), 2 . 7 2 (b r s, 1 H), 2 . 1 3 - 2 . 0 9 (m, 4 H).

【 0 0 8 8 】

TRV-1366



20

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 8 5 6 g、 1 . 4 4 mm o l) および 2 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 8 0 4 g、 1 . 8 7 mm o l) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンで 3 回パージした。次に、 2 M N a ₂ C O ₃ (水溶液) (2 . 2 m L) および D M E (3 . 3 m L) を加え、溶液を 1 5 分間脱気した。 P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 8 3 2 g、 0 . 0 7 2 mm o l) を素早く加え、チューブを密封し、 1 0 0 °C に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を E t O A c で逆抽出した。合わせた有機抽出物を水 (3 ×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、濾過、濃縮した。粗材料を T H F (3 m L) に溶解し、 C F ₃ T M S (0 . 4 3 m L、 2 . 9 4 mm o l) を加えた。この溶液を 0 °C に冷やした後、 T B A F (0 . 1 4 m L、 0 . 1 4 4 mm o l) を加えた。2 時間攪拌した後、反応を 0 °C に冷やし、 T B A F (5 . 0 m L、 5 . 0 mm o l) を加えた。混合物を一晩攪拌した後、水で希釈した。水層を E t O A c で抽出した (3 ×)。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄)、濾過、濃縮した。粗材料をカラム (1 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 7 9 g (収率 3 4 %、 3 段階) の T R V - 1 3 6 6 をオレンジ色の固体として得た。¹ H N M R (C D C l ₃, 5 0 0 M H z) = 7 . 7 8 (d, J = 8 . 0 H z, 1 H), 7 . 5 2 - 7 . 4 5 (m, 2 H), 7 . 3 4 (d, J = 7 . 5 H z, 1 H), 6 . 8 5 (s, 1 H), 5 . 7 9 (s, 1 H), 5 . 2 6 (q, J = 6 . 5 H z, 1 H), 3 . 7 6 (b r s, 4 H), 2 . 5 5 (b r s, 1 H), 2 . 1 1 - 2 . 0 8 (m, 4 H).

30

【 0 0 8 9 】

40

TRV-1368



6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾ

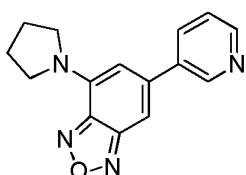
50

ール (0.7754 g、2.89 mmol) を THF に溶かし、-78 に冷やした。nBuLi (1.6 mL のシクロヘキサン中の 2.0 M 溶液) を滴下し、混合物を 30 分間攪拌した。この時点で、-78 で攪拌した溶液に DMF (0.25 mL、3.18 mmol) を一度に -78 で加えた。反応を 30 分間攪拌し、次に室温に温めた。次に、反応を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、0.4779 g の粗アルデヒドを得た。このアルデヒド (0.1352 g、0.622 mmol) を THF (2 mL) に溶かし、CF₃TMS (0.18 mL、1.24 mmol) で処理した。溶液を 0 に冷やし、次に TBAF (0.1 mL、0.1 mmol) を加えた。2 時間攪拌した後、混合物を再び 0 に冷やし、TBAF (2.2 mL、2.2 mmol) を加え、反応を一晩攪拌した。次に、混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、カラム (25% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0201 g (収率 11%) の TRV-1368 を赤色油として得た。¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) = 7.06 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.78 (br s, 4H), 2.74 (br s, 1H), 2.12 - 2.08 (m, 4H).

【0090】

TRV-1369

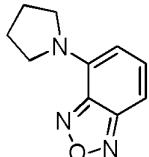
20



6-ブロモ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール (0.5785 g、2.16 mmol) およびピリジン-3-ボロン酸 (0.3442 g、2.8 mmol) をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンで 3 時間バージした。次に、2 M Na₂CO₃ (水溶液) (3.2 mL) および DME (4.8 mL) を加え、溶液を 15 分間脱気した。Pd (PPh₃)₄ (0.1248 g、0.108 mmol) を素早く加え、チューブを密封し、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機抽出物を水 (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。この粗材料をカラム (50% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.1902 g の混入材料および 0.2624 g の純粹材料を合わせた収率 79% の TRV-1369 をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) = 8.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.7, 4.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.82 (br s, 4H), 2.14 - 2.10 (m, 4H).

【0091】

TRV-1370

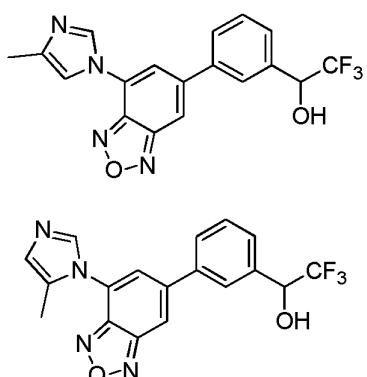


50

6 - プロモ - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール 1 (0 . 7754 g , 2 . 89 mmol) を T H F に溶かし、 - 78 に冷やした。 n B u L i (1 . 6 mL のシクロヘキサン中の 2 . 0 M 溶液) を滴下し、混合物を 30 分間攪拌した。この時点で、 2 . 9 mL の分注量を取り、飽和 N H 4 C l (水溶液) の氷冷溶液に滴下して加えた。室温に温めた後、混合物を E t O A c で抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。この粗材料をカラム (5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 0654 g (収率 46 %) の T R V - 1370 をオレンジ色の固体として得た。 ¹ H N M R (C D C l 3 , 500 M H z) = 7 . 22 (d d , J = 8 . 5 , 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 91 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 5 . 87 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 76 - 3 . 73 (m , 4 H) , 2 . 10 - 2 . 05 (m , 4 H) .

【 0092 】

TRV-1375



20

4 , 6 - ジプロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (1 . 0173 g , 3 . 66 mmol) 、 4 - メチルイミダゾール (0 . 3005 g , 3 . 66 mmol) 、 N M P (5 mL) および D I P E A (0 . 64 mL , 3 . 66 mmol) をチューブに密閉し、 150 に 3 日間熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H 2 O 、 1 N H C l (水溶液) 、飽和 N a H C O 3 (水溶液) 、 H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗材料を 35 % E t O A c / ヘキサンカラムによって精製して、 0 . 5295 g (収率 52 %) のアニリンを得た。アニリン (0 . 2988 g , 1 . 07 mmol) および 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2084 g , 1 . 39 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M N a 2 C O 3 (1 . 6 mL , 水溶液) を、 D M E (2 . 4 mL) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に P d (P P h 3) 4 (0 . 0618 g , 0 . 0535 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、 100 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を T H F (2 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 C F 3 T M S (0 . 24 mL , 1 . 61 mmol) を加え、次に T B A F (0 . 1 mL , T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 に冷やし、 T B A F (3 . 2 mL , 3 . 2 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (5 % M e O H / D C M) によって精製して、 0 . 0616 g (収率 15 % 、 3 段階) の T R V - 1375 を位置異性体の 1 : 1 混合物として得た。 ¹ H N M R (500 M H z , C D C l 3) = 8 . 353 (s , 1 H) , 8 . 350 (s , 1 H) .

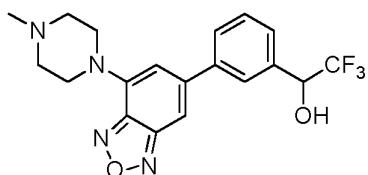
40

50

, 7.89 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.65 - 7.63 (m, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 5.20 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.07 (br s, 2H), 2.332 (s, 3H), 2.331 (s, 3H).

【0093】

TRV-1376



10

4, 6 -ジブロモベンゾ[c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 3 2 7 g、1 . 2 m m o l) 、 1 -メチルピペラジン (0 . 1 3 m L、1 . 2 m m o l) 、 N M P (2 m L) および D I P E A (0 . 2 1 m L、1 . 2 m m o l) をチューブに密閉し、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H₂O、1N H C l (水溶液) 、飽和 N a H C O₃ (水溶液) 、 H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a₂ S O₄) 、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 3 3 8 g、1 . 5 6 m m o l) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M N a₂ C O₃ (1 . 8 m L、水溶液) を、 D M E (2 . 7 m L) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に P d (P P h₃)₄ (0 . 0 6 9 3 g、0 . 0 6 m m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a₂ S O₄) 、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を T H F (2 . 5 m L) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 C F₃ T M S (0 . 3 5 m L、2 . 4 m m o l) を加え、次に T B A F (0 . 1 m L、T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 に冷やし、 T B A F (4 . 2 m L、4 . 2 m m o l) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a₂ S O₄) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (5 % M e O H / D C M) によって精製して、0 . 1 6 9 5 g (収率 3 6 % 、 4 段階) の T R V - 1 3 7 6 を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O) = 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 8 5 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 7 . 6 0 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 5 4 (s , 1 H) , 6 . 9 4 (d , J = 6 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (s , 1 H) , 5 . 3 1 - 5 . 2 8 (m , 1 H) , 3 . 6 4 (t , J = 5 . 0 H z , 4 H) , 2 . 5 5 (t , J = 5 . 0 H z , 4 H) , 2 . 2 5 (s , 3 H) .

【0094】

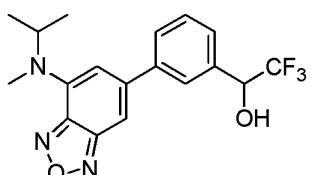
20

30

30

40

TRV-1377



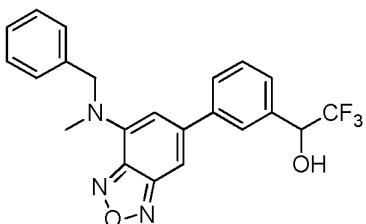
4, 6 -ジブロモベンゾ[c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 1 1 3 g、1 . 1 2 m m o l) 、 N - イソプロピルメチルアミン (0 . 1 2 m L、1 . 1 2 m m o l)

50

、(2 mL) および D I P E A (0.20 mL、1.12 mmol) をチューブに密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N H C l (水溶液)、飽和NaHCO₃ (水溶液)、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸 (0.2189 g、1.46 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3サイクル)。2M Na₂CO₃ (1.7 mL、水溶液) を、D M E (2.5 mL)とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd(PPh₃)₄ (0.0647 g、0.056 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。
 層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をT H F (2.5 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、C F₃T M S (0.33 mL、2.24 mmol) を加え、次にT B A F (0.1 mL、T H F 中の 1.0 M 溶液) を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、T B A F (4.0 mL、4.0 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (15% E t O A c /ヘキサン) によって精製して、0.1283 g (収率31%、4段階) のTRV-1377を得た。
¹H N M R (500 MHz, CDCl₃) = 7.74 (s, 1H), 7.68 (dt, J = 5.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.18 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.24 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (br s, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

【0095】

TRV-1378



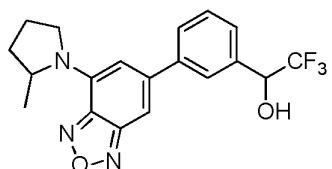
N - ベンジル - 6 - プロモ - N - メチルベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - アミンおよび3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0.2293 g、1.53 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3サイクル)。2M Na₂CO₃ (1.8 mL、水溶液) を、D M E (2.6 mL)とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd(PPh₃)₄ (0.0682 g、0.059 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をT H F (2.5 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、C F₃T M S (0.35 mL、2.36 mmol) を加え、次にT B A F (0.1 mL、T H F 中の 1.0 M 溶液) を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、T B A F (4.2 mL、4.2 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、

ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.2683 g (収率 55%、4段階) の TRV-1378 を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 (s, 1 H), 7.64 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.32 (m, 2 H), 7.29 - 7.26 (m, 3 H), 7.23 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.33 (s, 1 H), 5.16 (s, 2 H), 5.11 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.24 (s, 3 H), 2.68 (s, 1 H).

【0096】

TRV-1379

10



4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール (0.3414 g、1.23 mmol)、2-メチルピロリジン (0.13 mL、1.23 mmol)、NMP (2 mL)、およびDIPSEA (0.21 mL、1.23 mmol) をチューブに密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N HCl (水溶液)、飽和NaHCO₃ (水溶液)、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸 (0.2398 g、1.6 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3サイクル)。2M Na₂CO₃ (1.9 mL、水溶液) を、DMF (2.8 mL)とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd(PPh₃)₄ (0.0716 g、0.062 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を THF (2.5 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS (0.36 mL、2.46 mmol) を加え、次にTBAF (0.1 mL、THF中の1.0 M 溶液) を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF (4.3 mL、4.3 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.1319 g (収率 28%、4段階) の TRV-1379 を、2つのキラル中心に起因するジアステレオマーの 1:1:1:1 混合物を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.74 (s, 1 H), 7.67 (dt, J = 7.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.07 (s, 1 H), 6.12 (s, 1 H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.75 - 4.71 (m, 1 H), 3.87 - 3.83 (m, 1 H), 3.65 - 3.60 (m, 1 H), 2.71 (br s, 1 H), 2.24 - 2.08 (m, 3 H), 1.85 - 1.81 (m, 1 H), 1.29 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).

【0097】

20

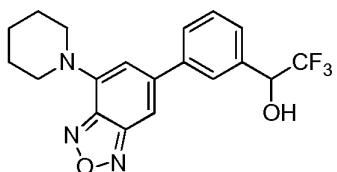
30

40

TRV-1380

N - ベンジル - 6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン 10
および 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 4 8 8 g 、 1 . 6 6 m m o l) をチューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M Na₂CO₃ (1 . 9 mL 、水溶液) を、 D M E (2 . 9 mL) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に Pd (P P h₃)₄ (0 . 0 7 4 g 、 0 . 0 6 4 m m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、 100 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を T H F (3 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 C F₃TMS (0 . 2 8 mL 、 1 . 9 2 m m o l) を加え、次に T B A F (0 . 1 mL 、 T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。 5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 に冷やし、 T B A F (3 . 9 mL 、 3 . 9 m m o l) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (15 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 0 6 5 5 g (収率 13 % 、 4 段階) の TRV-1380 を得た。¹H N M R (5 0 0 M H z , C D C 1 3) = 7 . 6 7 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d t , J = 7 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 2 (m , 4 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 6 . 3 7 (s , 1 H) , 5 . 5 1 (t , J = 5 . 0 H z , 1 H) , 5 . 1 4 (q , J = 6 . 5 H z , 1 H) , 4 . 6 0 (d , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 2 (b r s , 1 H) . 20

【 0 0 9 8 】

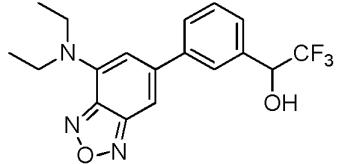
TRV-1381

4 , 6 - ジプロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 0 9 5 g 、 1 . 1 1 m m o l) 、ピペリジン (0 . 1 1 mL 、 1 . 1 1 m m o l) 、 N M P (2 mL) および D I P E A (0 . 1 9 mL 、 1 . 1 1 m m o l) をチューブに密閉し、 100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H₂O 、 1 N H C l (水溶液) 、飽和 Na H C O₃ (水溶液) 、 H₂O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 1 5 9 g 、 1 . 4 4 m m o l) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M Na₂CO₃ (1 . 7 mL 、水溶液) を、 D M E (2 . 5 mL) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に Pd (P P h₃)₄ (0 . 0 6 4 7 g 、 0 . 0 5 6 m m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、 100 に一晩熱 30

した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をTHF(2.5mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS(0.33mL, 2.22mmol)を加え、次にTBAF(0.1mL, THF中の1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF(3.9mL, 3.9mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.3097g(収率74%、4段階)のTRV-1381を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.73(s, 1H), 7.67-7.66(m, 1H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.30(s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.14(q, J=6.5Hz, 1H), 3.65(t, J=5.5Hz, 4H), 2.70(br s, 1H), 1.84-1.77(m, 4H), 1.74-1.69(m, 2H).

【0099】

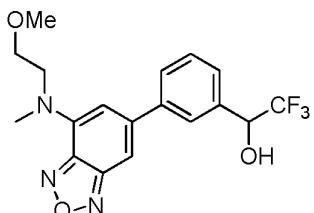
TRV-1382



4,6-ジプロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール(0.3340g、1.2mmol)、ジエタノールアミン(0.13mL、1.2mmol)、NMP(2mL)、およびDIPEA(0.21mL、1.2mmol)をチューブに密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N HCl(水溶液)、飽和NaHCO₃(水溶液)、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2338g、1.56mmol)を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3サイクル)。2M Na₂CO₃(1.8mL、水溶液)を、DME(2.7mL)とともに加えた。溶液を10分間脱氣し、次にPd(PPh₃)₄(0.0693g、0.06mmol)を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をTHF(2.5mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS(0.35mL, 2.4mmol)を加え、次にTBAF(0.1mL, THF中の1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF(4.2mL, 4.2mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.2184g(収率50%、4段階)のTRV-1382を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.73(s, 1H), 7.65(dt, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.11(d, J=0.5Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 5.13(q, J=6.5Hz, 1H), 3.81(q, J=7.0Hz, 4H), 2.76(br s, 1H), 1.31(t, J=7.0Hz, 6H).

).

【0100】

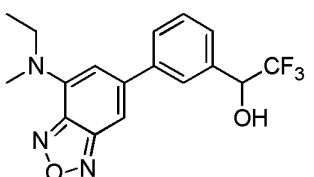
TRV-1383

10

4, 6 -ジブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 3 2 2 g 、 1 . 2 m m o l) 、 (2 -メトキシエチル) メチルアミン (0 . 1 3 m L 、 1 . 2 m m o l) 、 N M P (2 m L) 、 および D I P E A (0 . 2 1 m L 、 1 . 2 m m o l) をチューブに密閉し、 1 0 0 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H ₂ O 、 1 N H C 1 (水溶液) 、飽和 Na H C O ₃ (水溶液) 、 H ₂ O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび 3 -ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 3 3 8 g 、 1 . 5 6 m m o l) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M N a ₂ C O ₃ (1 . 8 m L 、水溶液) を、 D M E (2 . 7 m L) とともに加えた。溶液を 1 0 分間脱気し、次に P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 6 9 3 g 、 0 . 0 6 m m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、 1 0 0 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H ₂ O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を T H F (2 . 5 m L) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 C F ₃ T M S (0 . 3 5 m L 、 2 . 4 m m o l) を加え、次に T B A F (0 . 1 m L 、 T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。 5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 に冷やし、 T B A F (4 . 2 m L 、 4 . 2 m m o l) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H ₂ O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (2 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 2 5 1 4 g (収率 5 5 % 、 4 段階) の T R V - 1 3 8 3 を得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C 1 3) = 7 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 6 8 (d t , J = 7 . 0 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 1 7 (d , J = 1 . 0 H z , 1 H) , 6 . 2 8 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (q , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 8 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 6 8 (t , J = 5 . 5 H z , 2 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) , 3 . 2 8 (s , 3 H) , 2 . 7 8 (b r s , 1 H) .

【0101】

30

TRV-1384

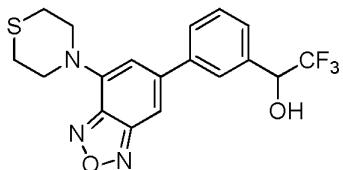
40

4, 6 -ジブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 3 2 7 g 、 1 . 2 m m o l) 、 N -メチルエタンアミン (0 . 1 0 m L 、 1 . 2 m m o l) 、 (2 m L) 、 および D I P E A (0 . 2 1 m L 、 1 . 2 m m o l) をチューブに密閉し、 1 50

00 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N HCl（水溶液）、飽和NaHCO₃（水溶液）、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸（0.2338g、1.56mmol）を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした（3サイクル）。2M Na₂CO₃（1.8mL、水溶液）を、DME（2.7mL）とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd（PPh₃）₄（0.0693g、0.06mmol）を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をTHF（2.5mL）に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS（0.35mL、2.4mmol）を加え、次にTBAF（0.1mL、THF中の1.0M溶液）を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF（4.2mL、4.2mmol）を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー（20%EtOAc/ヘキサン）によって精製して、0.2528g（収率60%、4段階）のTRV-1384を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.0Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H), 1.25 (t, J = 7.0Hz, 3H).

【0102】

TRV-1385



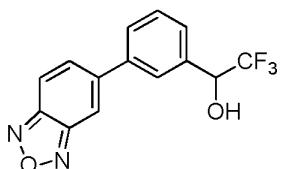
4,6-ジプロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール（0.3373g、1.2mmol）、チオモルホリン（0.12mL、1.2mmol）、NMP（2mL）、およびDIPEA（0.21mL、1.2mmol）をチューブに密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N HCl（水溶液）、飽和NaHCO₃（水溶液）、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸（0.2338g、1.56mmol）を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした（3サイクル）。2M Na₂CO₃（1.8mL、水溶液）を、DME（2.7mL）とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd（PPh₃）₄（0.0693g、0.06mmol）を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をTHF（2.5mL）に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS（0.35mL、2.4mmol）を加え、次にTBAF（0.1mL、THF中の1.0M溶液）を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF（4.2mL、4.2mmol）を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O（3×）、ブラインで洗浄し、次に乾燥（Na₂SO₄）、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー（20%EtOAc/ヘキサン）によって精製して、0.2528g（収率60%、4段階）のTRV-1385を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) = 7.74 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.0, 2.0Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.15 (d, J = 1.0Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.13 (q, J = 7.0Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.78 (br s, 1H), 1.25 (t, J = 7.0Hz, 3H).

. 2 mL、4.2 mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.1863g(収率39%、4段階)のTRV-1385を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.73(s, 1H), 7.65(dt, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 7.57-7.52(m, 2H), 7.34(d, J=0.5Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.14(q, J=6.5Hz, 1H), 4.06(m, 4H), 2.86(m, 4H), 2.76(br s, 1H).

【0103】

10

TRV-1386



4,6-ジプロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール(8.9g、32.0mmol)および3-ホルミルベンゼンボロン酸(5.037g、33.6mmol)を、フラスコに詰めた。フラスコを排気し、アルゴンでバージした(3サイクル)。2M Na₂CO₃(48mL、水溶液)を、DME(72mL)とともに加えた。溶液を15分間脱気し、次にPd(PPh₃)₄(1.85g、1.6mmol)を一度に加えた。フラスコを100℃に4時間加熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、所望の生成物、未反応出発物質、不適当な位置異性体、およびビス結合生成物の混合物である黄色固体を13.3g得た。粗材料を、クロマトグラフィー(0.5、1.0、1.5、2.0%EtOAc/ヘキサン勾配溶出)によって精製して、1.9412g(収率20%)の3-(7-プロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドを得た。次に、この材料(1.7903g、5.91mmol)をTHF(12mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS(1.75mL、11.8mmol)を加え、次にTBAF(0.6mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF(22mL、22mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。この粗材料をTHF(15mL)に溶かし、0℃に冷やした。NaH(0.2836g、7.09mmol)を小分けにして加え、反応を10分間、0℃で攪拌した後、室温に温め、さらに30分間攪拌した。次に、溶液を再び冷やし、TBSCL(1.336g、8.77mmol)を加えた。反応をアルゴン下で一晩攪拌した。0℃に冷やし、飽和NH₄C₁(水溶液)でクエンチし、次にEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー(5%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1.2744g(収率44%、3段階)の対応するシリルエーテルを茶色固体として得た。この材料(0.2732g、0.56mmol)をTHF(5mL)に溶かし、-78℃に冷やした。nBuLi(0.31mL、シクロヘキサン中の2.0M溶液、0.62mmol)を滴下し、溶液を30分間攪拌した後、飽和NH₄C₁(水溶液)でクエンチし、室温に温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブライ

20

30

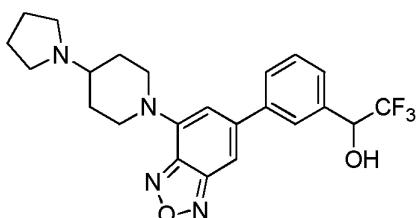
40

50

ンで洗浄し、次に乾燥(Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。この粗材料をTHF(10mL)に溶かし、0℃に冷やした。TBAF(1.2mL、THF中の1.0M溶液)を加え、反応を室温に一晩温めた。反応をブラインでクエンチした。次に、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H_2O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィーによって精製した。

【0104】

TRV-1387



4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール(0.3832g、1.38mmol)、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン(0.2127g、1.38mmol)、NMP(2mL)、DIPSEA(0.24mL、1.38mmol)をチューブに密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H_2O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび3-ホルミルベンゼンボロン酸(0.2698g、1.8mmol)を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3サイクル)。2M Na_2CO_3 (2.1mL、水溶液)を、DME(3.1mL)とともに加えた。溶液を10分間脱気し、次にPd(PPh_3)₄(0.0797g、0.069mmol)を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100℃に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H_2O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。

次に、この粗材料をTHF(2.8mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 CF_3TMS (0.41mL、2.76mmol)を加え、次にTBAF(0.1mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF(4.8mL、4.8mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、 H_2O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)によって精製して、0.1349g(収率22%、4段階)のTRV-1387を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.73(s, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 5.08(q, J = 6.5Hz, 1H), 4.34-4.28(m, 2H), 3.05-3.00(m, 2H), 2.65(br s, 4H), 2.30-2.27(m, 1H), 2.06-2.03(m, 2H), 1.84(br s, 4H), 1.77-1.66(m, 3H); ¹H NMR(DMSO, 500MHz) = 7.91(s, 1H), 7.83(d, J = 10Hz, 1H), 7.59(d, J = 10Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 6.97(d, J = 5Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 5.31-5.26(m, 1H), 4.20(d, J = 10Hz, 2H), 3.16(t, J = 10Hz, 2H), 2.50

10

20

30

30

40

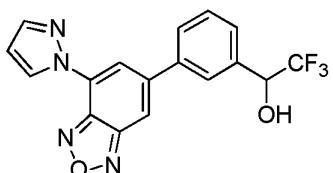
40

50

2 (s , 4 H) , 2 . 2 6 - 2 . 2 2 (m , 1 H) , 2 . 0 0 (d , J = 1 0 H z , 2 H) , 1 . 6 7 (s , 4 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 6 (m , 2 H) .

【 0 1 0 5 】

TRV-1388



10

T H F 中の 4 , 6 - ジプロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 1 0 6 g、1 . 1 2 m m o l) およびピラゾール (0 . 0 8 3 7 g、1 . 2 3 m m o l) の溶液に、- 7 8 で、N a H M D S (1 . 2 m L、T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を滴下して加えた。溶液を 3 0 分間攪拌し、次に室温に温めた。次に、溶液を 5 分間脱気した後、5 0 に一晚熱した。室温に冷やして、反応を飽和 N H 4 C l (水溶液) でクエンチし、E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (0 . 2 1 8 9 g、1 . 4 6 m m o l) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 2 M

N a 2 C O 3 (1 . 7 m L、水溶液) を、D M E (2 . 5 m L) とともに加えた。溶液を 1 0 分間脱気し、次に P d (P P h 3) 4 (0 . 0 6 4 7 g、0 . 0 5 6 m m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、1 0 0 に一晚熱した。室温に冷やした後、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を T H F (2 . 5 m L) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、 C F 3 T M S (0 . 3 3 m L、2 . 2 4 m m o l) を加え、次に T B A F (0 . 1 m L、T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 に冷やし、T B A F (3 . 9 m L、3 . 9 m m o l) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (2 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、0 . 0 3 4 2 g (収率 8 . 5 % 、4 段階) の T R V - 1 3 8 8 を得た。

¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C 1 3) = 8 . 9 1 (d , J = 2 . 5 H z , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 8 4 - 7 . 8 3 (m , 3 H) , 7 . 7 6 (d t , J = 7 . 5 , 1 . 5 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 6 . 6 2 - 6 . 6 1 (m , 1 H) , 5 . 1 5 - 5 . 1 2 (m , 1 H) , 3 . 4 0 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) .

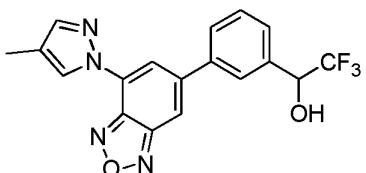
【 0 1 0 6 】

20

30

40

TRV-1389



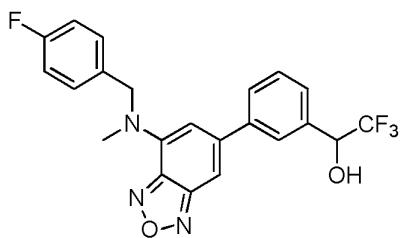
T H F 中の 4 , 6 - ジプロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (0 . 3 4

50

5.7 g、1.24 mmol) および 4-メチルピラゾール (0.11 mL、1.37 mmol) の溶液に、-78°C で、NaHMDS (1.3 mL、THF 中の 1.0 M 溶液) を滴下して加えた。溶液を 30 分間攪拌し、次に室温に温めた。次に、溶液を 5 分間脱気した後、50°C に一晩熱した。室温に冷やして、反応を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗アニリンおよび 3-ホルミルベンゼンボロン酸 (0.2413 g、1.61 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル)。2 M Na₂CO₃ (1.9 mL、水溶液) を、DME (2.8 mL) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に Pd(PPh₃)₄ (0.0716 g、0.062 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100°C に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料を THF (2.5 mL) に溶かし、冰浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS (0.37 mL、2.48 mmol) を加え、次に TBAF (0.1 mL、THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。5 分後、冰浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0°C に冷やし、TBAF (4.3 mL、4.3 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0365 g (収率 7.9%、4段階) の TRV-1389 を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.68 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 2 H), 5.16 - 5.14 (m, 1 H), 3.06 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H).

【0107】

TRV-1390



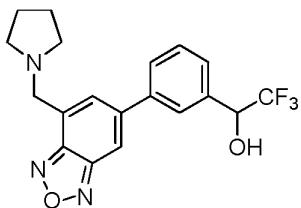
4,6-ジプロモベンゾ[c] [1,2,5]オキサジアゾール (0.3688 g、1.33 mmol)、4-フルオロ-N-メチルベンジルアミン (0.18 mL、1.39 mmol)、(3 mL)、および DIPEA (0.26 mL、1.5 mmol) をチューブに密閉し、100°C に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1N HCl (水溶液)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c] [1,2,5]オキサジアゾール-4-アミンを得た。粗アニリンおよび 3-ホルミルベンゼンボロン酸 (0.2593 g、1.73 mmol) を、チューブに密閉した。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 サイクル)。2 M Na₂CO₃ (2.0 mL、水溶液) を、DME (3.0 mL) とともに加えた。溶液を 10 分間脱気し、次に Pd(PPh₃)₄ (0.0768 g、0.066 mmol) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100°C に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0365 g (収率 7.9%、4段階) の TRV-1390 を得た。

m o l) を一度に加えた。チューブを再び密閉し、100 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびE t O A cで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この粗材料をT H F (4.0 mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、C F₃T M S (0.39 mL, 2.66 mmol)を加え、次にT B A F (0.1 mL, T H F中の1.0 M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0に冷やし、T B A F (4.7 mL, 4.7 mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびE t O A cで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー(15% E t O A c / ヘキサン)によって精製して、0.2675 g (収率47%、4段階)のT R V - 1390を得た。¹H N M R (500 MHz, C D C 13) = 7.70 (s, 1H), 7.64 (d t, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 3H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.12 - 5.10 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.71 (s, 1H).

【0108】

TRV-1391

20



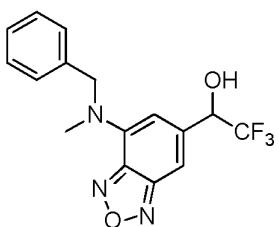
4,6-ジプロモベンゾ[c] [1,2,5]オキサジアゾール (8.9 g, 32.0 mmol) および 3 - ホルミルベンゼンボロン酸 (5.037 g, 33.6 mmol) を、フラスコに詰めた。フラスコを排気し、アルゴンでバージした(3サイクル)。2 M Na₂CO₃ (4.8 mL、水溶液) を、D M E (7.2 mL) とともに加えた。溶液を15分間脱気し、次にP d (P P h₃)₄ (1.85 g, 1.6 mmol) を一度に加えた。フラスコを100に4時間加熱した。室温に冷やした後、混合物を水およびE t O A cで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、所望の生成物、未反応出発物質、不適当な位置異性体、およびビス結合生成物の混合物である黄色固体を13.3 g 得た。粗材料をクロマトグラフィー(0.5、1.0、1.5、2.0% E t O A c / ヘキサン勾配溶出)によって精製して、1.9412 g (収率20%) の3-(7-プロモベンゾ[c] [1,2,5]オキサジアゾール-5-イル)ベンズアルデヒドを得た。次に、この材料 (1.7903 g, 5.91 mmol) をT H F (1.2 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、C F₃T M S (1.75 mL, 11.8 mmol) を加え、次にT B A F (0.6 mL, T H F中の1.0 M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0に冷やし、T B A F (2.2 mL, 2.2 mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびE t O A cで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。この粗材料をT H F (1.5 mL)に溶かし、0に冷やした。N a H (0.2836 g, 7.09 mmol)を小分けにして加え、反応を10分間、0で攪拌した後、室温に温め、さらに30分間攪拌した。次に、溶液を再び冷やし、T B S C 1 (1.336 g, 8.87 mmol)を加えた。反応をアルゴン下で一晩攪拌した。0に冷やし、飽和N H₄C 1 40

50

(水溶液)でクエンチし、次に EtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (5% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、1.2744 g (収率44%、3段階) の茶色固体を得た。この固体 (0.2647 g、0.543 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、-78℃に冷やした。nBuLi (0.30 mL、シクロヘキサン中の2.0 M 溶液、0.60 mmol) を滴下し、溶液を30分間攪拌した後、DMF (0.050 mL、0.652 mmol) を加えた。混合物をゆっくりと室温に温めた。次に、溶液を再び0℃に冷やし、飽和NH₄Cl (水溶液) でクエンチした。この混合物を EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルデヒドを得た。
 アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0913 g (収率39%)を得た。次に、このアルデヒドを DCM (1 mL) に溶かし、ピロリジン (0.026 mL、0.313 mmol) を加えた。次に、この混合物に、NaHB(OAc)₃ (0.0886 g、0.418 mmol) を激しく攪拌しながら加え、反応を一晩攪拌した。反応を飽和NaHCO₃ (水溶液) でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、この材料を THF (2 mL) に再び溶かし、0℃に冷やした。TBAF (0.42 mL、THF中の1.0 M 溶液) を加え、混合物をアルゴン下で一晩攪拌した。反応をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (5% MeOH / DCM) によって精製して、0.0181 g (収率23%) の TRV-1391を得た。
¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.84 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 - 7.70 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 5.15 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.69 (s, 4H), 1.86 - 1.84 (m, 4H).

【0109】

TRV-1392



N - ベンジル - 6 - プロモ - N - メチルベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0.3720 g、1.17 mmol) を THF (6 mL) にアルゴン下で溶かし、-78℃に冷やした。nBuLi (0.65 mL、シクロヘキサン中の2.0 M 溶液) を滴下して、深赤色の溶液を形成した。この混合物を30分間、-78℃で攪拌し、次に DMF (0.11 mL、1.4 mmol) を素早く加えた。混合物をゆっくりと室温に温めた。次に、それを再び0℃に冷やし、飽和NH₄Cl (水溶液) でクエンチした。この混合物を EtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルデヒドを得た。アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.1737 g (収率56%) のアルデヒド4を得た。次に、この材料 (0.1737 g、0.546 mmol) を THF (2.0 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS (0.16 mL、1.09 mmol) を加え、次に TBAF (0.06 mL、THF中の1.0 M 溶液) を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF (2.0 mL、2.0 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。

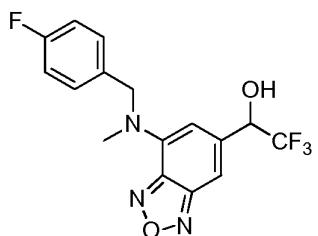
温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.1094g(収率60%)のTRV-1392を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 6.26 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.05 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79 (br s, 1H).

【0110】

TRV-1397

10



6-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(0.3753g、1.12mmol)をTHF(6mL)に溶かし、-78℃に冷やした。nBuLi(0.62mL、シクロヘキサン中の2.0M溶液、1.23mmol)を滴下し、溶液を30分間攪拌した後、DMF(0.10mL、1.34mmol)を加えた。混合物をアルゴン下で-78℃にて攪拌した。3時間後、飽和NH₄Cl(水溶液)を加え、次に混合物を室温に温めた。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルデヒドを得た。アルデヒドをフラッシュクロマトグラフィー(10%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.1846g(収率58%)を得た。次に、この材料(0.1846g、0.647mmol)をTHF(3mL)に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS(0.19mL、1.3mmol)を加え、次にTBAF(0.06mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。5分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに2時間攪拌した。次に、溶液を再び0℃に冷やし、TBAF(2.3mL、2.26mmol)を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。この材料をクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.0794g(収率34%)TRV-1397を赤色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.26 (s, 1H), 7.24 - 7.22 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H).

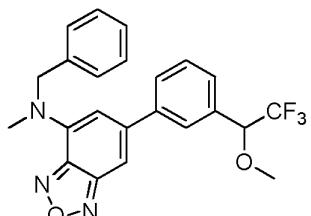
【0111】

20

30

40

TRV-1398

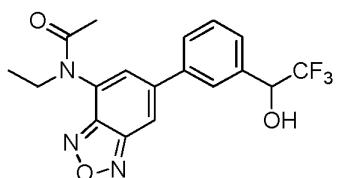


50

TRV-1378 (83 mg、0.2 mmol) を THF (2 mL) に溶かし、0 ℃にて THF (1 mL) 中で攪拌しながら NaH (50 mg) の懸濁液に滴下して加えた。添加が完了した時点で冷浴を取り除き、室温水浴に換える。5分後、反応を冷やして0 ℃に戻し、MeI (100 μL、0.8 mmol) を加えた。冷浴を留置して、反応を一晩室温にした。標準的なワークアップおよびフラッシュクロマトグラフィー (9 : 1 Hex / EtOAc) に従って、生成物をオレンジ色の固体として単離した (54 mg、収率 63 %)。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.61 (q, J = 7 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.29 (s, 3H).

【0112】

TRV-1399



20

4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール (0.9837 g、3.53 mmol)、エチルアミン (0.29 mL、3.53 mmol)、NMP (5 mL)、および DIPEA (0.61 mL、3.53 mmol) をチューブに密閉し、60 ℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を、H₂O、1 N HCl (水溶液)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、クロマトグラフィー (3% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.3952 g (収率 46%)を得た。この材料 (0.1298 g、0.54 mmol) を Ac₂O (5 mL) に溶かし、140 ℃に48時間熱した。室温に冷やした後、材料を濃縮して、収率 98% で 4 を得た。この材料 (0.1499 g、0.52 mmol) を、3-ホルミルベンゼンボロン酸 (0.1013 g、0.676 mmol) とともにチューブに加え、チューブをアルゴンでバージおよび排気した (3回)。Na₂CO₃ (1.6 mL、3.12 mmol、2 M 水溶液) および DME (2.3 mL) を加え、溶液を 10 分間脱気した。そして最後に、Pd(PPh₃)₄ (0.030 g、0.026 mmol) を加え、チューブを密封し、100 ℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を EtOAc および水で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した (3×)。合わせた有機層を、H₂O (4×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルデヒド 6 を得た。次に、このアルデヒドを THF (3 mL) に溶かし、氷浴で冷やした。この溶液に、CF₃TMS (0.08 mL、0.52 mmol) を加え、次に TBAF (0.05 mL、THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。5 分後、氷浴を取り除き、混合物をさらに 2 時間攪拌した。次に、溶液を再び 0 ℃に冷やし、TBAF (1.3 mL、1.3 mmol) を加え、混合物を室温に一晩温めた。混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、次に水層を逆抽出した。次に、合わせた有機抽出物を H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、次に乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。この材料をクロマトグラフィー (40% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0327 g (収率 17%、3段階にわたる) の TRV-1399 を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.68 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 5.19 - 5.14 (m, 1H), 3.97 (q, J = 10 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H).

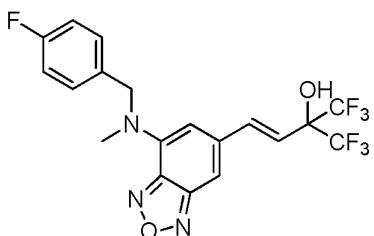
40

50

(d , J = 5 Hz , 1 H) , 2.02 (br s , 3 H) , 1.21 (t , J = 10 Hz , 3 H) .

【0113】

TRV-1400



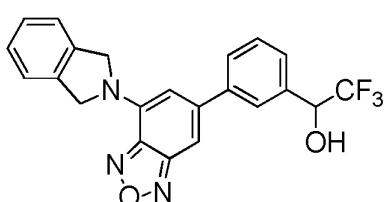
10

CsF (0.0052 g、0.034 mmol) を、THF (3 mL) 中の TRV-1402 (0.1162 g、0.34 mmol) および CF₃TMS (0.10 mL、0.68 mmol) の混合物に室温で加えた。この溶液を、出発物質の 100% 転化が得られるまで攪拌し、次に TBAF (1.2 mL、THF 中の 1.0 M 溶液) を加え、これをさらに 16 時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、EtOAc および水で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機層を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を 10% EtOAc / ヘキサンカラムによって精製し、次に 5% EtOAc / ヘキサンカラムで再び精製して、0.020 g (収率 13%) の TRV-1400 をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.24 - 7.21 (m, 2 H), 7.17 (d, J = 15 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 2 H), 6.23 (d, J = 15 Hz, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 3.30 (br s, 1 H), 3.17 (s, 3 H).

【0114】

TRV-1401

30



4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (372 mg、1.6 mmol) 溶液に、イソインドリン (238 mg、2 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL、2.9 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 度で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 : 1 HeX / EtOAc) 精製して、208 mg (収率 41%) の 6 - ブロモ - 4 - (イソインドリン - 2 - イル) ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾールを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 7.38 (m, 4 H), 7.26 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 5.14 (s, 4 H). DME (4 mL) / Na₂CO₃ (0.9 mL) 中の前述の材料 (200 mg、0.6 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (134 mg、0.9 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (35 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、

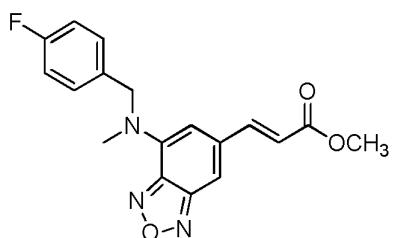
40

50

一晩 115 に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する ($3 \times 20 \text{ mL}$) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (2 g) に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 DCM / Hex) によって精製して、190 mg (収率 92 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.18 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.25 (s, 4H).

DCM (5 mL) 中の前述の材料 (190 mg, 0.55 mmol) およびルバート試薬 (150 mg, 1.1 mmol) の攪拌溶液に、0 で TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (DCM) のプラグに通し、次にフラッシュカラムクロマトグラフィー (2 : 1 DCM / Hex) によって精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.84 (s, 1H), 7.77 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.31 (s, 4H), 5.2 (m, 1H), 2.68 (s, 1H). 10
【0115】 20

TRV-1402



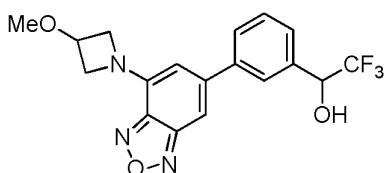
30

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (1.5615 g, 4.65 mmol) を THF (45 mL) に溶かし、-78 に冷やした。nBuLi (2.6 mL, シクロヘキサン中の 2.0 M 溶液) を滴下し、溶液を 30 分間、-78 で攪拌した。DMF (0.54 mL, 7.0 mmol) を加え、反応を -78 で 3 時間攪拌した。次に、この反応を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチし、ゆっくりと室温に温めた。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を、H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルデヒドを得た。この材料を 10% EtOAc / ヘキサンカラムによって精製して、0.7248 g (収率 55%) のアルデヒドを得た。THF (5 mL) 中のこのアルデヒド (0.5615 g, 1.97 mmol) を、0 で、THF (20 mL) 中の NaH (0.104 g, 2.6 mmol) およびトリメチルホスホノ酢酸 (0.31 mL, 2.17 mmol) の攪拌懸濁液に加えた。添加完了後、混合物を室温に温めながら一晩攪拌した。0 に再び冷やした後、反応を飽和 NH₄Cl (水溶液) でクエンチした。次に、この混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を H₂O (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を、20% EtOAc / ヘキサンによって精製して、0.5945 g (収率 88%) の TRV-1402 をトランス異性体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 7.00 (m, 2H), 6.46 40

50

(d , J = 15 Hz , 1 H) , 6.25 (s , 1 H) , 5.10 (s , 2 H) , 3.83 (s , 3 H) , 3.15 (s , 3 H) .
[0116]

TRV-1403



10

4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - プロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (353 mg, 1.5 mmol) 溶液に、3 - ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (180 mg, 1.65 mmol) およびトリエチルアミン (635 μL, 4.5 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 °C で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) 精製して、264 mg (収率 65%) の 1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 7.23 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.20 (d, J = 6 Hz, 1H). NMP (12 mL) 中の 1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (480 mg, 2 mmol) の 0 °C の攪拌溶液に、MeI (1.4 g, 10 mmol) を加え、続いて NaH (200 mg, 8.5 mmol) を加えた。冷浴に設置して、反応を室温にした。16 時間後、反応を水で注意深くクエンチし、飽和 NH₄Cl で処理し、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機物を、HCl (2 M) で洗浄、続いてブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。材料を乾燥吸引クロマトグラフィー (1 : 1 DCM / Hex) 精製して、46 mg (収率 71%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 7.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.92 (s, br, 1H), 4.44 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (s, 3H). DME (7 mL) / Na₂CO₃ (2.1 mL) 中の TKW-I-92 (406 mg, 1.43 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (322 mg, 2.1 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (80 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 °C に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を乾燥吸引濾過 (DCM) によって精製して、411 mg の材料を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.11 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.93 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.88 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.08 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 10 Hz / 5 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (dd, J = 10 Hz / 4 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H). DCM (13 mL) 中の TKW-I-93 (411 mg, 1.33 mmol) およびルバート試薬 (378 mg, 2.7 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で TBAF (0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を飽和 NH₄Cl で処理し、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。有機相を乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) 精製して、334 mg (収率 78%) の 1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オールを得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 7.22 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.92 (s, br, 1H), 4.44 (m, 3H), 4.16 (m, 2H), 3.37 (s, 3H).

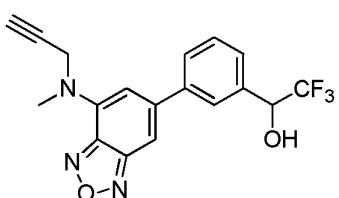
⁴C 1、ブラインで洗浄し、次に Mg SO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) 精製して、477 mg (収率 94%)を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.72 (s, プロード, 1H), 7.65 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.18 (dm, J = 10 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H).

【0117】

TRV-1404

10



4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (355 mg, 1.52 mmol) 溶液に、N - メチルプロ

20

パルギルアミン (92 mg, 1.67 mmol) およびトリエチルアミン (635 μL, 4.5 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。SM の揮発性のため、粗材料は 50 % のみ転化した。混合物をさらに精製することなく使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 8.03 (s, 1H, SM), 7.55 (s, 1H, SM), 7.41 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.27 (s, 1H). DME (3 mL) /

30

Na₂CO₃ (1.0 mL) 中の TKW-I-81 (180 mg, 0.7 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (152 mg, 1.0 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (40 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (9 : 1 Hex / EtOAc) 精製して、58 mg の材料を得た。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.12 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.99 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.96 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.28 (s, 1H). DCM (10 mL) 中の TKW-I-87 (277 mg, 0.94 mmol) およびルパート試薬 (400 mg, 2.8 mmol) の攪拌溶液に、0 で TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。

40

有機相を飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中 50 ~ 80 % DCM) によって精製した。

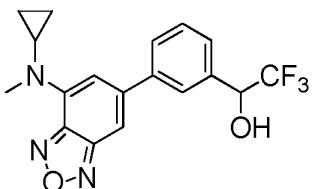
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) = 7.76 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.68 (d, J = 2 Hz,

50

2 H), 3.30 (s, 3 H), 2.69 (d, J = 4 Hz, 1 H),
2.29 (t, J = 2 Hz, 1 H).

【0118】

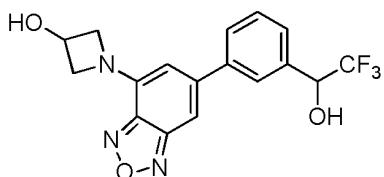
TRV-1405



10

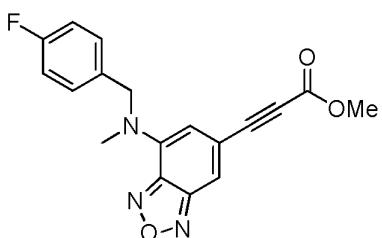
4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - プロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (388 mg, 1.66 mmol) の溶液に、シクロプロピルアミン (104 mg, 1.83 mmol) およびトリエチルアミン (694 μL, 4.9 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 °C で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) によって精製して、264 mg (収率 65%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.32 (m, 1 H), 6.60 (m, 1 H), 5.46 (s, 幅広い, 1 H), 2.65 (m, 1 H), 0.94 (m, 2 H), 0.74 (m, 2 H). DME (3 mL) / Na₂CO₃ (1.0 mL) 中の TKW-I-88 (214 mg, 0.8 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (240 mg, 1.6 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (40 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 °C に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (3 g) に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (9 : 1 Hex / EtOAc) によって精製して、100 mg (収率 42%) の材料を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.13 (s, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 7.69 (t, J = 7 Hz, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 6.83 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 2.77 (m, 1 H), 1.01 (m, 2 H), 0.76 (m, 2 H). DCM (10 mL) 中の TKW-I-91 (277 mg, 0.94 mmol) およびルパート試薬 (400 mg, 2.8 mmol) の攪拌溶液に、0 °C で TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中 10 ~ 15% EtOAc) によって精製して、100 mg (収率 80%) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.77 (s, 1 H), 7.68 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.28 (m, 1 H), 6.82 (d, J = 1 Hz, 1 H), 5.13 (m, 1 H), 3.54 (s, 3 H), 2.67 (m, 2 H), 0.96 (m, 2 H), 0.75 (m, 2 H).

【0119】

TRV-1406

D M E (6 m L) / N a₂ C O₃ (1 . 5 m L) 中の 1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (2 6 0 m g , 0 . 9 m m o l) の溶液に、 3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (2 2 5 m g , 0 . 9 m m o l) および P d (P (P h)₃)₄ (4 5 m g) を加えた。次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでバージし、 一晩 1 1 5 に熱した。反応を、 1 M N a O H (4 0 m L) で希釈し、 E t O A c で抽出する (3 × 2 0 m L) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、 M g S O₄ で乾燥、 真空下で濃縮して、 2 7 7 m g を得た。粗材料は T L C で単一スポットであり、 さらに精製することなく使用した。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) = 1 0 . 1 2 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) , 7 . 9 8 (d m , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 9 3 (d m , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 7 0 (t , J = 7 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (s , 1 H) , 6 . 1 1 (s , 1 H) , 4 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 6 3 (m , 2 H) , 4 . 1 9 (2 H) , 2 . 2 8 (m , 1 H) . D C M (1 0 m L) 中のアルデヒド (2 7 7 m g , 0 . 9 4 m m o l) およびルパート試薬 (4 0 0 m g , 2 . 8 m m o l) の攪拌溶液に、 0 で T B A F (0 . 1 m L , 1 M T H F , 0 . 1 m m o l) を加えた。低温で 3 0 分後、 冷浴を取り除き、 反応を室温にした。3 時間後、 過剰の T B A F を加え、 反応を D C M で希釈した。有機相を飽和 N H₄ C l 、 ブラインで洗浄し、 次に M g S O₄ で乾燥、 真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (H e x 中 4 0 % E t O A c) によって精製して、 1 4 7 m g (収率 4 2 %) の T R V - 1 4 0 6 を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d t , J = 7 H z , 2 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 2 3 (s , 1 H) , 6 . 1 2 (s , 1 H) , 5 . 1 6 (q , J = 6 H z , 1 H) , 4 . 9 6 (m , 1 H) , 4 . 6 5 (d d , J = 1 0 H z / 6 H z , 2 H) , 4 . 2 0 (d d , J = 1 0 H z / 6 H z , 2 H) , 2 . 7 1 (s , プロード , 1 H) , 2 . 2 2 (s , プロード , 1 H) .

【 0 1 2 0 】

TRV-1408

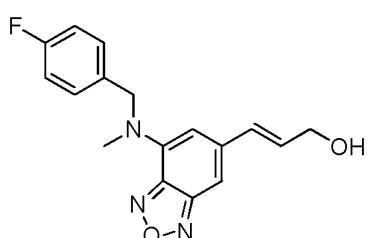
6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 2 9 5 9 g , 0 . 8 8 m m o l) を T H F (5 m L) に溶かし、 - 7 8 に冷やした。 n B u L i (0 . 5 1 m L , 1 . 0 1 m m o l 、 シクロヘキサン中の 2 . 0 M 溶液) を滴下して加え、 溶液を 2 0 分間、 - 7 8 で攪拌した。

I₂ (1.3 mL、THF中の1.0M溶液)を加え、溶液をゆっくりと0に一晩温めた。反応を飽和NH₄Cl(水溶液)でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を3%EtOAc/ヘキサンカラムによって精製して、0.1381g(収率41%、89%粗タンパク質)のヨウ化アリール8を得た。ヨウ化アリール(0.1332g、0.348mmol)およびプロピオル酸メチル(0.12mL、1.39mmol)をチューブに加えた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。Pd(PPh₃)₂C₁₂(0.0122g、0.0174mmol)、CuI(0.0066g、0.0348mmol)、およびK₂CO₃(0.0962g、0.696mmol)を加えた。チューブを密閉し、65に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を10%EtOAc/ヘキサンカラムによって精製して、0.0154g(収率13%)のTRV-1408を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.42(s, 1H), 7.21-7.18(m, 2H), 7.03-7.00(m, 2H), 6.17(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.13(s, 3H).

【0121】

TRV-1409

20



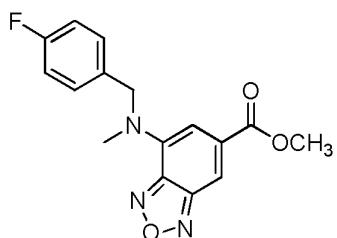
DCM(10mL)中のTRV-1402(0.5283g、1.55mmol)の攪拌溶液に、-78でDIBAL(3.6mL、ヘキサン中の1.0M溶液)を滴下して加えた。添加が完了した時点で反応を-40に温め、出発物質が完全に消費されるまでアルゴン下で攪拌した。ロッシェル塩の飽和溶液でクエンチし、30分間攪拌した。この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗油を50%EtOAc/ヘキサンカラムによって精製して、0.3740g(収率77%)のTRV-1409をオレンジ色の油として得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.23-7.21(m, 2H), 7.03(s, 1H), 7.02-6.98(m, 2H), 6.64(d, J = 15Hz, 1H), 6.44(dt, J = 15, 5Hz, 1H), 6.26(s, 1H), 5.06(s, 2H), 4.38(dd, J = 5Hz, 2H), 3.11(s, 3H).

【0122】

30

40

TRV-1410

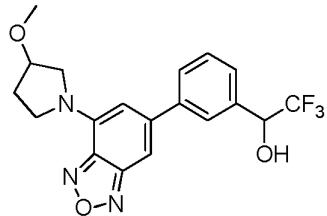


10

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 1 4 4 4 g 、 0 . 4 3 m m o l) を T H F (5 mL) に溶かし、 - 7 8 ° C に冷やした。 n B u L i (0 . 2 3 mL 、 0 . 4 5 m m o l 、 シクロヘキサン中の 2 . 0 M 溶液) を滴下し、 混合物を 3 0 分間攪拌した。 次に、 クロロギ酸メチル (0 . 0 5 0 mL 、 0 . 6 5 m m o l) を加え、 反応をゆっくりと室温に温めた。 0 ° C に再び冷やした後、 反応を飽和 N H₄ C l (水溶液) でクエンチした。 次に、 この混合物を E t O A c で抽出した。 合わせた有機層を H₂ O (3 × 10 mL) で洗浄し、 乾燥 (N a₂ S O₄) 、 濾過、 濃縮した。 粗材料を 1 5 % E t O A c / ヘキサンによって精製して、 0 . 0 2 3 4 g (収率 1 7 %) の T R V - 1 4 1 0 を得た。 ¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C 1 3) = 7 . 8 8 (d , J = 5 H z , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 6 . 7 5 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) .

【 0 1 2 3 】

TRV-1411



30

4 d r a m バイアルの N M P (3 mL) 中の 6 - プロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (3 9 6 m g 、 1 . 7 m m o l) の溶液に、 3 - ヒドロキシピロリジン塩酸塩 (2 3 0 m g 、 1 . 8 3 m m o l) およびトリエチルアミン (7 1 0 μ L 、 5 . 1 m m o l) を加えた。 キャップをしっかりと締め、 反応を 8 5 ° C で一晩熱した。 反応を、 E t O A c (6 0 mL) で希釈し、 1 M H C l (3 × 2 0 mL) 、 およびブライン (1 × 2 0 mL) で洗浄することによってワークアップした。 有機相を M g S O₄ で乾燥、 濾過し、 真空下で濃縮した。 粗アニリンをさらに精製することなく使用した。 N M P (1 0 mL) 中のアニリン (4 8 0 m g 、 1 . 7 m m o l) の 0 ° C の攪拌溶液に、 M e I (1 . 0 6 mL 、 1 7 m m o l) を加え、 続いて N a H (2 0 0 m g 、 8 . 5 m m o l) を加えた。 冷浴に設置して、 反応を室温にした。 1 6 時間後、 反応を水で注意深くクエンチした、 飽和 N H₄ C l で処理し、 E t O A c に抽出した (3 × 2 0 mL) 。 合わせた有機物を、 H C l (2 M) で洗浄、 続いてブラインで洗浄し、 次に M g S O₄ で乾燥、 真空下で濃縮した。 得られた材料をさらに精製することなく使用した。 D M E (8 mL) / N a₂ C O₃ (2 . 5 mL) 中の前述のエーテル (1 . 7 m m o l) 溶液に、 3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (3 8 2 m g 、 2 . 6 m m o l) および P d (P h)₄ (8 0 m g) を加えた。 次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでバージし、 一晩 1 1 5 ° C に熱した。 反応を、 1 M N a O H (4 0 mL) で希釈し、 E t O A c

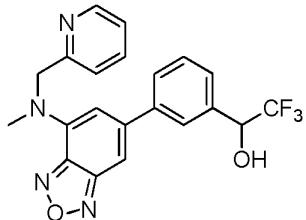
40

50

で抽出する（ $3 \times 20\text{ mL}$ ）ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、 MgSO_4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（4 : 1 Hex / EtOAc）によって精製して、415mgの材料を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) = 10.11 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.64 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.17 (m, 2H). DCM (10 mL) 中のアルデヒド (415 mg, 1.33 mmol) およびルパート試薬 (365 μL 、2.6 mmol) の攪拌溶液に、0 で TBAF (0.2 mL、1M THF、0.2 mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中10~30%EtOAc)精製して、240mg(収率48%)のTRV-1411、2つのキラル中心に起因するジアステレオマーの1:1:1:1混合物を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-D₆) = 7.90 (s, 1H), 7.82 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.93 (d, J = 6 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.87 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.15 (m, 2H).

【0124】

TRV-1412



4 dramバイアルのNMP (3 mL) 中の6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール (355 mg, 1.52 mmol) の溶液に、N-メチル-N-(2-ピリジニルメチル)アミン (204 mg, 1.67 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL 、2.9 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を85 で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1M HCl ($3 \times 20\text{ mL}$) およびブライン ($1 \times 20\text{ mL}$) で洗浄することによってワークアップした。有機相をMgSO₄で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (4 : 1 Hex / EtOAc) 精製して、293mg(収率60%)のアニリンを得た。DME (5 mL) / Na₂CO₃ (1.4 mL) 中のこのアニリン (293 mg, 0.91 mmol) の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸 (202 mg, 1.4 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (50 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩115 に熱した。反応を、1M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAcで抽出する ($3 \times 20\text{ mL}$) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をSiO₂ (3 g) に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (4 : 1 Hex / EtOAc) によって精製して280mgのアルデヒドを得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) = 10.01 (s, 1H), 8.60 (dm, J = 4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 7 Hz / 2 Hz, 1H), 7.87 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.28 (m, 2H).

10

20

30

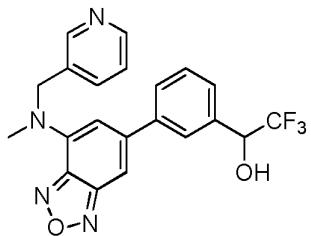
40

50

, 7.20 (m, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.37 (s, 3H). DCM (10 mL) 中のアルデヒド (280 mg、0.81 mmol) およびルパート試薬 (230 mg、1.63 mmol) の攪拌溶液に、0でTBAF (0.1 mL、1M THF、0.1 mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex中10% EtOAc) によって精製して、120 mg (収率35%) のTRV-1412を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) = 8.51 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 8 Hz / 2 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 5.27 (m, 3H), 3.36 (s, 3H).

【0125】

TRV-1413



20

4 dramバイアルのNMP (3 mL) 中の6-ブロモ-4-クロロベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール (360 mg、1.54 mmol) の溶液に、N-メチル-N-(3-ピリジニルメチル)アミン (207 mg、1.69 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL、2.9 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を85で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相をMgSO₄で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中5% EtOAc) によって精製して、247 mg (収率50%) のアニリンを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) = 8.50 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 5 Hz / 1 Hz, 1H), 7.64 (dm, J = 8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8 Hz / 5 Hz, 1H), 6.35 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.21 (s, 3H). DME (4 mL) / Na₂CO₃ (1.1 mL) 中のアニリン (247 mg、0.77 mmol) の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸 (173 mg、1.2 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (40 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩115に熱した。反応を、1M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAcで抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄で乾燥、真空下で濃縮して、312 mg の粗アルデヒドを得た。DCM (8 mL) 中のアルデヒド (0.77 mmol) およびルパート試薬 (400 mg、2.8 mmol) の攪拌溶液に、0でTBAF (0.1 mL、1M THF、0.1 mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中2% MeOH) によっ

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

40

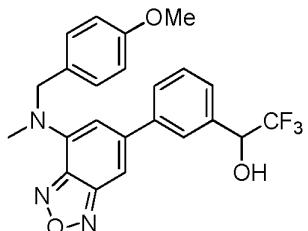
40

40

て精製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (m, 2H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.14 (m, 3H), 4.24 (s, ブロード, 1H), 3.19 (s, 3H).

【0126】

TRV-1414



10

4 dram バイアルのNMP (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (357 mg, 1.5 mmol) の溶液に、4 - メトキシベンジルアミン (230 mg, 1.65 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL, 2.9 mmol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 度で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗アニリンをさらに精製することなく使用した。NMP (5 mL) 中のアニリン (220 mg, 0.6 mmol) の 0 度の攪拌溶液に、NaH (151 mg, 6.3 mmol) を加えた。気体の発生が鎮まった後、MeI (446 mg, 3.1 mmol) を滴下した。冷浴に設置して、反応を室温にした。16 時間後、反応を水で注意深くクエンチし、飽和 NH₄Cl で処理し、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。得られたアニリンをさらに精製することなく使用した。DME (4 mL) / Na₂CO₃ (1.0 mL) 中のアニリン (0.6 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (142 mg, 0.9 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (45 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 度に熱した。反応を、1M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮して、220 mg の粗材料を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 10.1 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.4 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H). DCM (6 mL) 中のアルデヒド (220 mg, 0.59 mmol) およびルバート試薬 (168 mg, 1.2 mmol) の攪拌溶液に、0 度 TBAF (0.1 mL, 1M THF, 0.1 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (He 中 20% EtOAc) によって精製した。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, J = 7 Hz, 1 Hz), 7.5 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.3 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.2 (s, 3H).

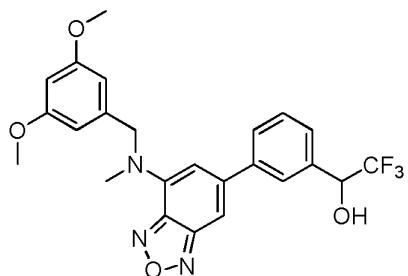
30

40

50

【0127】

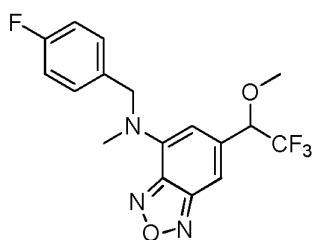
TRV-1415



10

4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - プロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (345 mg, 1.5 mmol) の溶液に、3, 5 - ジメトキシベンジルアミン (272 mg, 1.6 mmol) およびトリエチルアミン (600 μL, 4.3 mmol) を加えた。キャップをしっかり締め、反応を 85 で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO₄ で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をさらに精製することなく使用した。NMP (5 mL) 中のアニリン (1.5 mmol) の 0 の攪拌溶液に、NaH (211 mg, 8.8 mmol) を加えた。気体の発生が鎮まった後、MeI (570 mg, 4 mmol) を滴下した。冷浴に設置して、反応を室温にした。16 時間後、反応を水で注意深くクエンチし、飽和 NH₄Cl で処理し、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィーをして (Hex 中 10% EtOAc)、163 mg の材料を得た。DME (4 mL) / Na₂CO₃ (0.7 mL) 中のアニリン (165 mg, 0.44 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (98 mg, 0.9 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (40 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮して、277 mg を得た。粗材料をさらに精製することなく使用した。DCM (4 mL) 中のアルデヒド (277 mg, 0.4 mmol) およびルバート試薬 (125 mg, 0.8 mmol) の攪拌溶液に、0 で TBAF (0.1 mL, 1 M THF, 0.1 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (3 g) に融合して、フラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中 10 ~ 20% EtOAc) によって精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.7 (s, 1H), 7.6 (dt, 7 Hz, 1 Hz, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.3 (m, 2H), 5.1 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.3 (s, 3H), 2.7 (s, プロード, 1H).

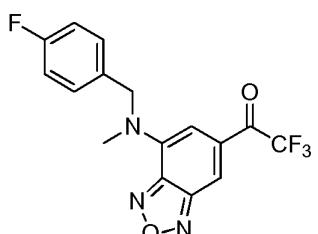
【0128】

TRV-1416

10

TRV-1397 (0.0768 g, 0.22 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、0℃に冷やした。NaH (0.0132 g, 0.33 mmol) を加え、懸濁剤を30分間攪拌した。次に、ヨードメタン (0.03 mL, 0.44 mmol) を加え、反応を室温に温めながら一晩攪拌した。次に、混合物を再び0℃に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、粗材料を 10% EtOAc / ヘキサンカラムによって精製して、0.0259 g (収率 32%) の TRV-1416 をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.52 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.20 (s, 3H).

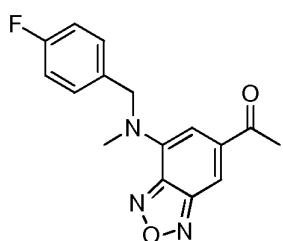
【0129】

TRV-1417

30

DCM (1 mL) 中の塩化オキサリル (0.032 mL, 0.37 mmol) の溶液に、-78℃で、DCM (1.1 mL) 中の DMSO (0.024 mL, 0.34 mmol) の溶液を加えた。溶液を5分間攪拌し、次に DCM (1.0 mL) 中の TRV-1397 (0.1097 g, 0.31 mmol) の溶液を加え、混合物をさらに15分攪拌した。TEA (0.22 mL, 1.55 mmol) を一度に加え、反応を10分間、-78℃で攪拌し、次に室温に温めた。次に、混合物を水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層を逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗トリフルオロケトンを得た。次に、この材料をフラッシュクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0356 g (収率 32%) の TRV-1417 をオレンジ色の油を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (m, 2H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.23 (s, 3H).

【0130】

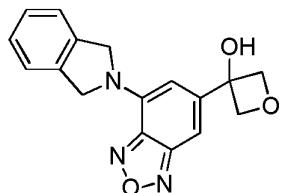
TRV-1418

10

TRV-1421 (0.3511 g, 1.17 mmol) を DCM (50 mL) に溶かし、デス・マーチン試薬 (1.4845 g, 3.5 mmol) を加えた。反応を 40 分間攪拌し、次に飽和 NaHCO₃ (水溶液) および過剰の Na₂S₂O₃ でクエンチした。混合物を固体がすべて溶けるまで攪拌し、次に DCM で数回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料を 10 % EtOAc / ヘキサンカラムによって精製して、0.2322 g (収率 66%) の TRV-1418 をオレンジ色の固体として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.74 (m, 1H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 7.02 - 6.97 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).

【0131】

20

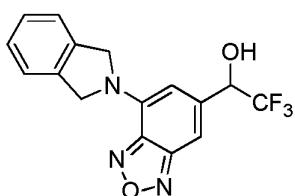
TRV-1419

30

THF (5 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - (イソインドリン - 2 - イル) ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (158 mg, 0.3 mmol) の攪拌溶液に、-78 で n-BuLi (0.25 mL, 2 M) を加えた。低温で 30 分間攪拌した後、オキサテナノン (oxatetraanone) (72 mg, 1 mmol) を THF (4 mL) に溶かした。冷浴を取り除き、反応を室温にし、TLC でモニターした。反応を希 HCl でワーカップし、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。有機相を MgSO₄ で乾燥、真空中で濃縮した。粗材料を SiO₂ (3 g) に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH で改変した DCM) によって精製して 40 mg の材料を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-D₆) = 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 6.6 (s, 1H), 6.5 (s, 6.5 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 4.8 (m, 4H).

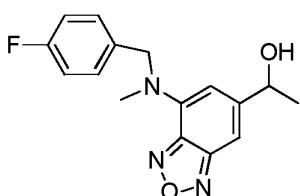
40

【0132】

TRV-1420

T H F (3 m L) 中の 6 - ブロモ - 4 - (イソインドリン - 2 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (9 8 m g 、 0 . 3 m m o l) の攪拌溶液に、 - 7 8 で n - B u L i (0 . 1 5 m L 、 2 M) を加えた。低温で 3 0 分間攪拌した後、乾燥 D M F (0 . 5 m L) を加え、反応をさらなる時間攪拌した後、それを M e O H でクエンチし、続いて H C l (4 M) でクエンチした。反応を室温にし、水で希釈し、 D C M に抽出した (3 × 2 0 m L) 。有機相を M g S O 4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を S i O 2 (3 g) に融合し、フラッショカラムクロマトグラフィー (1 : 1 D C M / H e x) によって精製して 7 1 m g の材料を得た。 D C M (3 m L) 中のアルデヒド (7 1 m g 、 0 . 2 6 m m o l) およびルパート試薬 (7 4 m g 、 0 . 5 2 m m o l) の攪拌溶液に、 0 で T B A F (0 . 1 m L 、 1 M T H F 、 0 . 1 m m o l) を加えた。低温で 3 0 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の T B A F を加え、反応を D C M で希釈した。有機相を、飽和 N H 4 C l 、ブラインで洗浄し、次に M g S O 4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッショカラムクロマトグラフィー (D C M) によって精製した。
1 H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - D 6) = 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 3 7 (m , 2 H) , 7 . 2 7 (s , 1 H) , 7 . 1 1 (d , J = 5 H z , 1 H) , 6 . 3 2 (s , 1 H) , 5 . 2 9 (m , 1 H) , 5 . 0 9 (s , 4 H) .

【 0 1 3 3 】

TRV-1421

6 - ブロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 8 5 1 4 g 、 2 . 5 3 m m o l) を T H F (2 5 m L) に溶かし、 - 7 8 に冷やした。 n B u L i (1 . 3 m L 、 シクロヘキサン中の 2 . 0 M 溶液) を - 7 8 で滴下し、次に反応を 1 5 ~ 2 0 分間攪拌した。次に、アセトアルデヒド (0 . 2 1 m L 、 3 . 8 m m o l) を加え、反応をゆっくりと室温に温めた。溶液を再び 0 に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。次に、粗材料を 4 0 % E t O A c / ヘキサンカラムによって精製して、 0 . 5 3 4 0 g (収率 7 0 %) の T R V - 1 4 2 1 をオレンジ色の油として得た。
1 H N M R (5 0 0 M H z , C D C l 3) = 7 . 2 4 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 0 2 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 6 . 1 6 (s , 1 H) , 5 . 0 6 (s , 2 H) , 4 . 8 7 (q , J = 5 H z , 1 H) , 3 . 1 1 (s , 3 H) , 1 . 9 0 (s , 1 H) , 1 . 5 1 (d , J = 5 H z , 3 H) .

10

20

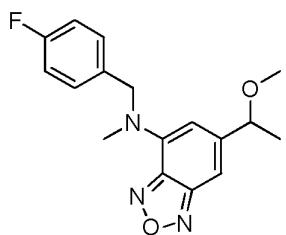
30

40

50

【0134】

TRV-1422



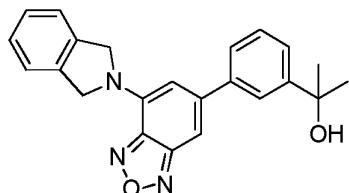
10

TRV-1421 (0.1381 g, 0.458 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、0℃に冷やした。NaH (0.0275 g, 0.687 mmol) を加え、懸濁液を30分間攪拌した。次に、ヨードメタン (0.06 mL, 0.916 mmol) を加え、反応を室温に温めた。溶液を再び0℃に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。混合物をEtOAcで抽出した。合われた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、粗材料を10%EtOAc/ヘキサンカラムによって精製して、0.1243 g (収率86%) のTRV-1422を黄色油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.25 - 7.23 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.07 (d, J = 15 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.44 (d, J = 5 Hz, 3H).

20

【0135】

TRV-1423



30

DME (10 mL) / Na₂CO₃ (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - (イソインドリン - 2 - イル) ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (647 mg, 2.0 mmol) の溶液に、3 - アセチル - フェニルボロン酸 (500 mg, 0.9 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (90 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115℃に熱した。反応を、1M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を DCM に溶かし、短い SiO₂ プラグに通して溶出して、456 mg のさらなる反応に適した材料を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.3 (m, 1H), 8.0 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.6 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.4 (m, 4H), 7.2 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 5.1 (s, 4H), 2.7 (s, 3H). THF (4 mL) に溶かしたケトン (222 mg, 0.6 mmol) の攪拌溶液に、0℃で MeMgBr (0.9 mL, 0.9 mmol) を加えた。低温で 30 分後、反応を RT にワークアップし、希 HCl でクエンチし、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。有機相を MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラン

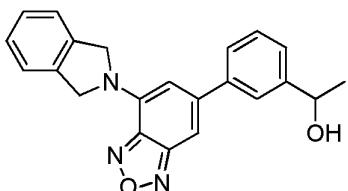
40

50

ツシュカラムクロマトグラフィー(D C M)によって精製した。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 8 (m , 1 H) , 7 . 5 (m , 2 H) , 7 . 4 - 7 . 3 (m , 5 H) , 7 . 2 (s , 1 H) , 5 . 1 (s , 4 H) , 1 . 0 (s , 1 H) , 1 . 6 (s , 6 H) .

【 0 1 3 6 】

TRV-1424



10

D M E (1 0 m L) / N a₂ C O₃ (3 m L) 中の 6 - ブロモ - 4 - (イソインドリン - 2 - イル) ベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (6 4 7 m g 、 2 . 0 m m o l) の溶液に、 3 - アセチル - フェニルボロン酸 (5 0 0 m g 、 0 . 9 m m o l) および P d (P (P h)₃)₄ (9 0 m g) を加えた。次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでバージし、 一晩 1 1 5 に熱した。反応を、 1 M N a O H (4 0 m L) で希釈し、 E t O A c で抽出する (3 × 2 0 m L) ことによってワークアップした。有機相

20

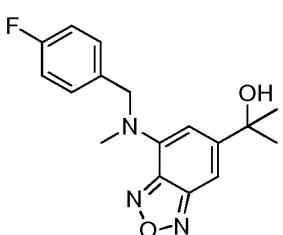
をブラインで洗浄、 M g S O₄ で乾燥、 真空下で濃縮した。粗材料を D C M に溶かし、 短い S i O₂ プラグに通して溶出して、 4 5 6 m g のさらなる反応に適した材料を得た。

¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) = 8 . 3 (m , 1 H) , 8 . 0 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 8 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 6 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 4 (m , 4 H) , 7 . 2 (s , 1 H) , 6 . 2 (s , 1 H) , 5 . 1 (s , 4 H) , 2 . 7 (s , 3 H) . M e O H / T H F に溶かしたケトン (2 3 0 m g 、 0 . 6 5 m m o l) の攪拌溶液に、 0 で、 N a B H₄ (8 0 m g 、 2 m m o l) を加えた。初期発熱反応が鎮まった時点で、 冷浴を取り除き、 反応を室温にした。反応を室温で 1 時間攪拌し、 次に水に注ぎ、 3 0 分後、 反応を酸性化し、 E t O A c に抽出した (3 × 2 0 m L) 。有機相を M g S O₄ で乾燥、 真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(D C M)によって精製した。¹ H N M R (3 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 7 (s , 1 H) , 7 . 6 (d t , J = 1 0 H z , 1 H z) , 7 . 5 - 7 . 3 (m , 6 H) , 7 . 1 (s , 1 H) , 6 . 2 (s , 1 H) , 5 . 2 (s , 4 H) , 5 . 0 (m , 1 H) , 1 . 9 (m , 1 h) , 1 . 5 (d , J = 6 H z , 3 H) .

30

【 0 1 3 7 】

TRV-1425



40

T R V - 1 4 1 8 (0 . 1 1 9 5 g 、 0 . 3 9 9 m m o l) を T H F (5 m L) に溶かし、 0 に冷やした。M e M g B r (0 . 5 2 m L 、 B u₂ O 中の 1 . 0 M 溶液) を滴下し、 反応を T L C に基づいて完了するまで攪拌した。溶液を再び 0 に冷やし、 飽和塩化

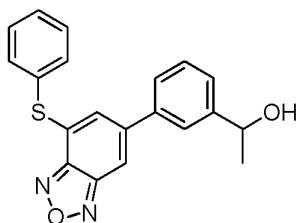
50

アンモニウムでクエンチした。混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。次に、粗材料を 2 つの連続した 30% EtOAc / ヘキサンカラムによって精製して、0.0626 g (収率 50%) の TRV-1425 をオレンジ色の油として約 90% 粗タンパク質を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.23 - 7.20 (m, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 7.02 - 6.95 (m, 2 H), 6.33 (s, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 1.59 (s, 6 H).

【0138】

TRV-1426

10



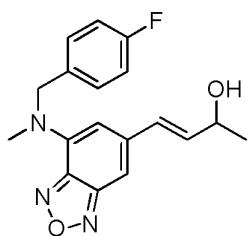
4 dram バイアルの NMP (3 mL) 中の 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (347 mg, 1.49 mmol) の溶液に、ベンゼンチオール (104 mg, 1.83 mmol) およびトリエチルアミン (400 μL , 2.8 mol) を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を 85 度で一晩熱した。反応を、EtOAc (60 mL) で希釈し、1 M HCl (3 × 20 mL)、およびブライン (1 × 20 mL) で洗浄することによってワークアップした。有機相を MgSO_4 で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) 精製して、264 mg (収率 65%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.8 (m, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.5 (m, 3 H), 6.7 (m, 1 H). DME (6 mL) / Na_2CO_3 (1.5 mL) 中のチオエーテル (220 mg, 0.7 mmol) の溶液に、3 - アセチル - フェニルボロン酸 (185 mg, 1.1 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (75 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩 115 度に熱した。反応を、1 M NaOH (40 mL) で希釈し、EtOAc で抽出する (3 × 20 mL) ことによってワークアップした。有機相をブラインで洗浄、 MgSO_4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を DCM で SiO_2 ブラグに押し通すことによって精製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 8.0 (s, 1 H), 7.9 (m, 1 H), 7.7 (s, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.5 (m, 1 H), 7.5 (m, 3 H), 7.1 (m, 1 H), 2.6 (s, 3 H). MeOH / THF に溶かしたケトンの攪拌溶液に、0 度で、 NaBH_4 (80 mg, 2 mmol) を加えた。初期発熱反応が鎮まった時点で、冷浴を取り除き、反応を室温にした。反応を室温で 1 時間攪拌し、次に水に注ぎ、30 分後、反応を酸性化し、EtOAc に抽出した (3 × 20 mL)。有機相を MgSO_4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM) によって精製した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.7 (d, J = 1 Hz, 1 H), 7.6 (m, 2 H), 7.5 - 7.3 (m, 7 H), 7.1 (d, J = 1 Hz, 1 H), 4.9 (m, 1 H), 1.8 (d, J = 3 Hz, 1 H), 1.5 (d, J = 6 Hz, 3 H).

【0139】

20

30

40

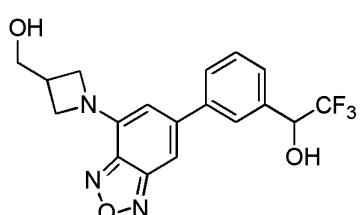
TRV-1427

10

TRV-1409 (0.2077 g, 0.663 mmol) を DCM (37 mL) に溶かし、次に DMP (0.8436 g, 1.99 mmol) を一度に加えた。反応を3時間攪拌し、次に飽和 NaHCO_3 (水溶液) および過剰の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ でクエンチした。この混合物を固体がすべて溶けるまで攪拌し、次に DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮して、粗アルデヒドを得た。フラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0556 g (収率 27%) のアルデヒド 4 を得た。このアルデヒド (0.0532 g, 0.171 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、0 に冷やした。MeMgBr (0.19 mL, Et₂O 中の 1.0 M 溶液) を滴下し、反応を TLC に基づいて完了するまで攪拌した。次に、反応を NH_4Cl でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮した。次に、粗材料をフラッシュクロマトグラフィー 20 によって精製して、0.0262 g (収率 47%) の TRV-1427 をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.03 - 6.99 (m, 3H), 6.59 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 15, 5 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 1.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 1.40 (d, J = 10 Hz, 3H).

【0140】

20

TRV-1428

30

密封したバイアル中で、4,6-ジプロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール (2.2 g, 8 mmol) を、(888 mg, 8.8 mmol)、Et₃N (3.3 mL, 2.4 mmol)、および NMP (13 mL) と混ぜ合わせた。混合物を 85 で 2 日間に加熱した。この時点では反応を 1 M NaOH (150 mL) で希釈し、不溶性材料を濾過によって取り除いた。所望の化合物を水層に (濃) HCl を加えることによって沈殿させ、真空濾過によって単離して、1-(6-プロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-カルボン酸 (1.7 g) を得て、それをさらに精製することなく使用した。酸 (1.5 g, 5 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、0 に冷やした。これに BH₃-THF (10 mL, 10 mmol) を加えた。反応を一晩室温にした。翌日、反応を AcOH でクエンチし、EtOAc に抽出した。洗浄液がリトマス紙で青にとどまるまで有機層を 1 M NaOH で洗浄し、次に真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (3 : 2 Hex : E 40

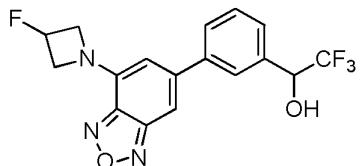
40

50

t O A c) によって精製して、800 mg の (1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール(収率56%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H). DME (7 mL)/Na₂CO₃ (2.1 mL) 中の前述のアルコール (400 mg、1.4 mmol) の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸 (315 mg、2.1 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (50 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩115℃に熱した。反応を、1M NaOH (150 mL) に注ぐことによってワークアップし、結果として得られた固体を真空濾過によって単離した。粗材料をSiO₂ (Hex中50%EtOAc) に通して押し出すことによって精製して、350 mg の材料を得て、それをそのまま使用した。DCM (13 mL) 中のアルデヒド (400 mg、1.4 mmol) およびルパート試薬 (483 mg、3.3 mmol) の攪拌溶液に、0℃でTBAF (0.1 mL, 1M THF, 0.2 mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。一晩攪拌した後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex中30%EtOAc) によって精製して、150 mg (収率34%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.72-7.66 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.15 (dd, 2H), 3.93 (d, J = 5 Hz, 2H), 3.06 (1H), 2.82 (s, ブロード), 1.63 (s, ブロード).

【0141】

TRV-1429



1-(6-プロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール (574 mg、2.1 mmol) をDCM (25 mL) に溶かし、-78℃に冷やし、DAST (421 uL, 3.2 mmol) を滴下し、冷浴を取り除いた。室温で2時間後、反応を0℃に冷やし、MeOHでクエンチした。次に、反応混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。合わせた抽出物を乾燥 (MgSO₄) し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex中50%DCM) によって精製して、生成物を黄色固体 (160 mg、収率27%)とした。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.27 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.51 (dm, ²J_{HF} = 57 Hz, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.42 (dm, ³J_{HF} = 23 Hz, 2H). DME (7 mL)/Na₂CO₃ (1.8 mL) 中のアニリン (330 mg、1.2 mmol) の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸 (270 mg、1.9 mmol) およびPd(PPh₃)₄ (50 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩115℃に熱した。反応を、1M NaOH (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂ (Hex中20%EtOAc) に通して押し出すことによって精製して、さらに精製することなく使用した。DCM (13 mL) 中のアルデヒド (約1.0 mmol) およびルバ

ート試薬 (348 mg、2.0 mmol) の搅拌溶液に、0でTBAF (0.1 mL、1 M THF、0.2 mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。一晩搅拌した後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex中25%EtOAc) によって精製して、300 mg (収率80%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.72 (s, 1H), 7.66 (dm, J = 10 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.53 (dm, ²J_{HF} = 56 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.42 (ddm, J = 10.23 Hz / 10 Hz, 2H), 2.73 (s, 1H).

【0142】

TRV-1430

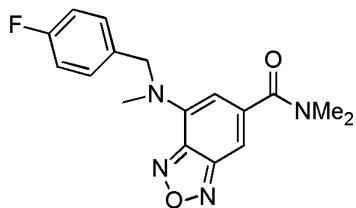


20

TRV-1402 (0.1992 g、0.58 mmol) をTHF (10 mL) に溶かし、-78に冷やした。MeLi (0.80 mL、Et₂O中の1.6 M 溶液) を滴下し、反応を室温に一晩温めた。次に、混合物を再び0に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アルコールを得た。次に、この材料をクロマトグラフィー (30%EtOAc/ヘキサン) によって精製して、0.0843 g (収率43%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.23 - 7.21 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 2H), 6.61 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 1.45 (s, 6H).

【0143】

TRV-1431



40

6-プロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン (0.2771 g、0.82 mmol) をTHF (10 mL) に溶かし、-78に冷やした。nBuLi (0.43 mL、シクロヘキサン中の2.0 M 溶液) を滴下し、混合物を30分間搅拌した後、N,N-ジメチルカルバミルクロリド (0.10 mL、1.1 mmol) を滴下して加えた。次に、混合物を室温に一晩温めた。次に、混合物を再び0に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機抽出物を、水、ブラインで洗浄し、乾燥

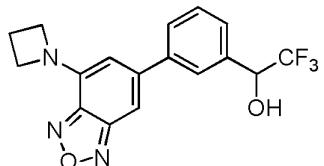
50

(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アミドを得た。この材料を50%EtOAc/ヘキサンカラムで最終精製して、16.6mg(収率6.2%)をオレンジ色の油として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.23 - 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

【0144】

TRV-1432

10



密封したバイアル中で4,6-ジブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(834mg、3mmol)を、アゼチジン塩酸塩(309mg、3.3mmol)、Et₃N(1.25mL、9mmol)、およびNMP(6mL)と混ぜ合わせた。混合物を85℃で2日間熱した。粗材料を反応混合物を水(150mL)に注ぐことによって沈殿させた。粗材料をSiO₂(Hex中10%EtOAc)に通して押し出すことによって精製して、オレンジ色の固体(540mg)を得た。NMRにより、出発物質および4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾールの2:1混合物であることが示された。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.05 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.33 (m, 4H), 2.53 (m, 2H). DME(7mL)/Na₂CO₃(2.0mL)中の4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(322mg、1.27mmol)の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(286mg、1.9mmol)およびPd(PPh₃)₄(50mg)を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩115℃に熱した。反応を、1M NaOH(150mL)に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂(DCM)に通して押し出すことによって精製して、280mgの材料を得て、それをそのまま使用した。DCM(13mL)中のアルデヒド(411mg、1.33mmol)およびルパート試薬(378mg、2.7mmol)の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM)によって精製して、477mg(収率94%)を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.72 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.12 (q, J = 7 Hz, 4H), 2.74 (s, br, 1H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2H).

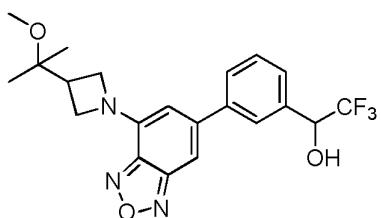
【0145】

20

30

40

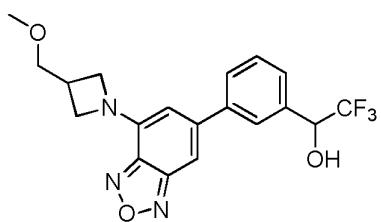
TRV-1433



1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (- 6 0 0 m g , 2 m m o l) を M e O H (1 0 0 m L) に溶かし、 H₂S O₄ (2 滴) を加えた。還流凝縮器を取り付け、反応を穏やかに 2 4 時間還流した。この時点で反応を E t O A c (2 0 0 m L) で希釈し、水で抽出した (3 × 1 0 0 m L) 。粗材料を S i O₂ に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M) によって精製して、定量的収率 (2 . 0 8 m m o l) を本質的に得た。エステル (6 5 0 m g , 2 . 0 8 m m o l) を T H F (2 0 m L) に溶かし、 0 に冷やした。これに M e M g B r (6 m L , 6 m m o l) を加えた。低温で 3 0 分後、反応を室温に至らせ、続いて T L C をした。反応が完了したと思われた時点で、混合物を冷やして 0 に戻し、注意深く N H₄ C l 水溶液でクエンチした。次に、混合物を E t O A c に抽出し (3 × 1 0 0 m L) 、 M g S O₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料を S i O₂ に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (H e x 中 2 0 % アセトン) によって精製して、 4 7 4 m g の 2 - (1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) プロパン 2 オル (収率 7 3 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 2 0 (s , 1 H) , 5 . 8 9 (s , 1 H) , 4 . 2 6 (m , 4 H) , 2 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 3 8 (s , 1 H) , 1 . 2 6 (s , 6 H) . T H F (1 0 m L) に溶かし、 0 に冷やした第三級アルコール (2 2 3 m g , 0 . 7 1 m m o l) の攪拌溶液に、 N a H (6 0 0 m g , 2 0 m m o l) を加えた。初期の発泡が鎮まった時点で、 M e I (1 . 1 4 g , 8 m m o l) を滴下して加え、反応混合物を放置して室温にした。1 8 時間後、反応を冷やして 0 に戻し、 N H₄ C l を注意深く加えた。反応混合物を E t O A c で抽出し (3 × 5 0 m L) 、ブライン (1 × 5 0 m L) で洗浄し、真空下で濃縮した。次に、粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (H e x 中 1 0 % アセトン) によって精製した。D M E (4 m L) / N a₂ C O₃ (2 M , 0 . 9 m L) 中のエーテル (1 9 3 m g , 0 . 6 m m o l) の溶液に、 3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (1 3 3 m g , 0 . 9 m m o l) および P d (P (P h)₃)₄ (4 0 m g) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、 1 1 0 に一晩熱した。反応を、 1 M N a O H (1 5 0 m L) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗アルデヒドを S i O₂ (H e x 中 2 0 % E t O A c) に通して押し出すことによって精製して、 1 8 4 m g の材料を得て、それをそのまま使用した。D C M (1 3 m L) 中のアルデヒド (4 0 0 m g , 1 . 4 m m o l) およびルパート試薬 (4 8 3 m g , 3 . 3 m m o l) の攪拌溶液に、 0 で T B A F (0 . 1 m L , 1 M T H F , 0 . 2 m m o l) を加えた。低温で 3 0 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。一晩攪拌した後、過剰の T B A F を加え、反応を D C M で希釈した。有機相を飽和 N H₄ C l 、ブラインで洗浄し、次に M g S O₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (H e x 中 3 0 % E t O A c) によって精製して、 9 0 m g (収率 4 1 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l₃) = 7 . 7 2 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 5 0 (m , 2 H) , 7 . 1 1 (s , 1 H) , 6 . 0 1 (s , 1 H) , 5 . 1 1 (m , 1 H) , 4 . 2 5 (m , 4 H) , 3 . 2 4 (s , 3 H) , 2 . 9 6 (m , 1 H) .

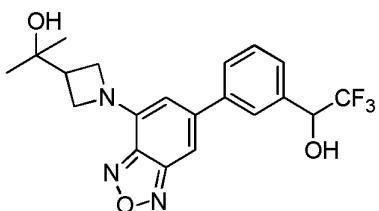
【 0 1 4 6 】

TRV-1434



NMP (10 mL) に溶かし、0 に冷やした (1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メタノール (427 mg、1.58 mmol) の攪拌溶液に、NaH (758 mg、20 mmol) を加えた。初期の発泡が鎮まった時点で、MeI (2.24 g、10 mmol) を滴下して加え、反応混合物を放置して室温にした。18 時間後、反応を冷やして0 に戻し、NH₄Cl を注意深く加えた。反応混合物を EtOAc で抽出し (3 × 50 mL)、ブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。次に、粗材料をフラッショナルクロマトグラフィー (Hex 中 10% EtOAc) によって精製した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.16 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.6 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.08 (m, 1H). DME (5 mL) / Na₂CO₃ (2 M、1.2.0 mL) 中のメチルエーテル (245 mg、0.8 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (184 mg、1.9 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (40 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、110 に一晩熱した。反応を、1 M NaOH (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料を SiO₂ (DCM) に通して押し出すことによって精製して、214 mg のアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.13 (m, 2H), 3.65 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.11 (m, 1H). DCM (13 mL) 中のアルデヒド (214 mg、1.33 mmol) およびルパート試薬 (298 mg、2.1 mmol) の攪拌溶液に、0 で TBAF (0.2 mL、1 M THF、0.2 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の TBAF を加え、反応を DCM で希釈した。有機相を、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッショナルクロマトグラフィー (Hex 中 30% EtOAc) によって精製して、150 mg (収率 94%) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.71 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.38 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.64 (d, J = 7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.09 (m, 1H).

【0147】

TRV-1435

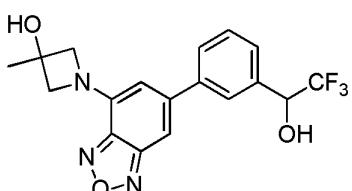
D M E (5 m L) / N a ₂ C O ₃ (2 M、1 . 2 m L) 中の 1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (2 5 0 m g、0 . 8 m m o l) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (1 8 1 m g、1 . 2 m m o l) および P d (P (P h) ₃) ₄ (5 0 m g) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、1 1 0 に一晩熱した。反応を、1 M N a O H (1 5 0 m L) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗アルデヒドを S i O ₂ (H e x 中 3 0 % E t O A c) に通して押し出すことによって精製して、2 1 1 m g の材料を得て、それをそのまま使用した。D C M (1 0 m L) 中のアルデヒド (2 1 1 m g、0 . 6 3 m m o l) およびルパート試薬 (2 6 6 m g、1 . 8 8 m m o l) の攪拌溶液に、0 で T B A F (0 . 2 m L、1 M T H F、0 . 2 m m o l) を加えた。低温で 3 0 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、過剰の T B A F を加え、反応を D C M で希釈した。有機相を飽和 N H ₄ C l 、ブラインで洗浄し、次に M g S O ₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (H e x 中 2 0 ~ 4 0 % E t O A c 勾配) によって精製して、7 0 m g (収率 2 7 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) = 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 1 3 (s , 1 H) , 6 . 0 4 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (s , b r , 1 H) , 4 . 3 3 (t , J = 8 H z , 2 H) , 4 . 2 5 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (d , J = 4 H z , 1 H) , 1 . 4 3 (s , 1 H) , 1 . 2 7 (s , 6 H) .

【 0 1 4 8 】

10

20

30

TRV-1436

D C M (1 0 m L) に溶かした 1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (2 8 0 m g、1 . 0 4 m m o l) の攪拌溶液に、D C M (4 m L) に溶かしたデス・マーチン試薬 (5 7 1 m g、1 . 3 m m o l) を加えた。1 時間後、反応が濁り、沈殿物が形成される。材料を 1 M N a O H に注ぎ、T B M E で抽出し、結果として得られたケトンをそのまま使用した。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) = 7 . 4 0 (s , 1 H) , 6 . 1 3 (s , 1 H) , 5 . 1 0 (s , 4 H) . T H F (1 0 m L) に溶かしたケトン (2 7 5 m g、1 . 0 3 m m o l) の冷やした 0 攪拌溶液に、M e M g B r (1 M T H F 、3 m L) を加えた。冷浴を留置し、反応を 8 時間かけて室温にした。この時点で混合物を再び冷やし、N H ₄ C l (水 溶液) でクエンチし、E t O A c で抽出 (3 × 2 0 m L) 、M g S O ₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗第三級アルコールを S i O ₂ (D C M) のブ

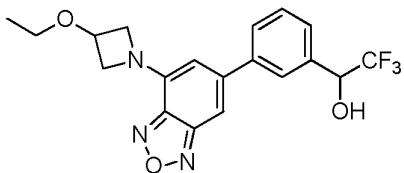
40

50

ラグに通して、黄色固体を得た。DME(6 mL) / Na₂CO₃(2 M, 1.5 mL)中の第三級アルコール(284 mg, 1 mmol)の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(225 mg, 1.5 mmol)およびPd(PPh₃)₄(40 mg)を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、110 °Cに一晩熱した。反応を、1 M NaOH(150 mL)に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂(Hex中10~30%勾配EtOAc)に通して押し出すことによって精製して、250 mgのアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ = 10.11(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.92(d, J = 8 Hz, 1H), 7.65(t, J = 8 Hz, 1H), 7.87(d, J = 8 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 6.09(s, 1H), 4.30(d, J = 9 Hz, 2H), 4.24(d, J = 8 Hz, 2H), 2.19(s, Br, 1H), 1.71(s, 3H). DCM(10 mL)中のアルデヒド(250 mg, 0.81 mmol)およびルパート試薬(344 mg, 2.4 mmol)の攪拌溶液に、0 °CでTBAF(0.2 mL, 1 M THF, 0.2 mmol)を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、過剰のTBAFを加え、反応をDCMで希釈した。有機相を、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッショナルクロマトグラフィー(Hex中20~40%EtOAc勾配)精製して、185 mg(収率60%)を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ = 7.71(s, 1H), 7.64(d, J = 7 Hz, 1H), 7.51(m, 2H), 7.18(s, 1H), 6.08(s, 1H), 5.12(m, 1H), 4.29(d, J = 9 Hz, 2H), 2.71(s, br, 1H), 2.10(s, br, 1H), 1.70(s, 3H).

【0149】

TRV-1437



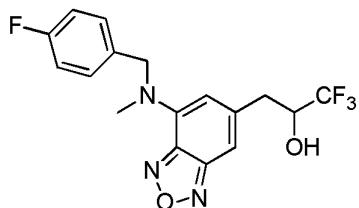
1-(6-ブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール(0.500 g, 1.85 mmol)をNMP(2 mL)に溶かし、0 °Cに冷やした。次に、NaH(0.096 g, 2.4 mmol)を小分けにして加え、発泡がすべて終わるまで攪拌を続け、その時点ではヨウ化エチル(0.16 mL, 2.0 mmol)を加えた。反応を室温に一晩温めた。次に、混合物を再び0 °Cに冷やし、飽和NH₄Cl(水溶液)でクエンチした。次に、この混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水(2×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗エーテルを得た。このエーテルおよび3-ホルミルフェニルボロン酸(0.2908 g, 1.94 mmol)をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。次に、DME(4.1 mL)および2 M Na₂CO₃(2.8 mL, 5.6 mmol)を加え、続いてPd(PPh₃)₄(0.1075 g, 0.093 mmol)を加えた。次に、チューブを密閉して、100 °Cに一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油をTHF(5.6 mL)に溶かし、0 °Cに冷やした。

$\text{C F}_3\text{TMS}$ (0.41 mL, 2.8 mmol) を加え、続いて TBAF (0.1 mL, THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。次に、反応を 60 分間攪拌した後、0 に再び冷やした。 TBAF (5.6 mL, THF 中の 1.0 M 溶液) を加え、反応を室温に一晩温めた。混合物をブラインでクエンチし、次に EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、水 (2×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.3755 g (収率 51%、3段階にわたる) の TRV-1437 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) = 7.72 (s, 1 H), 7.66 - 7.64 (m, 1 H), 7.55 - 7.50 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 6.06 (s, 1 H), 5.14 - 5.11 (m, 1 H), 4.56 - 4.54 (m, 3 H), 4.18 (d, J = 5 Hz, 2 H), 2.67 (d, J = 5 Hz, 1 H), 1.26 (t, J = 5 Hz, 3 H).

【0150】

TRV-1438



20

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (2.085 g, 6.20 mmol) をチューブに加え、

次にそれをチューブを排気し、アルゴンでバージした (3サイクル)。次に、このバイアルに、マロン酸ジエチル (1.9 mL, 12.4 mmol)、 $\text{P}(\text{tBu})_3$ (4 mL, 1.98 mmol)、およびトルエン (18 mL) を加えた後、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.4542 g, 0.496 mmol) および K_3PO_4 (4.6063 g, 21.7 mmol) を加えた。

次に、チューブを密閉し、100 に 16 時間熱した。次に、反応を冷やし、セライトのプラグを通して濾過し、次に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (15% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、1.257 g (収率 49%) の置換マロン酸塩を得た。この材料 (1.2572 g, 3.03 mmol) を DMSO (30 mL) に溶かし、次に NaCl (0.3536 g, 6.05 mmol) および H_2O (1.8 mL, 9.7 mmol) を加えた。この混合物を 150 に 8 時間加熱した。室温に冷やして、混合物を EtOAc および水で希釈した。次に、有機層を H_2O (6×)、

ブラインで洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、濃縮して、粗エチルエステルを得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー (10% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.7641 g (収率 73%) のオレンジ色の固体を得た。次に、エチルエステル (0.5873 g, 1.71 mmol) を DCM (20 mL) に溶かし、-78 に冷やした。

DIBAL (4.0 mL、ヘキサン中の 1.0 M 溶液) を滴下した。反応を -78 で 5 分間攪拌し、次に -30 に温めた。この温度で 3 時間攪拌した後、メタノールでクエンチし、室温に温めた。水 (5 mL) および Na_2SO_4 を加え、混合物を 30 分間攪拌し、次に濾過して、アルデヒドおよびアルコールの混合物を得た。この混合物を DCM (50 mL) に溶解し、次に DMP (0.7253 g, 1.71 mmol) を激しく攪拌しながら加えた。60 分後、反応を飽和 NaHCO_3 水溶液および過剰の Na_2SO_3 でクエンチし、固体がすべて溶けるまで攪拌を続けた。次に、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、および濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0726

40

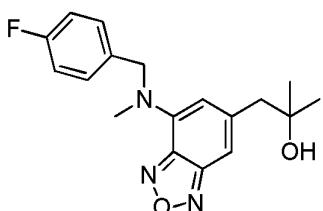
で 5 分間攪拌し、次に -30 に温めた。この温度で 3 時間攪拌した後、メタノールでクエンチし、室温に温めた。水 (5 mL) および Na_2SO_4 を加え、混合物を 30 分間攪拌し、次に濾過して、アルデヒドおよびアルコールの混合物を得た。この混合物を DCM (50 mL) に溶解し、次に DMP (0.7253 g, 1.71 mmol) を激しく攪拌しながら加えた。60 分後、反応を飽和 NaHCO_3 水溶液および過剰の Na_2SO_3 でクエンチし、固体がすべて溶けるまで攪拌を続けた。次に、混合物を DCM で抽出した。合わせた有機層 Na_2SO_4 で乾燥、濾過、および濃縮した。次に、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.0726

50

g (収率14%、2段階)のアルデヒド9を得た。このアルデヒド(0.0726g、0.243mmol)をTHF(5mL)に溶かし、0℃に冷やした。CF₃TMS(0.05mL)を加え、続いてTBAF(0.03mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。混合物を60分間攪拌し、次にTBAF(0.46mL、THF中の1.0M溶液)を加え、反応を一晩攪拌した。次に、反応をブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水(2×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.0349g(収率39%)のTRV-1438を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.23-7.21 (m, 2H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.01 (s, 1H) 10
5.08 (s, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 14, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14, 10 Hz, 1H), 2.21 (s, 1H).

【0151】

TRV-1439



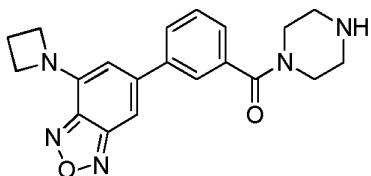
20

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (2 . 0 8 5 g 、 6 . 2 0 mmol) をチューブに加え、次にそれをチューブを排気し、アルゴンでバージした (3 サイクル) 。 次に、このバイアルに、マロン酸ジエチル (1 . 9 mL 、 1 2 . 4 mmol) 、 P(tBu)₃ (4 mL 、 1 . 9 8 mmol) 、およびトルエン (1 8 mL) を加えた後、 Pd₂(dba)₃ (0 . 4 5 4 2 g 、 0 . 4 9 6 mmol) および K₃PO₄ (4 . 6 0 6 3 g 、 2 1 . 7 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉し、 1 0 0 ℃ に 1 6 時間熱した。次に、反応を冷やし、セライトのプラグに通して濾過し、次に濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 5 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、 1 . 2 5 7 g (収率 4 9 %) の化合物 2 を得た。この材料 (1 . 2 5 7 2 g 、 3 . 0 3 mmol) を DMSO (3 0 mL) に溶かし、次に NaCl (0 . 3 5 3 6 g 、 6 . 0 5 mmol) および H₂O (1 . 8 mL 、 9 7 mmol) を加えた。この混合物を 1 5 0 ℃ に 8 時間加熱した。室温に冷やして、混合物を EtOAc および水で希釈した。次に、有機層を H₂O (6 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮して、粗エチルエステルを得た。この材料をフラッシュクロマトグラフィー (1 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、 0 . 7 6 4 1 g (収率 7 3 %) のオレンジ色の固体を得た。この材料 (0 . 1 7 3 6 g 、 0 . 5 0 6 mmol) を THF (1 0 mL) に溶かし、 - 7 8 ℃ に冷やした。MeLi (0 . 7 0 mL 、 Et₂O 中の 1 . 6 M 溶液) を滴下して、反応をゆっくりと室温に温めた。次に、それを再び 0 ℃ に冷やし、塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物を EtOAc で抽出し、合わせた有機抽出物を、 H₂O (3 ×) 、ブライン、乾燥 (Na₂SO₄) で洗浄し、濾過、濃縮して、粗残渣を得た。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー (2 0 % EtOAc / ヘキサン) によって精製して、 0 . 0 2 8 8 g (収率 1 7 %) の第三級アルコール TRV-1439 を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500 MHz) δ = 7.24-7.21 (m, 2H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.02 (s, 50

, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 2.76 (s, 2 H), 1.40
(s, 1 H), 1.27 (s, 6 H).

【0152】

TRV-1440

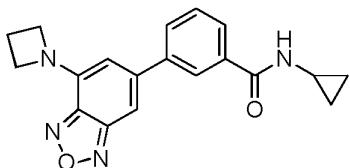


10

DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2 M, 2.8 mL) 中の 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ブロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (480 mg, 0.6 mmol) の溶液に、3 - カルボキシ - フェニルボロン酸 (470 mg, 2.8 mmol) および Pd (P (Ph)₃)₄ (93 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、100 に一晩熱した。反応を、1 M HCl (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗酸をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 1% AcOH) によって精製して、330 mg の材料を得て、それをそのまま使用した。NMP (2 mL) に溶かしたこの酸 (110 mg, 0.37 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (130 μL, 0.74 mmol) およびピペラジン (230 mg, 0.37 mmol) を加えた。混合物が均質になった後、HATU (140 mg, 0.37 mmol) を加え、反応を攪拌したままにした。室温で 1 時間後、反応を EtOAc (100 mL) で希釈し、水で希釈した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中 50 ~ 100% EtOAc) によって精製して、(20 mg) 収率 14 % を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.66 (m, 2 H), 7.50 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.34 (t, J = 7 Hz, 2 H), 3.79 (s, プロード, 2 H), 3.43 (s, プロード, 2 H), 2.97 (s, プロード, 2 H), 2.82 (s, プロード, 2 H), 2.61 (s, 1 H), 2.53 (p, J = 7 Hz, 2 H).

【0153】

TRV-1441



40

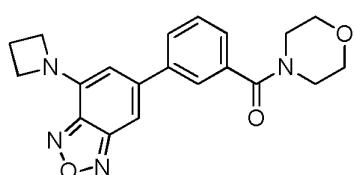
DME (11 mL) / Na₂CO₃ (2 M, 2.8 mL) 中の 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ブロモベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール (480 mg, 0.6 mmol) の溶液に、3 - カルボキシ - フェニルボロン酸 (470 mg, 2.8 mmol) および Pd (P (Ph)₃)₄ (93 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、100 に一晩熱した。反応を、1 M HCl (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 1% AcOH) によって精製して、330 mg の材料を得て、それをそのまま使用した。NMP (2 mL) に溶かした

50

この酸(165mg、0.56mmol)の搅拌溶液に、DIPSEA(300μL、1.7mmol)およびシクロプロピルアミン(55mg、0.59mmol)を加えた。混合物が均質になった後、HATU(213mg、0.56mmol)を加え、反応を搅拌したままにした。室温で1時間後、反応をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を、酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製して、(120mg)収率64%を得た。¹H NMR(500MHz, DMSO-D₆) = 7.91(m, 2H), 7.66(d, J = 8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.23(s, 1H), 4.33(m, 6H), 4.07(t, J = 7Hz, 2H), 2.45(p, J = 7Hz, 2H), 2.27(p, J = 7Hz, 2H).

【0154】

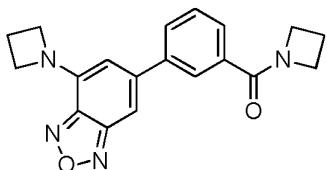
TRV-1442



20

DME(11mL)/Na₂CO₃(2M、2.8mL)中の4-(アゼチジン-1-イル)-6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール(480mg、0.6mmol)の溶液に、3-カルボキシ-フェニルボロン酸(470mg、2.8mmol)およびPd(PPh₃)₄(93mg)を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、100に一晩熱した。反応を、1M HCl(150mL)に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM 1% AcOH)によって精製して、330mgの材料を得て、それをそのまま使用した。NMP(2mL)に溶かしたこの酸(110mg、0.37mmol)の搅拌溶液に、DIPSEA(130μL、0.74mmol)およびモルホリン(32μL、0.37mmol)を加えた。混合物が均質になった後、HATU(140mg、0.37mmol)を加え、反応を搅拌したままにした。室温で1時間後、反応をEtOAc(100mL)で希釈し、水で希釈した。有機相を、酸(1M HCl、1×100mL)、塩基(1M NaOH、1×100mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(Hex中50~100% EtOAc)によって精製して、(40mg)収率29%を得た。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) = 7.67(m, 2H), 7.52(t, J = 8Hz, 1H), 7.43(d, J = 7Hz, 1H), 7.12(s, 1H), 6.00(s, 1H), 4.35(t, J = 7Hz, 4H), 3.81(m, br, 4H), 3.65(m, br, 2H), 3.49(m, br, 2H), 2.54(p, J = 7Hz, 2H).

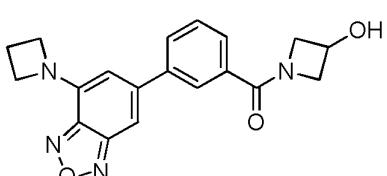
【0155】

TRV-1443

D M E (1 1 m L) / N a ₂ C O ₃ (2 M、 2 . 8 m L) 中の 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (4 8 0 m g、 0 . 6 mm o l) の溶液に、 3 - カルボキシ - フェニルボロン酸 (4 7 0 m g、 2 . 8 mm o l) および P d (P (P h) ₃) ₄ (9 3 m g) を加えた。次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでパージし、 1 0 0 に一晩熱した。反応を、 1 M H C l (1 5 0 m L) に注ぎ、 結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M 1 % A c O H) によって精製して、 3 3 0 m g の材料を得て、 それをそのまま使用した。 N M P (2 m L) に溶かしたこの酸 (1 6 5 m g、 0 . 5 6 mm o l) の攪拌溶液に、 D I P E A (3 0 0 μ L、 1 . 7 mm o l) およびアゼチジン塩酸塩 (5 5 m g、 0 . 5 9 mm o l) を加えた。混合物が均質になった後、 H A T U (2 1 3 m g、 0 . 5 6 mm o l) を加え、 反応を攪拌したままにした。室温で 1 時間後、 反応を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、 水で希釈した。有機相を、 酸 (1 M H C l、 1 × 1 0 0 m L) 、 塩基 (1 M N a O H、 1 × 1 0 0 m L) で洗浄し、 真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c) によって精製して、 (1 2 0 m g) 収率 6 4 % を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z, D M S O - D ₆) = 7 . 9 1 (m , 2 H) , 7 . 6 6 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (t , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (s , 1 H) , 6 . 2 3 (s , 1 H) , 4 . 3 3 (m , 6 H) , 4 . 0 7 (t , J = 7 H z , 2 H) , 2 . 4 5 (p , J = 7 H z , 2 H) , 2 . 2 7 (p , J = 7 H z , 2 H) .
【 0 1 5 6 】

TRV-1444

30



D M E (1 1 m L) / N a ₂ C O ₃ (2 M、 2 . 8 m L) 中の 4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (4 8 0 m g、 0 . 6 mm o l) の溶液に、 3 - カルボキシ - フェニルボロン酸 (4 7 0 m g、 2 . 8 mm o l) および P d (P (P h) ₃) ₄ (9 3 m g) を加えた。次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでパージし、 1 0 0 に一晩熱した。反応を、 1 M H C l (1 5 0 m L) に注ぎ、 結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (D C M 1 % A c O H) によって精製して、 3 3 0 m g の材料を得て、 それをそのまま使用した。 N M P (2 m L) に溶かしたこの酸 (1 6 5 m g、 0 . 5 6 mm o l) の攪拌溶液に、 D I P E A (3 0 0 μ L、 1 . 7 mm o l) および 3 - ヒドロキシアゼチジン塩酸塩 (6 4 m g、 0 . 5 9 mm o l) を加えた。混合物が均質になった後、 H A T U (2 1 2 m g、 0 . 5 6 mm o l) を加え、 反応を攪拌したままにした。室温で 1 時間後、 反応を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、 水で希釈した。有機相を、 酸 (1 M H C l、 1 × 1 0 0 m L) 、 塩基 (1 M N a O

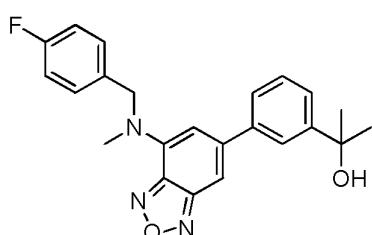
50

H、 $1 \times 100\text{ mL}$)で洗浄し、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製して、(60mg)収率30%を得た。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, , DMSO-D₆) = 7.89(m, 2H), 7.67(d, J = 8Hz, 1H), 7.58(t, J = 8Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.50(m, 2H), 4.29(m, 5H), 4.08(m, 1H), 3.80(dd, J = 10Hz, 2Hz, 1H), 2.45(p, J = 7Hz, 2H).

【0157】

TRV-1445

10



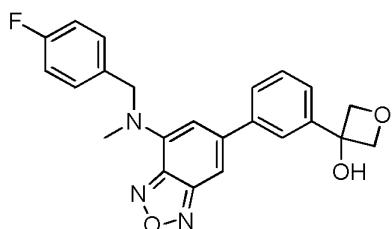
6 - ブロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 3010 g、0 . 895 mmol) および 3 - アセチルフェニルボロン酸 (0 . 1542 g、0 . 940 mmol) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3 ×)。次に、DME (2 . 1 mL) および 2 M Na₂CO₃ (1 . 4 mL、2 . 69 mmol) を加え、続いて Pd (PPh₃)₄ (0 . 0518 g、0 . 0448 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉して、100℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5 ×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油を THF (10 mL) に溶かし、0℃に冷やした。MgBr (1 . 2 mL、Bu₂O 中の 1 . 0 M 溶液) を滴下し、次に反応をゆっくりと室温に一晩温めた。反応を 0℃ に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。次に、この混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を、水 (3 ×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。油をフラッシュクロマトグラフィー (20% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0 . 0841 g (収率 24%、2段階) の TRV-1445を得た。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 500 MHz) = 7.75(d, J = 5Hz, 1H), 7.54(d, J = 10Hz, 1H), 7.49 - 7.43(m, 2H), 7.25 - 7.24(m, 3H), 7.02(t, J = 7Hz, 2H), 6.38(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.18(s, 3H), 1.78(s, 1H), 1.64(s, 6H).

【0158】

30

30

40

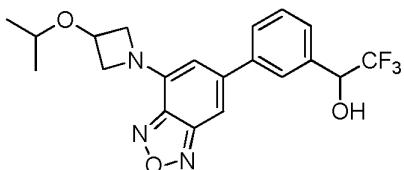
TRV-1446

50

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (0 . 3 2 0 7 g 、 0 . 9 5 4 mm o l) および 3 - プロモフェニルボロン酸 (0 . 1 6 4 g 、 1 . 0 0 mm o l) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×)。次に、D M E (2 . 1 mL) および 2 M Na₂CO₃ (1 . 4 mL 、 2 . 8 6 mm o l) を加え、続いて P d (P P h₃)₄ (0 . 0 5 5 1 g 、 0 . 0 4 7 7 mm o l) を加えた。次に、チューブを密閉して、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮して、油を得た。粗油をフラッシュクロマトグラフィー (5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、0 . 3 0 3 7 g (収率 77 %) の対応する臭化アリールを得た。この臭化アリール (0 . 3 0 3 7 g 、 0 . 7 4 mm o l) を T H F (7 . 5 mL) に溶かし、-78 に冷やした。n B u L i (0 . 3 9 mL 、シクロヘキサン中の 2 . 0 M 溶液) を滴下して加えた。溶液をこの温度で 30 分間攪拌し、次に T H F (1 mL) 中のオキセタン - 3 - オン (0 . 0 6 9 2 g 、 0 . 9 6 2 mm o l) を滴下して加えた。次に、溶液を攪拌し、室温に一晩温めた。反応を 0 に冷やし、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。この混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水 (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮して、粗油を得た。次に、油をフラッシュクロマトグラフィー (45 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、0 . 0 5 8 7 g (収率 19 %) の T R V - 1 4 4 6 を得た。¹ H N M R (C D C 1 3 , 5 0 0 M H z) = 7 . 8 3 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 5 Hz , 1 H) , 7 . 5 8 (d , J = 5 Hz , 1 H) , 7 . 5 3 (t , J = 1 0 Hz , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 4 (m , 3 H) , 7 . 0 2 (t , J = 1 0 Hz , 2 H) , 6 . 3 6 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 9 6 (s , 4 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) , 2 . 6 2 (s , 1 H) .

【 0 1 5 9 】

TRV-1447



1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (0 . 5 0 0 g 、 1 . 8 5 mm o l) を N M P (2 mL) に溶かし、を 0 に冷やした。次に、Na H (0 . 0 9 6 g 、 2 . 4 mm o l) を小分けにして加え、発泡がすべて終わるまで攪拌を続け、その時点で 2 - プロモプロパン (0 . 1 9 mL 、 2 . 0 mm o l) を加えた。反応を室温に一晩温めた。次に、混合物を再び 0 に冷やし、N a H (0 . 1 9 2 g 、 4 . 8 mm o l) 、 2 - プロモプロパン (1 . 8 mL 、 1 9 mm o l) 、および N a I (1 当量) を加えた。反応を 50 に一晩加熱した。次に、混合物を再び 0 に冷やし、飽和 N H₄ C l (水溶液) でクエンチした。次に、この混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を、水 (2 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 、濾過、濃縮して、イソプロピルエーテルを得た。このエーテル (0 . 1 9 4 2 g 、 0 . 6 2 2 mm o l) および 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (0 . 0 9 7 9 g 、 1 . 9 4 mm o l) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×)。次に、D M E (1 . 4 mL) および 2 M Na₂CO₃ (0 . 9 3 mL 、 1 . 8 7 mm o l) を加え、続いて P d (P P h₃)₄ (0 . 0 3 5 9 g 、 0 . 0 3 1 1 mm o l) を加えた。次に、チューブを密閉して、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合

10

20

30

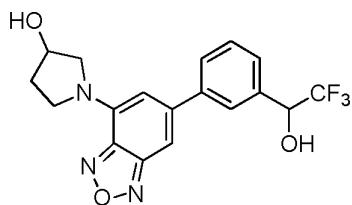
40

50

わせた有機層を、水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油(0.1047g、0.31mmol)をTHF(1.0mL)に溶かし、0℃に冷やした。CF₃TMS(0.092mL、0.62mmol)を加え、続いてTBAF(0.03mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。次に、反応を60分間攪拌した後、0℃に再び冷やした。TBAF(1.0mL、THF中の1.0M溶液)を加え、反応を室温に一晩温めた。混合物をブラインでクエンチし、次にEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水(2×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.073g(収率58%、3段階にわたる)のTRV-1447を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ = 7.71(s, 1H), 7.65(d, J = 5Hz, 1H), 7.54-7.50(m, 2H), 7.16(s, 1H), 6.06(s, 1H), 5.13-5.12(m, 1H), 4.60-4.55(m, 3H), 4.16-4.14(m, 2H), 3.70(sept, J = 5Hz, 1H), 2.71(s, 1H), 1.21(d, J = 5Hz, 6H).

【0160】

TRV-1448



4 dramバイアルのNMP(3mL)中の6-ブロモ-4-クロロベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール(396mg、1.7mmol)の溶液に、3-ヒドロキシピロリジン塩酸塩(230mg、1.83mmol)およびトリエチルアミン(710μL、5.1mmol)を加えた。キャップをしっかりと締め、反応を85℃で一晩熱した。反応を、EtOAc(60mL)で希釈し、1M HCl(3×20mL)およびブライン(1×20mL)で洗浄することによってワークアップした。有機相をMgSO₄で乾燥、濾過し、真空下で濃縮した。粗アニリンをさらに精製することなく使用した。DME(12mL)/Na₂CO₃(2M、4.4mL)中のアニリン(820mg、2.9mmol)の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(645mg、4.3mmol)およびPd(PPh₃)₄(110mg)を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、一晩110℃に熱した。反応を、1M NaOH(150mL)で希釈し、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂(EtOAc)に通して押し出すことによって精製して、680mgの材料を得て、それをそのまま使用した。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ = 10.11(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.94(d, J = 8Hz, 1H), 7.65(t, J = 8Hz, 1H), 7.88(d, J = 8Hz, 1H), 6.03(s, 1H), 4.42(m, 2H), 4.13(m, 2H), 3.65(d, J = 6Hz, 2H), 3.41(s, 3H), 3.11(m, 1H). DCM(20mL)中のアルデヒド(680mg、2.2mmol)およびルパート試薬(937mg、6.6mmol)の攪拌溶液に、0℃でTBAF(0.2mL、1M THF、0.2mmol)を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコをTHF(20mL)で詰めた。これに過剰のTBAFを加え、反応を攪拌したままにした。脱保

10

20

30

40

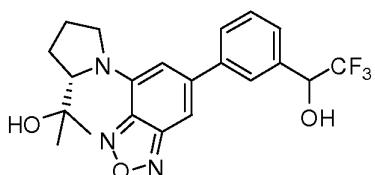
50

護が完了した時点で、*E t O A c* (100 mL) を加え、反応を、飽和 *N H₄ C l*、ブラインで洗浄し、次に *M g S O₄* で乾燥、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (Hex 中 50% *E t O A c*) によって精製して、380 mg (収率 38%) の TRV-1448、2つのキラル中心に起因するジアステレオマーの 1 : 1 : 1 : 1 混合物を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7 Hz, 2 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.7 (s, br, 1H), 3.96 (m, 4H), 2.81 (d, J = 3 Hz, 1H), 2.20 (m, 2H), 1.75 (d, J = 3 Hz, 1H).

【0161】

10

TRV-1449



4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール (0.3765 g, 1.35 mmol)、ピロリジン-2-カルボン酸エチル塩酸塩 (0.2677 g, 1.49 mmol)、および D I P E A (0.59 mL, 3.38 mmol) を N M P (1.8 mL) にアルゴン下で溶かし、密封したチューブ中で 100 で一晩攪拌した。室温に冷やし、反応を水で希釈し、*E t O A c* で抽出した。合わせた有機層を、H₂O (5×)、1N HCl (水溶液)、飽和 NaHCO₃ (水溶液)、およびブラインで洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥、濾過、および濃縮して、0.1756 g (収率 38%) の粗材料を得た。次に、アニリン (0.4346 g, 1.28 mmol) を THF (12 mL) に溶かし、0 に冷やした。MeMgBr (3.2 mL, Bu₂O 中の 1.0 M 溶液) を滴下し、反応をゆっくりと室温に一晩温めた。反応を NH₄C_l (水溶液) でクエンチし、次に *E t O A c* で抽出した。次に、合わせた有機層を水 (3×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、油をフラッシュクロマトグラフィー (15% *E t O A c* / ヘキサン) によって精製して、0.1293 g (収率 31%) の第三級アルコールを得た。第三級アルコール (0.1293 g, 0.316 mmol) および 3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.0624 g, 0.416 mmol) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3×)。次に、DME (1.0 mL) および 2M Na₂CO₃ (0.6 mL, 1.19 mmol) を加え、続いて Pd (PPh₃)₄ (0.0229 g, 0.0198 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉して、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および *E t O A c* で希釈した。層を分離し、水層を *E t O A c* で逆抽出した。次に、合わせた有機層を水 (5×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油を THF (3 mL) に溶かし、0 に冷やした。CF₃TMS (0.12 mL, 0.792 mmol) を加え、続いて TBAF (0.05 mL, THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。次に、反応を 60 分間攪拌した後、0 に再び冷やした。TBAF (1.4 mL, THF 中の 1.0 M 溶液) を加え、反応を室温に一晩温めた。混合物をブラインでクエンチし、次に *E t O A c* で抽出した。合わせた有機層を、水 (2×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% *E t O A c* / ヘキサン) によって精製して、0.0748 g (収率 45%、2段階にわたる) の TRV-1449を得た。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) = 7.73 (s, 1H), 7.67 - 7.65 (m, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.12 - 5.10 (m, 1H), 4.92 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 1H)

20

30

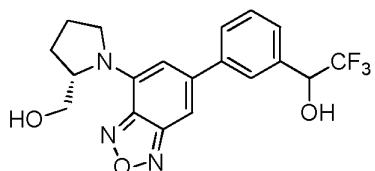
40

50

) , 3 . 7 3 - 3 . 6 8 (m , 1 H) , 2 . 8 3 (s , 1 H) , 2 . 7 7 - 2 . 2 1 (m , 1 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 2 (m , 3 H) , 1 . 8 2 (s , 1 H) , 1 . 3 1 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (s , 3 H) .

【 0 1 6 2 】

TRV-1450



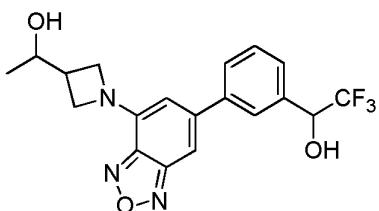
10

4 , 6 - ジブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (2 . 0 1 3 g 、 7 . 2 4 mmol) および (S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸エチル塩酸塩 (1 . 4 3 g 、 7 . 9 6 mmol) をチューブに集めた。チューブの排気、アルゴンでのフラッシュを 3 サイクル行った。次に、N M P (1 0 mL) および D I P E A (3 . 5 mL 、 1 9 . 9 m mol) を加え、チューブを密封し、 5 0 ℃ に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮して、油を得た。次に、粗油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 6 1 0 5 g (収率 2 5 %) のアニリンを得た。アニリン (1 . 6 9 6 g 、 4 . 9 mmol) を D C M (2 0 mL) に溶かし、 - 7 8 ℃ に冷やした。 D I B A L (1 2 . 5 mL 、 ヘキサン中の 1 . 0 M 溶液) を滴下し、次に反応を室温に一晩温めた。反応を M e O H でクエンチし、次に N a 2 S O 4 を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した後、セライトに通して濾過した。有機相を E t O A c および水で希釈した。層を分離し、有機層を H 2 O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 1 . 2 9 4 g (収率 8 7 %) の第一級アルコールを得た。このアルコール (0 . 2 9 2 6 g 、 0 . 9 8 mmol) および 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (0 . 1 5 4 4 g 、 1 . 0 3 mmol) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×) 。次に、 D M E (2 . 2 mL) および 2 M N a 2 C O 3 (1 . 5 mL 、 2 . 9 4 mmol) を加え、 P d (P P h 3) 4 (0 . 0 5 6 6 g 、 0 . 0 4 9 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉して、 1 0 0 ℃ に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油を T H F (1 0 mL) に溶かし、 0 ℃ に冷やした。 C F 3 T M S (0 . 2 9 mL 、 1 . 9 6 mmol) を加え、 T B A F (0 . 1 mL 、 T H F 中の 1 . 0 M 溶液) を加えた。次に、反応を 6 0 分間攪拌した後、 0 ℃ に再び冷やし、 4 N H C l (水溶液) を加え、 6 0 分間攪拌した。混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層を E t O A c で再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (3 5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 2 1 5 8 g (収率 5 6 % 、 2 段階) の T R V - 1 4 5 0 を得た。 ¹ H N M R (D M S O , 5 0 0 M H z) = 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , J = 5 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 2 1 (s , 1 H) , 6 . 9 6 (d , J = 5 H z , 1 H) , 6 . 3 4 (t , J = 5 H z , 1 H) , 5 . 2 9 - 5 . 2 5 (m , 1 H) , 4 . 9 1 - 4 . 8 9 (m , 1 H) , 4 . 5 5 (b r s , 1 H) , 3 . 8 2 - 3 . 8 1 (m , 1 H) , 3 . 5 8 - 3 . 5 7 (m , 3 H) , 2 . 1 2 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 7 (m , 2 H) .

【 0 1 6 3 】

50

TRV-1451



1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (1 . 5 g 、 5 mmol) を THF (50 mL) に溶かし、 0 に冷やした。これに BH₃ - THF (10 mL 、 10 mmol) を加えた。反応を一晩室温にした。翌日、反応を AcOH でクエンチし、 EtOAc に抽出した。洗浄液がリトマス紙で青にとどまるまで有機層を 1M NaOH で洗浄し、 次に真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ に融合し、 フラッシュカラムクロマトグラフィー (3 : 2 Hex : EtOAc) によって精製して、 800 mg の第一級アルコール (収率 56 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.05 (s , 1 H) , 6.11 (s , 1 H) , 5.30 (s , 1 H) , 4.11 (t , J = 8 Hz , 2 H) , 3.85 (m , 4 H) , 3.00 (m , 1 H) . DCM (20 mL) 中のアルコール (500 mg 、 1.76 mmol) の攪拌溶液に、 デス・マーチン・ペルヨージナン (1.1 g 、 2.64 mmol) を加え、 溶液を 1 時間攪拌したままにした。この時点で反応を EtOAc (100 mL) で希釈し、 炭酸ナトリウム (飽和) で洗浄した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、 真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (DCM) に通して押し出すことによって精製して、 420 mg (1.49 mmol 、 収率 84 %) のアルデヒドを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 9.96 (d , J = 2 Hz , 1 H) , 7.26 (s , 1 H) , 5.96 (s , 1 H) , 4.47 (m , 4 H) , 3.7 (m , 1 H) . THF (10 mL) 中のこのアルデヒド (420 mg 、 1.5 mmol) の O の攪拌溶液に、 臭化メチルマグネシウム (1M 、 1.8 mL) を加えた。温度を下げる 10 分後、 冷浴を取り除き、 反応を室温にした。1 時間後、 反応を冷やして 0 に戻し、 飽和 NH₄C1 を注意深く加えた。次に、 反応混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、 相を分離した。有機相をブラインで洗浄、 MgSO₄ で乾燥、 真空下で濃縮した。粗材料を SiO₂ (4 g) に融合し、 勾配フラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0 ~ 2 % MeOH) をして、 380 mg (1.27 mmol 、 収率 85 %) の第二級アルコールを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.18 (s , 1 H) , 5.898 (s , 1 H) , 4.36 - 4.08 (m , 5 H) , 2.85 (m , 1 H) , 1.25 (d , 3 H) . DME (8 mL) / Na₂CO₃ (2 M 、 1.9 mL) 中のこの第二級アルコール (380 mg 、 1.28 mmol) の溶液に、 3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (286 mg 、 1.9 mmol) および Pd (P (Ph)₃)₄ (70 mg) を加えた。次に、 フラスコを還流凝縮器に取り付け、 アルゴンでバージし、 一晩 85 に熱した。反応を、 1M NaOH (150 mL) に注ぎ、 結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料を SiO₂ (Hex 中 50 % EtOAc) に通して押し出すことによって精製して、 356 mg の材料を得て、 それをそのまま使用した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.1 (s , 1 H) , 8.11 (s , 1 H) , 7.63 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 7.88 (d , J = 7 Hz , 1 H) , 7.65 (t , J = 7 Hz , 1 H) , 7.17 (s , 1 H) , 6.05 (s , 1 H) , 4.40 (m , 2 H) , 4.27 (m , 1 H) , 4.15 - 4.05 (m , 2 H) , 2.87 (m , 1 H) , 1.26 (d , J = 6 Hz , 3 H) . THF (3 mL) 中のこのアルデヒド (356 mg 、 1.1 mmol) およびルパート試薬 (488 μL 、 3.3 mmol) の攪拌溶液に、 0 で TBAF (0.2 mL 、 1M THF 、 0.2 mmol) を加えた。低温で 30 分後、 冷浴を取り除き、 反応を室温にした。3 時間後、 反応を真空下で濃縮し、 フラスコを THF (20 mL) で

10

20

30

40

50

詰めた。これに過剰の T B A F を加え、反応を攪拌したままにした。脱保護が完了した時点で、E t O A c (1 0 0 m L) を加え、反応を、飽和N H ₄ C l 、ブラインで洗浄し、次にM g S O ₄ で乾燥、真空中で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(H e x 中 2 0 ~ 4 0 % E t O A c) によって精製して、1 0 0 m g (収率 2 3 %) の T R V - 1 4 5 1 、2 つのキラル中心に起因するジアステレオマーの 1 : 1 : 1 : 1 混合物を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , C D C l ₃) = 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 6 4 (m , 1 H) , 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 1 4 (s , 1 H) , 6 . 0 4 (s , 1 H) , 5 . 1 1 (m , 1 H) , 4 . 3 9 (m , 2 H) , 4 . 2 4 (m , 1 H) , 4 . 1 0 (m , 2 H) , 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 2 6 (d , J = 6 H z , 3 H) .¹⁰

【 0 1 6 4 】

TRV-1452



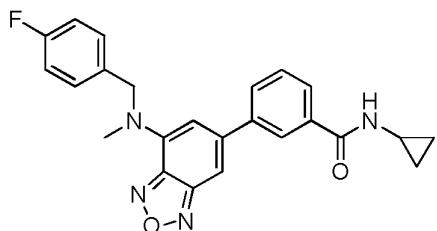
4 , 6 - ジブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール (2 . 0 1 3 g 、 7 . 2 4 m m o l) および (S) - ピロリジン - 2 - カルボン酸エチル塩酸塩 (1 . 4 3 g 、 7 . 9 6 m m o l) をチューブに集めた。チューブの排気、アルゴンでのフラッシュを 3 サイクル行った。次に、N M P (1 0 m L) および D I P E A (3 . 5 m L 、 1 9 . 9 m m o l) を加え、チューブを密封し、5 0 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮して、油を得た。次に、粗油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (1 5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、0 . 6 1 0 5 g (収率 2 5 %) のアニリンを得た。アニリン (1 . 6 9 6 g 、 4 . 9 m m o l) を D C M (2 0 m L) に溶かし、- 7 8 に冷やした。D I B A L (1 2 . 5 m L 、ヘキサン中の 1 . 0 M 溶液) を滴下し、次に反応を室温に一晩温めた。反応を M e O H でクエンチし、次に N a ₂ S O ₄ を加え、混合物を 3 0 分間攪拌した後、セライトに通して濾過した。有機相を E t O A c および水で希釈した。層を分離し、有機層を H ₂ O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー (3 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、1 . 2 9 4 g (収率 8 7 %) の第一級アルコールを得た。第一級アルコール (0 . 9 9 5 6 g 、 3 . 3 4 m m o l) を D C M (1 0 0 m L) に溶かし、D M P (2 . 1 2 4 9 g 、 5 . 0 m m o l) を加えた。反応を 2 時間攪拌し、次にそれを飽和 N a H C O ₃ (水溶液) でクエンチし、過剰の N a ₂ S O ₄ (8 . 0 g) を加え、固体がすべて溶けるまで混合物を攪拌した。次に、この混合物を D C M で抽出し、合わせた有機層を、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。精製 (2 0 % E t O A c / ヘキサンカラム) により、0 . 6 4 7 1 g (収率 6 5 %) のアルデヒドを得た。このアルデヒド (0 . 2 0 0 g 、 0 . 6 7 5 m m o l) およびピロリジン (0 . 0 6 m L 、 0 . 7 4 3 m m o l) を D C M (3 . 1 m L) に溶かし、次に N a B H (O A c) ₃ (0 . 2 0 0 3 g 、 0 . 9 4 5 m m o l) で処理し、混合物を 2 時間攪拌した。溶液を 0 に冷やし、1 N N a O H でクエンチした。次に、この混合物を E t O A c で抽出した。合わせた有機層を H ₂ O (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮して、粗アミンを得た。このアミンおよび 3 - ホルミルフェニルボロン酸 (0 . 1 0 6 3 g 、 0 . 7 0 9 m m o l) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×) 。次に、D M E (1 . 5 m L) および 2 M N a ₂ C O ₃ (1 . 0 m L 、 2 . 0 m m o l) を加え、続いて P d (P P h ₃) ₄ (0 . 0 3 8 9 g 、 0 . 0 3 3 m m o l) を加えた。次に、チューブを密閉して²⁰³⁰⁴⁰⁵⁰

、100に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油をTHF(3mL)に溶かし、0に冷やした。CF₃TMS(0.20mL, 1.35mmol)を加え、続いてTBAF(0.1mL, THF中の1.0M溶液)を加えた。次に、反応を60分間攪拌した後、0に再び冷やし、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層をEtOAcで再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(5%MeOH/DCM)によって精製して、0.1537g(収率51%)のTRV-1452を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz)=7.76-7.74(m, 2H), 7.68-7.65(m, 2H), 7.51-7.47(m, 4H), 7.08(s, 1H), 7.07(s, 1H), 6.22(s, 1H), 6.21(s, 1H), 5.11-5.05(m, 2H), 64.65(br s, 1H), 4.52(br s, 1H), 3.94-3.89(m, 2H), 3.65-3.59(m, 2H), 2.70-2.52(m, 12H), 2.28-2.25(m, 2H), 2.14-2.05(m, 6H), 1.81(br s, 8H).

【0165】

TRV-1453

20

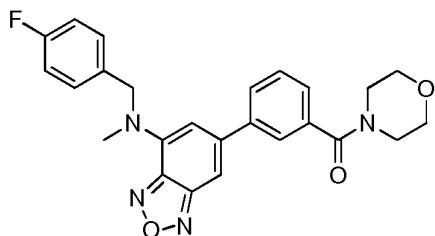


6-ブロモ-N-(4-フルオロベンジル)-N-メチルベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-アミン(1.00g、2.97mmol)および3-カルボキシフェニルボロン酸(0.5176g、3.12mmol)をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。次に、DME(8.9mL)および2M Na₂CO₃(6.0mL、11.9mmol)を加え、続いてPd(PPh₃)₄(0.1733g、0.15mmol)を加えた。次に、チューブを密閉して、100に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗材料を得た。これを5%MeOH/DCMカラムによって精製して、1.0873g(収率97%、化学純度90%)の酸を得た。酸(0.200g、0.529mmol)、シクロプロピルアミン(0.04mL、0.529mmol)、およびTEA(0.18mL、1.32mmol)の混合物を、EtOAc(6mL)中で攪拌し、氷浴で冷やした。T3P溶液(0.4040g、EtOAc中50%重量/重量)を滴下した。添加が完了した時点で反応を室温に温めた。次に、反応を水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。次に、粗材料をクロマトグラフィー(40%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.1109g(収率50%)のTRV-1453を得た。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz)=8.01(s, 1H), 7.72(dd, J=8, 1.6Hz, 2H), 7.51(t, J=8Hz, 1H), 7.26-7.23(m, 3H), 7.02(t, J=8Hz, 2H), 6.35(s, 1H), 6.32(br s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.17(s, 3H), 2.94-2.92(m, 1H), 0.92-0.85(m, 2H), 0.67-0.50

. 6 . 4 (m , 2 H) .

【 0 1 6 6 】

TRV-1454

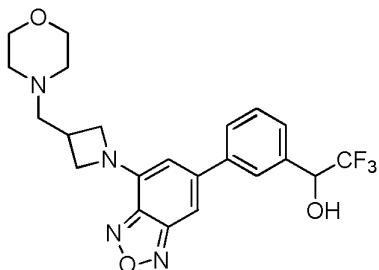


10

6 - プロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (1 . 0 0 g 、 2 . 9 7 m m o l) および 3 - カルボキシフェニルボロン酸 (0 . 5 1 7 6 g 、 3 . 1 2 m m o l) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×) 。次に、 D M E (8 . 9 m L) および 2 M N a 2 C O 3 (6 . 0 m L 、 1 1 . 9 m m o l) を加え、続いて P d (P P h 3) 4 (0 . 1 7 3 3 g 、 0 . 1 5 m m o l) を加えた。次に、チューブを密閉して、 1 0 0 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮して、粗材料を得た。これを 5 % M e O H / D C M 力ラムによって精製して、 1 . 0 8 7 3 g (収率 9 7 % 、化学純度 9 0 %) の酸を得た。酸 (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 2 9 m m o l) 、モルホリン (0 . 0 5 m L 、 0 . 5 2 9 m m o l) 、および T E A (0 . 1 8 m L 、 1 . 3 2 m m o l) の混合物を、 E t O A c (6 m L) 中で攪拌し、氷浴で冷やした。 T 3 P 溶液 (0 . 4 0 4 0 g 、 E t O A c 中 5 0 % 重量 / 重量) を滴下した。添加が完了した時点で反応を室温に温めた。次に、反応を水でクエンチし、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を、水 (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a 2 S O 4) 、濾過、濃縮した。次に、粗材料をクロマトグラフィー (6 5 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 3 3 1 g (収率 5 6 %) の T R V - 1 4 5 4 を得た。 ¹ H N M R (C D C 1 3 , 5 0 0 M H z) = 7 . 6 7 (d , J = 1 0 H z , 1 H) , 7 . 6 4 (s , 1 H) , 7 . 5 2 (t , J = 1 0 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 7 . 0 2 (t , J = 1 0 H z , 2 H) , 6 . 3 3 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (s , 2 H) , 3 . 8 1 (b r s , 4 H) , 3 . 6 3 (b r s , 2 H) , 3 . 4 8 (b r s , 2 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) .

【 0 1 6 7 】

TRV-1455



40

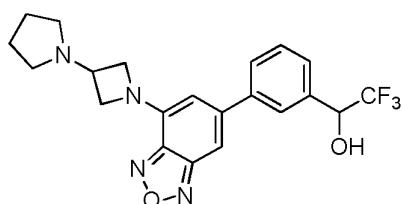
D C M (2 0 m L) 中の (1 - (6 - プロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - イル) メタノール (5 0 0 m g 、 1 . 7 6 m m o l) の攪拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1 . 1 g 、 2 . 6 4 m m o l) を加え、溶液を 1 時間攪拌したままにした。この時点で反応を E t O A c (1 0 0 m L) で希釈し、炭酸ナトリウム (飽和) で洗浄した。有機層を M g S O 4 で乾燥し、真空下で濃縮し

50

た。粗材料を SiO_2 (DCM) に通して押し出すことによって精製して、420 mg (1.49 mmol、収率84%) のアルデヒドを得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 9.96 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 5.96 (s, 1 H), 4.47 (m, 4 H), 3.7 (m, 1 H). DCM (5 mL) 中のこのアルデヒド (316 mg、1.1 mmol) の搅拌溶液に、モルホリン (105 μ L、1.21 mmol) を加え、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (326 mg、1.54 mmol) を加えた。反応が完了したと思われた時点で (TLC によってモニターした)、それを DCM (100 mL) で希釈し、水 (50 mL)、水酸化ナトリウム (1 M、50 mL) で洗浄し、次に MgSO_4 で乾燥、真空下で濃縮して、406 mg のアミンを得た。材料をさらに精製することなく使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.16 (s, 1 H), 5.85 (s, 1 H), 4.39 (m, 2 H), 3.97 (m, 2 H), 3.70 (m, 4 H), 3.05 (m, 1 H), 2.68 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2.45 (m, 4 H). DME (7 mL) / Na₂CO₃ (2 M、1.7 mL) 中のこのアミン (406 mg、1.15 mmol) の溶液に、3-ホルミルフェニルボロン酸 (259 mg、1.9 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (60 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、85 に一晩熱した。反応を、1 M NaOH (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料を SiO_2 (EtOAc 中 50% アセトン) に通して押し出すことによって精製して、380 mg (1 mmol、収率85%) のアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 10.1 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7.18 (s, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 4.46 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.04 (m, 2 H), 3.72 (t, J = 4 Hz, 4 H), 3.10 (m, 1 H), 2.72 (d, J = 7 Hz, 2 H), 2.47 (m, 4 H). THF (3 mL) 中のこのアルデヒド (380 mg、1.0 mmol) およびルバート試薬 (220 μ L、1.5 mmol) の搅拌溶液に、0 °C で TBAF (0.2 mL、1 M THF、0.2 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコを THF (20 mL) で詰めた。これに過剰の TBAF を加え、反応を搅拌したままにした。脱保護が完了した時点で、EtOAc (100 mL) を加え、反応を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (80% EtOAc、2% TEA、バランスHex) で精製して、100 mg (収率22%)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.72 (s, 1 H), 7.65 (dm, J = 8 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 5.13 (q, J = 5 Hz, 1 H), 4.44 (t, J = 8 Hz, 2 H), 4.01 (m, 2 H), 3.72 (t, J = 6 Hz, 4 H), 3.09 (m, 1 H), 2.92 (s, br, 1 H), 2.71 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2.47 (m, 4 H).

【0168】

TRV-1456



DCM (10 mL) に溶かした 1-(6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-オール (280 mg、1.04 mmol) の搅拌

10

20

30

40

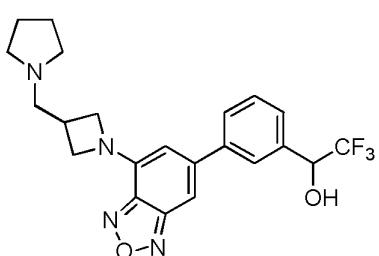
50

溶液に、DCM(4 mL)に溶かしたデス・マーチン試薬(オーケウッド)(571 mg、1.3 mmol)を加えた。1時間後、反応が濁り、沈殿物が形成される。材料を1 M NaOHに注ぎ、TBMEで抽出し、対応するケトンを得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) = 7.40(s, 1H), 6.13(s, 1H), 5.10(s, 4H). DCM(4 mL)中のケトン(226 mg、0.8 mmol)の搅拌溶液に、ピロリジン(75 μL、0.9 mmol)、冰酢酸(45 μL、0.9 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(250 mg、1.26 mmol)を加えた。反応が完了したと思われた時点で(TLC)、それをEtOAc(100 mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(1 M水溶液)で洗浄した。次に、有機相を、ブラインで洗浄、MgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗アミンをフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc)によって精製して、216 mg(0.7 mmol、収率79%)の材料を得た。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) = 7.18(s, 1H), 5.89(s, 1H), 4.28(m, 2H), 4.21(m, 2H), 3.53(m, 1H), 2.57(m, 4H), 1.58(m, 4H). DME(4 mL)/Na₂CO₃(2 M、1.05 mL)中のこのアミン(216 mg、0.7 mmol)の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸(158 mg、1.05 mmol)およびPd(PPh₃)₄(60 mg)を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、85℃に一晩熱した。反応を、1 M NaOH(150 mL)に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂(EtOAc 1% MeOH)に通して押し出すことによって精製して、212 mgのアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) = 10.1(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.93(d, J = 8 Hz, 1H), 7.87(d, J = 8 Hz, 1H), 7.63(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.05(s, 1H), 4.43(m, 2H), 4.24(m, 2H), 3.53(m, 1H), 2.58(m, 4H), 1.85(m, 4H). THF(3 mL)中のこのアルデヒド(212 mg、0.6 mmol)およびルパート試薬(266 μL、1.8 mmol)の搅拌溶液に、0℃でTBAF(0.2 mL、1 M THF、0.2 mmol)を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコをTHF(20 mL)で詰めた。これに過剰のTBAFを加え、反応を搅拌したままにした。脱保護が完了した時点で、EtOAc(100 mL)を加え、反応を、飽和NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM中2%MeOH)によって精製して、16 mg(収率6.2%)を得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO) = 7.89(s, 1H), 7.81(d, J = 8 Hz, 1H), 7.56(m, 2H), 7.31(s, 1H), 6.96(d, J = 6 Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 5.28(m, 1H), 4.38(m, 2H), 4.16(m, 2H), 3.52(m, 1H), 2.51(m, 4H), 1.73(m, 4H).

【0169】

TRV-1457

40



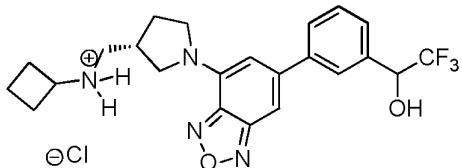
DCM(20 mL)中の(1-(6-ブロモベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-4-イル)アゼチジン-3-イル)メタノール(500 mg、1.76 mmol)

50

の搅拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（1.1 g、2.64 mmol）を加え、溶液を1時間搅拌したままにした。この時点で反応をEtOAc（100 mL）で希釈し、炭酸ナトリウム（飽和）で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗材料をSiO₂（DCM）に通して押し出すことによって精製して、420 mg（1.49 mmol、収率84%）のアルデヒドを得た。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）= 9.96 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H). DCM（5 mL）中のこのアルデヒド（316 mg、1.1 mmol）の搅拌溶液に、ピロリジン（118 μL、1.45 mmol）を加え、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（385 mg、1.82 mmol）を加えた。反応が完了したと思われた時点で（TLCによってモニターした）、それをDCM（100 mL）で希釈し、水（50 mL）、水酸化ナトリウム（1 M、50 mL）で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮して、425 mgを得た。材料をさらに精製することなく使用した。¹H NMR（500 MHz, CDCl₃）= 7.14 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.76 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.79 (m, 4H). DME（8 mL）/Na₂CO₃（2 M、1.9 mL）中のアミン（425 mg、1.26 mmol）の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸（283 mg、1.9 mmol）およびPd(PPh₃)₄（66 mg）を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、85℃に一晩熱した。反応を、1 M NaOH（150 mL）に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂（EtOAc 中 50% アセトン）に通して押し出すことによって精製して、274 mg（0.75 mmol、収率75%）のアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。¹H NMR 500 MHz, CDCl₃) = 10.10 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.48 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.81 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.54 (m, 4H), 1.80 (m, 4H). THF（3 mL）中のこのアルデヒド（274 mg、0.75 mmol）およびルパート試薬（166 μL、1.1 mmol）の搅拌溶液に、0℃でTBAF（0.1 mL、1 M THF、0.1 mmol）を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコをTHF（20 mL）で詰めた。これに過剰のTBAFを加え、反応を搅拌したままにした。脱保護が完了した時点で、EtOAc（100 mL）を加え、反応を、飽和NH₄C₁、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（50% EtOAc、49% Hex、1% TEA）によって精製して、70 mg（収率22%）を得た。¹H NMR（500 MHz, DMSO-D₆）= 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.59 (dm, J = 7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.74 (d, J = 7 Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 1.68 (m, 4H).

【0170】

TRV-1458



4, 6 -ジプロモベンゾ[*c*][1, 2, 5]オキサジアゾール(2.013g、7.24mmol)および(S)-ピロリジン-2-カルボン酸エチル塩酸塩(1.43g、7.96mmol)をチューブに集めた。チューブの排気、アルゴンでのフラッシュを3サイクル行った。次に、NMP(10mL)およびDIPSEA(3.5mL、19.9mmol)を加え、チューブを密封し、50℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、粗油をフラッシュカラムクロマトグラフィー(15%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、0.6105g(収率25%)のアニリンを得た。アニリン(1.696g、4.9mmol)をDCM(20mL)に溶かし、-78℃に冷やした。DIBAL(12.5mL、ヘキサン中の1.0M溶液)を滴下し、次に反応を室温に一晩温めた。反応をMeOHでクエンチし、次にNa₂SO₄を加え、混合物を30分間攪拌した後、セライトに通して濾過した。有機相をEtOAcおよび水で希釈した。層を分離し、有機層をH₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。粗材料をクロマトグラフィー(30%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、1.294g(収率87%)の第一級アルコールを得た。第一級アルコール(0.9956g、3.34mmol)をDCM(100mL)に溶かし、DMP(2.1249g、5.0mmol)を加えた。反応を2時間攪拌し、次にそれを飽和NaHCO₃(水溶液)でクエンチし、過剰のNa₂SO₄(8.0g)を加え、固体がすべて溶けるまで混合物を攪拌した。次に、この混合物をDCMで抽出し、合わせた有機層を、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮した。精製(20%EtOAc/ヘキサンカラム)により、0.6471g(収率65%)のアルデヒドを得た。このアルデヒド(0.206g、0.696mmol)およびシクロブチルアミン塩酸塩(0.0794g、0.738mmol)をメタノール(3mL)に溶かし、TEA(0.19mL、1.39mmol)を加えた。この材料を24時間攪拌し、次に0℃に冷やした。次に、この混合物にNaBH₄(0.0685g、1.81mmol)を小分けにして加えた。混合物を60分間攪拌し、次に1N NaOH(水溶液)でクエンチした。混合物をEtOAc(3×)で抽出し、合わせた有機物を、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗アミンを得た。THF(5mL)中のこのアミンの溶液に、0℃でTEA(0.19mL、1.39mmol)、DMAP(結晶)を加え、次にBOC₂O(0.1822g、0.835mmol)を加えた。反応をTLCによってモニターしながら0℃で攪拌した。次に、それをH₂Oでクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を、H₂O(3×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗カルバミン酸塩を得た。このカルバミン酸塩および3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1094g、0.73mmol)をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。次に、DME(1.6mL)および2M Na₂CO₃(1.1mL、2.09mmol)を加え、続いてPd(PPh₃)₄(0.0402g、0.0348mmol)を加えた。次に、チューブを密閉して、80℃に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油をTHF(4mL)に溶かし、0℃に冷やした。CF₃TMS(0.21mL、1.39mmol)を加え、続いてTBAF(0.07mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。次に、反応を60分間攪拌した後、0℃に再び冷やし、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層をEtOAcで再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、トリフルオロカルビノールをジアステレオマーの混合物として得た。次に、この粗材料をDCM(15mL)に溶かし、0℃に冷やした。TFA(0.53mL)を加え、混合物を36時間攪拌した後、飽和NaHCO₃(水溶液)でクエンチした。この混合物をDCM(5×)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥、濾過し、次に濃縮した。この

10

20

30

40

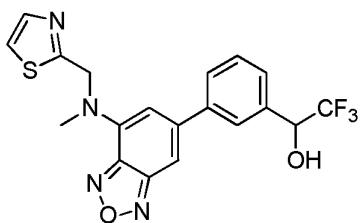
50

粗材料を 5 % MeOH / DCM カラムによって精製して、0.130 g の遊離アミンを得た。次に、この材料を 0 °C で MeOH に溶かし、大過剰のメタノール性 HCl で処理した。反応混合物を 30 分間攪拌し、次に濃縮して、0.081 g (収率 24 %、8段階) の TRV-1458 を得た。¹H NMR (MeOD, 700 MHz) = 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.78 - 3.77 (m, 1H), 3.52 - 3.50 (m, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.25 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 9H), 1.99 - 1.90 (m, 2H).

【0171】

10

TRV-1459



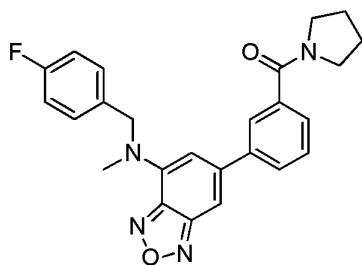
20

4,6-ジブロモベンゾ[*c*][1,2,5]オキサジアゾール (1.1509 g, 4.14 mmol) および N-メチル-1-(チアゾール-2-イル)メタンアミン (4.97 mmol) をチューブに集めた。チューブの排気、アルゴンでのフラッシュを 3 サイクル行った。次に、NMP (6 mL) および DIPEA (0.94 mL, 5.38 mmol) を加え、チューブを密封し、100 °C に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、粗油をフラッシュカラムクロマトグラフィー (30% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、0.1872 g (収率 14 %) のアニリンを得た。このアニリン (0.1872 g, 0.58 mmol) および 3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.0899 g, 0.60 mmol) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3×)。次に、DME (1.5 mL) および 2 M Na₂CO₃ (0.9 mL, 1.74 mmol) を加え、続いて Pd(PPh₃)₄ (0.0335 g, 0.029 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉して、85 °C に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油を THF (4 mL) に溶かし、0 °C に冷やした。CF₃TMS (0.17 mL, 1.16 mmol) を加え、続いて TBAF (0.06 mL, THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。次に、反応を 60 分間攪拌した後、0 °C に再び冷やし、4 N HCl (水溶液) を加え、60 分間攪拌した。混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層を EtOAc で再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって段階的勾配 (100% DCM ~ 0.5% MeOH / DCM) で精製して、0.0339 g (収率 14 %、3段階) の TRV-1459 を得た。¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz) = 7.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H).

【0172】

40

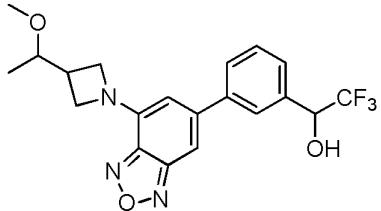
50

TRV-1460

10

6 - ブロモ - N - (4 - フルオロベンジル) - N - メチルベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - アミン (1 . 0 0 g 、 2 . 9 7 m m o l) および 3 - カルボキシフェニルボロン酸 (0 . 5 1 7 6 g 、 3 . 1 2 m m o l) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした (3 ×) 。次に、 D M E (8 . 9 m L) および 2 M N a ₂ C O ₃ (6 . 0 m L 、 1 1 . 9 m m o l) を加え、続いて P d (P P h ₃) ₄ (0 . 1 7 3 3 g 、 0 . 1 5 m m o l) を加えた。次に、チューブを密閉して、 1 0 0 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および E t O A c で希釈した。層を分離し、水層を E t O A c で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮して、粗材料を得た。これを 5 % M e O H / D C M カラムによって精製して、 1 . 0 8 7 3 g (収率 9 7 % 、化学純度 9 0 %) の酸を得た。酸 (0 . 3 7 7 4 g 、 1 . 0 m m o l) 、ピロリジン (0 . 0 8 3 m L 、 1 . 0 m m o l) 、および T E A (0 . 3 5 m L 、 2 . 5 m m o l) の混合物を、 E t O A c (1 0 m L) 中で攪拌し、氷浴で冷やした。 T 3 P 溶液 (0 . 7 6 3 6 g 、 E t O A c 中 5 0 % 重量 / 重量) を滴下した。添加が完了した時点で反応を室温に温めた。次に、反応を水でクエンチし、 E t O A c で抽出した。合わせた有機層を水 (3 ×) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (N a ₂ S O ₄) 、濾過、濃縮した。次に、粗材料を 2 つの連続したカラム (7 5 % E t O A c / ヘキサン、次に 7 0 % E t O A c / ヘキサン) によって精製して、 0 . 1 4 3 6 g (収率 3 3 % 、 9 6 % 粗タンパク質) の T R V - 1 4 6 0 を得た。¹ H N M R (C D C 1 3 , 5 0 0 M H z) = 7 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 6 5 (d , J = 1 0 H z , 1 H) , 7 . 5 5 (d , J = 1 0 H z , 1 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 8 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 3 (m , 3 H) , 7 . 0 1 (t , J = 1 0 H z , 2 H) , 6 . 3 5 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 3 . 6 8 (t , J = 5 H z , 2 H) , 3 . 4 5 (t , J = 5 H z , 2 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 5 (m , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 6 (m , 2 H) .

【 0 1 7 3 】

TRV-1461

40

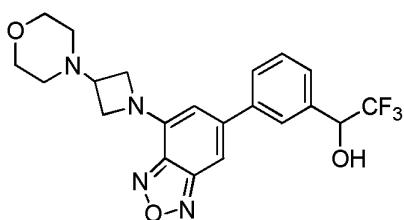
1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 (1 . 5 g 、 5 m m o l) を T H F (5 0 m L) に溶かし、 0 に冷やした。これに B H ₃ - T H F (1 0 m L 、 1 0 m m o l) を加えた。反応を一晩室温にした。翌日、反応を A c O H でクエンチし、 E t O A c に抽出した。洗浄液がリトマス紙で青にとどまるまで有機層を 1 M N a O H で洗浄し、次に真空下で濃縮した。粗材料を S i O ₂ に融合し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (3 : 2 H e x : E t O A c)

50

によって精製して、800mgの第一級アルコール（収率56%）を得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) = 7.05 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.11 (t, J = 8Hz, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.00 (m, 1H)。DCM (20mL)中のアルコール (500mg, 1.76mmol) の搅拌溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.1g, 2.64mmol) を加え、溶液を1時間搅拌したままにした。この時点で反応をEtOAc (100mL) で希釈し、炭酸ナトリウム（飽和）で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、真空下で濃縮した。粗材料をSiO₂ (DCM) に通して押し出すことによって精製して、420mg (1.49mmol、収率84%) のアルデヒドを得た。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) = 9.96 (d, J = 2Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.7 (m, 1H)。THF (10mL) 中のこのアルデヒド (420mg, 1.5mmol) の0°の搅拌溶液に、臭化メチルマグネシウム (1M、1.8mL) を加えた。温度を下げる10分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。1時間後、反応を冷やして0°に戻し、飽和NH₄C1を注意深く加えた。次に、反応混合物をEtOAc (100mL) で希釈し、相を分離した。有機相をブラインで洗浄、MgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をSiO₂ (4g) に融合し、勾配フラッショカラムクロマトグラフィー (DCM中0~2%MeOH) をして、380mg (1.27mmol、収率85%) の第二級アルコールを得た。THF (5mL) に溶かし、0°に冷やした第二級アルコール（約190mg、0.65mmol）の溶液に、油 (100mg、3mmol) 中のNaH 60%を加えた。初期の発泡が鎮まった時点で、MeI (200μL、3mmol) を滴下して加え、反応混合物を放置して室温にした。18時間後、反応を冷やして0°に戻し、NH₄C1を注意深く加えた。反応混合物をEtOAcで抽出 (3×50mL)、ブライン (1×50mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。粗材料をSiO₂ (Hex中80%DCM) に通して押し出すことによって精製して、160mg (収率78%) のメチルエーテルを得て、それをそのまま使用した。DME (4mL) / Na₂CO₃ (2M、0.75mL) 中のメチルエーテル (160mg、0.5mmol) の溶液に、3-ホルミル-フェニルボロン酸 (113mg、1.5mmol) およびPd (PPh₃)₄ (40mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、85°に一晩熱した。反応を、1M NaOH (150mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料をSiO₂ (DCM / 5% EtOAc) に通して押し出すことによって精製して、150mgのアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。THF (2mL) 中のアルデヒド (150mg、0.4mmol) およびルパート試薬 (98μL、0.7mmol) の搅拌溶液に、0°でTBAF (0.2mL、1M THF、0.2mmol) を加えた。低温で30分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコをTHF (20mL) で詰めた。これに過剰のTBAFを加え、反応を搅拌したままにした。脱保護が完了した時点で、EtOAc (100mL) を加え、反応を、飽和NH₄C1、ブラインで洗浄し、次にMgSO₄で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッショカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30%EtOAc) によって精製して、37mg (収率23%) のTRV-1461、2つのキラル中心に起因するジアステレオマーの1:1:1:1混合物を得た。¹H NMR (500MHz, DMSO) = 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.55 (p, J = 6Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (s, br, 1H), 1.78 (d, J = 6Hz, 3H)。

【0174】

TRV-1462

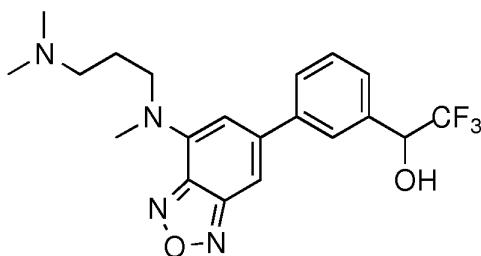


10 DCM (10 mL) に溶かした 1 - (6 - ブロモベンゾ [c] [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル) アゼチジン - 3 - オール (730 mg、2.7 mmol) の搅拌溶液に、DCM (10 mL) に溶かしたデス・マーチン試薬 (オークウッド) (1.26 g、2.97 mmol) を加えた。1 時間後、反応が濁り、沈殿物が形成される。材料を 1 M NaOH に注ぎ、TBME で抽出して、対応するケトンを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) = 7.40 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.10 (s, 4H). DCM (4 mL) 中のケトン (300 mg、1.1 mmol) の搅拌溶液に、モルホリン (160 μL、1.23 mmol)、冰酢酸 (65 μL、1.1 mmol)、およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (360 mg、1.68 mmol) を加えた。反応が完了したと思われた時点で (TLC)、それを EtOAc (100 mL) で希釈し、水酸化ナトリウム (1 M 水溶液) で洗浄した。次に、有機相を、ブラインで洗浄、MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗アミンをフラッシュクロマトグラフィー (EtOAc) によって精製して、470 mg (1.4 mmol、収率 52%) の材料を得た。DME (5 mL) / Na₂CO₃ (2 M、2 mL) 中のこのアミン (470 mg、1.4 mmol) の溶液に、3 - ホルミル - フェニルボロン酸 (180 mg、1.05 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (80 mg) を加えた。次に、フラスコを還流凝縮器に取り付け、アルゴンでバージし、85° に一晩熱した。反応を、1 M NaOH (150 mL) に注ぎ、結果として得られた固体を真空単離することによってワークアップした。粗材料を SiO₂ (EtOAc 1% MeOH) に通して押し出すことによって精製して、300 mg のアルデヒドを得て、それをそのまま使用した。THF (3 mL) 中のこのアルデヒド (300 mg、0.8 mmol) およびルパート試薬 (240 μL、1.6 mmol) の搅拌溶液に、0° で TBAF (0.2 mL、1 M THF、0.2 mmol) を加えた。低温で 30 分後、冷浴を取り除き、反応を室温にした。3 時間後、反応を真空下で濃縮し、フラスコを THF (20 mL) で詰めた。これに過剰の TBAF を加え、反応を搅拌したままにした。脱保護が完了した時点で、EtOAc (100 mL) を加え、反応を、飽和 NH₄Cl、ブラインで洗浄し、次に MgSO₄ で乾燥、真空下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% MeOH) によって精製して、40 mg (収率 9%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO) = 7.71 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.41 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.42 (p, J = 6 Hz, 1H), 2.87 (s, ブロード, 1H), 2.48 (m, 4H).

20 【0175】

30

40

TRV-1465

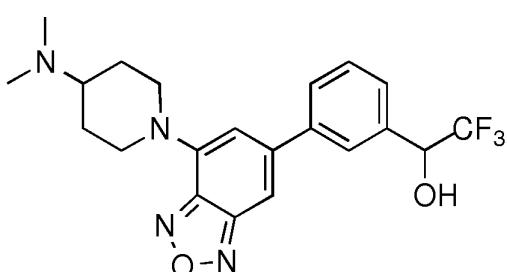
10

NMP (2 mL) 中のジブロモベンゾフラザン (0.500 g、1.8 mmol)、N₁, N₁, N₃-トリメチルプロパン-1, 3-ジアミン (0.28 mL、1.9 mmol)、およびDIPPEA (0.31 mL、1.8 mmol) の混合物を、100 に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物を EtOAc および水で希釈した。層を分離した後、水層を塩基性にし、EtOAc で抽出した (3×)。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過、および濃縮して、粗アニリンを得た。この材料を 10% MeOH / DCM カラムによって精製して、0.3988 g のアニリンを得た。このアニリン (0.3988 g、1.27 mmol) および 3-ホルミルフェニルボロン酸 (0.2488 g、1.66 mmol) をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでパージした (3×)。次に、DME (2.8 mL) および 2 M Na₂CO₃ (1.9 mL、3.8 mmol) を加え、続いて Pd(PPh₃)₄ (0.074 g、0.064 mmol) を加えた。次に、チューブを密閉して、100 に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水 (5×)、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油を THF (5 mL) に溶かし、0 に冷やした。CF₃TMS (0.38 mL、2.54 mmol) を加え、続いて TBAF (0.13 mL、THF 中の 1.0 M 溶液) を加えた。次に、反応を 60 分間攪拌した後、0 に再び冷やし、4 N HCl (水溶液) を加え、60 分間攪拌した。混合物を水および EtOAc で希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層を EtOAc で再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / DCM) によって精製して、0.061 g (収率 12%、2段階) の TRV-1465 を得た。¹H NMR (DMSO, 500 MHz) = 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 3.92 (t, J = 10 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.24 (t, J = 10 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.77 - 1.71 (m, 2H).

【0176】

TRV-1466

40



NMP (3 mL) 中のジブロモベンゾフラザン (0.4669 g、1.68 mmol)

50

、N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(0.2263g、1.76mmol)およびDIPPEA(0.29mL、1.68mmol)の混合物を、95に一晩熱した。室温に冷やした後、混合物をEtOAcおよび水で希釈した。層を分離した後、水層を塩基性にして、EtOAcで抽出した(3×)。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)、濾過、および濃縮して、粗アニリンを得た。この材料を5%MeOH/DCMカラムによって精製して、0.2221gのアニリンを得た。このアニリン(0.2221g、0.68mmol)および3-ホルミルフェニルボロン酸(0.1334g、0.89mmol)をチューブに集めた。チューブを排気して、アルゴンでバージした(3×)。次に、DME(3.0mL)および2M Na₂CO₃(2.0mL、4mmol)を加え、続いてPd(PPh₃)₄(0.039g、0.034mmol)を加えた。¹⁰次に、チューブを密閉して、100に一晩熱した。室温に冷やして、混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出した。次に、合わせた有機層を、水(5×)、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、油を得た。次に、この粗油をTHF(5mL)に溶かし、0に冷やした。CF₃TMS(0.20mL、1.36mmol)を加え、続いてTBAF(0.07mL、THF中の1.0M溶液)を加えた。次に、反応を60分間攪拌した後、0に再び冷やし、4N HCl(水溶液)を加え、60分間攪拌した。混合物を水およびEtOAcで希釈した。層を分離し、水層を塩基性にした。次に、水層をEtOAcで再抽出した。合わせた有機層を、水、ブラインで洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)、濾過、濃縮して、粗油を得た。この材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー(10%MeOH/DCM)によって精製して、0.061g(収率24%、2段階)のTRV-1466を得た。¹H NMR(DMSO, 700MHz) = 7.90(s, 1H), 7.83(d, J = 7Hz, 1H), 7.51(d, J = 3Hz, 1H), 7.59(d, J = 7Hz, 1H), 7.55(t, J = 7Hz, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.33(d, J = 7Hz, 2H), 7.23(s, 1H), 7.03(d, J = 14Hz, 2H), 6.96(d, J = 3Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 5.30-5.27(m, 1H), 4.33(d, J = 7Hz, 2H), 3.05(t, J = 14Hz, 2H), 2.41-2.39(m, 1H), 2.23(s, 6H), 1.93(d, J = 14Hz, 2H), 1.61-1.54(m, 2H).

【0177】**生物学的データ**

以下の方法論を用いた:

【0178】**40 原液の調製**

⁴⁰(1.0mg)を1.5mLミクロチューブ内でHFIP(1mL)で前処理し、20分間超音波処理して、事前に形成されたあらゆる凝集物を分解した。HFIPをアルゴン流で除去し、⁴⁰をトリス塩基(5.8mL、20mM、pH~10)に溶解させた。pHを濃HCl(~10μl)で7.4に調整し、その溶液を、使用前にシリングフィルター(0.2μm)を用いて濾過した。

【0179】

⁴²およびタウタンパク質を上記手順に類似した方法で調製した。

【0180】**ThT 凝集アッセイ**

凝集に対する動態学的ThTアッセイは、Chalifour et al.(Chalifour et al., 2003, J. Biol. Chem. 278: 34874-81)のそれと同様である。簡潔に説明すると、事前処理した⁴⁰または⁴²(20mM Tris中40μl、pH7.4)を、等量の、Tris中8μlチオフラビンT(ThT)(20mM、pH7.4、300mM NaCl)で希釈した。⁴⁰/ThT(200μl)の一定分量を黒色ポリスチレン96ウェルプレートのウェルに加え、その後、2μLのDMSO中化合物(種々の濃度)、またはDMSO単独(対照)を加えた。インキュベーションを3連で行い、20μl⁴⁰、20mM Tris(pH7.4)中の種々の濃度の化合物、150mM NaCl、1%DMSOを含⁵⁰

有させた。プレートを透明なポリスチレン製の蓋で覆い、T e c a n G e n i o sマイクロプレートリーダーにおいて37℃でインキュベートした。

【0181】

T h S タウ凝集アッセイ

タウ凝集に対する動態学的T h Sアッセイは、T h Tの代わりにT h i o f l a v i n S (T h S)が使用され、タウタンパク質が の代わりに使用される以外は、概ね上記の手順に従う。

T h T および T h S 凝集アッセイの解析

各読み取りの前にまず15秒間激しく振盪し、10秒間静置させた後に、蛍光読み取り (ex = 450 nm、em = 480 nm) を15分毎に行った。活性化合物は、対照において起こった経時的な蛍光の増加を減弱させた。図1～図7において、この手順が実行された期間は80時間(X軸の右端部)にまで及び、その時点で、蛍光の増加は漸近線に概ね達した。80時間におけるDMSO対照を100%凝集(0%阻害)として、および0時間におけるDMSO対照を0%凝集(100%阻害)として定義することで、所与の濃度の化合物について、高い程良い%阻害スコアを算出することができる。いくつかの濃度にわたってこの手順を繰り返すことで、いくつかの化合物についての以下の表に記載される、平均阻害濃度(IC₅₀)を測定することができる。

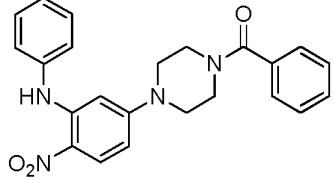
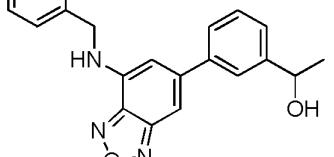
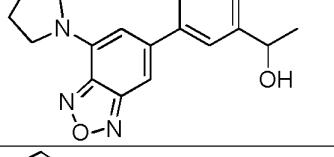
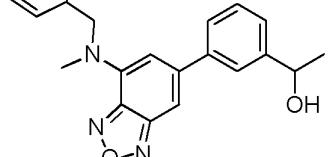
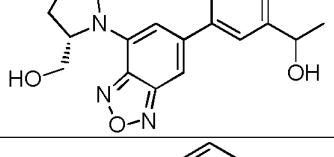
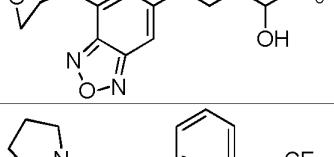
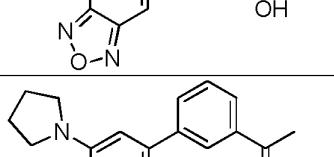
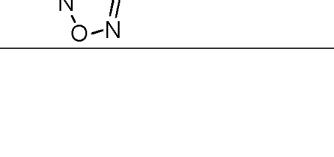
【0182】

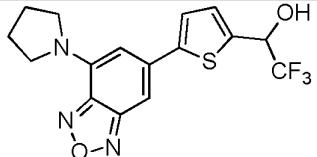
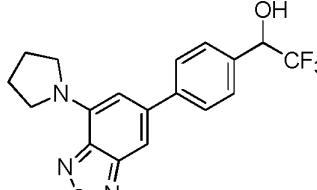
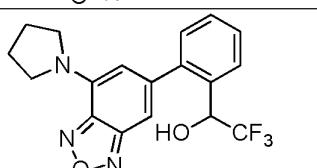
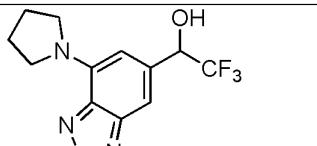
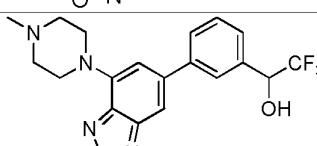
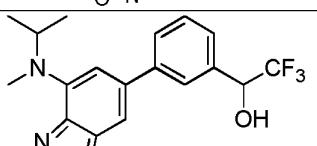
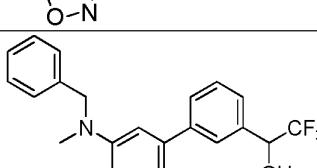
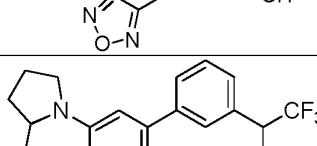
データは下記の表に要約され；括弧内に記載される数字は、比較のためにこの表中に第一エントリとして記載される、化合物ID1027に対するその特定の実験における値である。

【0183】

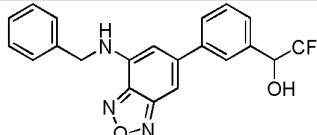
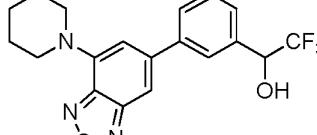
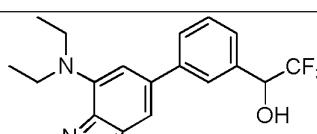
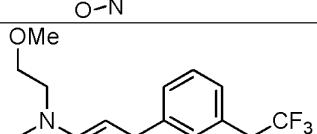
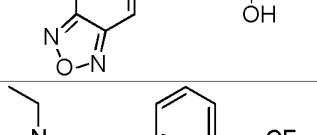
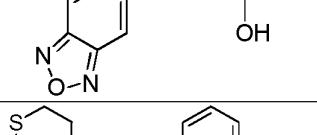
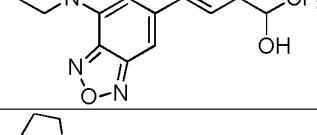
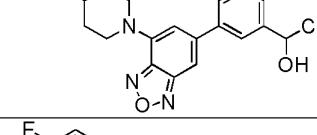
10

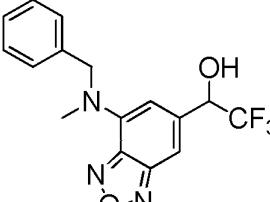
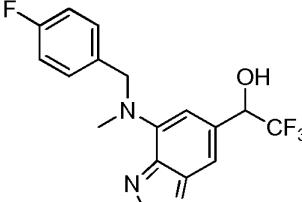
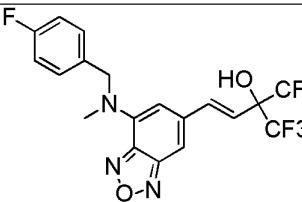
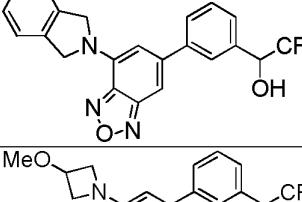
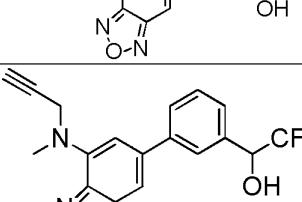
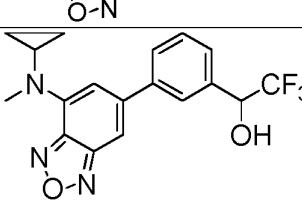
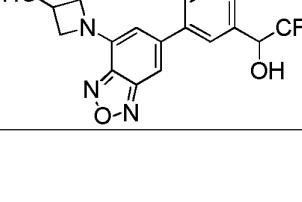
20

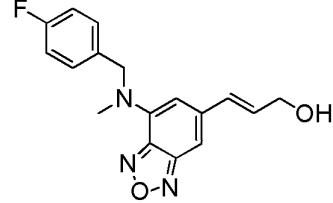
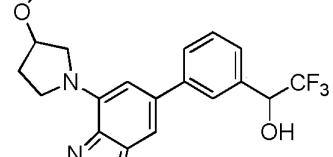
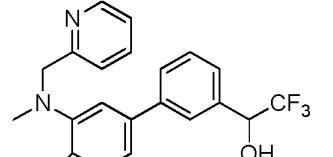
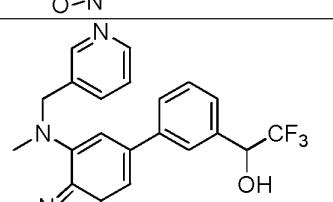
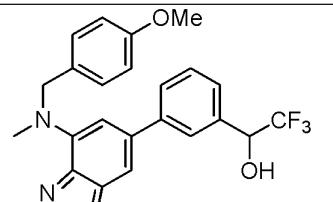
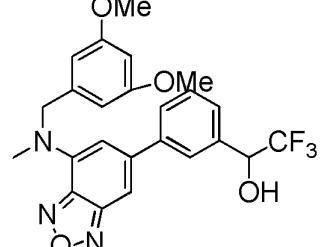
ID	構造	IC ₅₀ A _β 1- 40	A _β 40 (20 μM) での%阻害	A _β 40 10 μM での%阻害	A _β 40 (5μm) での%阻害	A _β 40 (3μm) での%阻害
1027						
1259			66.34 (66.24)			
1310			81.54 (64.67)			
1358			72.72 (67.72)			
1359			75.19 (67.72)			
1360			58.91 (67.72)			
1361			88.94 (67.72)			
1362			41.36 (65.29)			

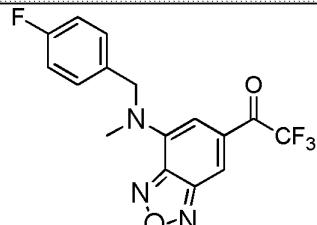
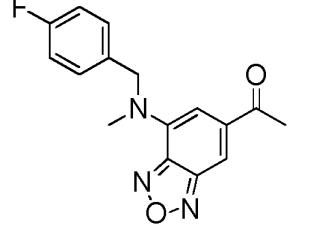
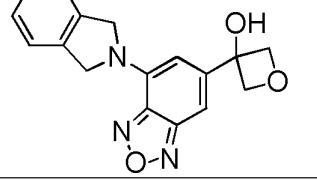
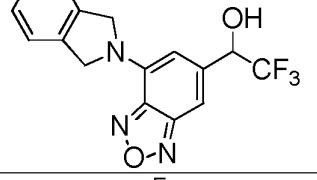
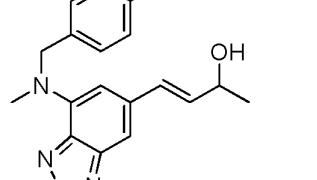
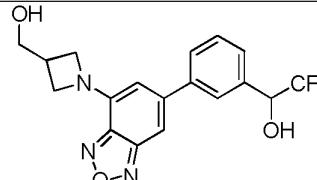
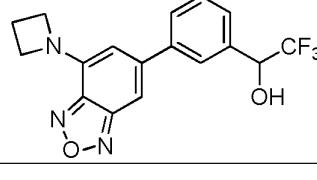
ID	構造	IC50 A β 1- 40	A β 40 (20 μ M) での%阻害	A β 40 10 μ M での%阻害	A β 40 (5 μ m) での%阻害	A β 40 (3 μ m) での%阻害
1364		1.00 (10.47)				
1365		0.92 (10.47)				
1366		3.03 (10.47)				
1368				61.43 (53.47)		
1376		51.7 (14.7)				
1377		1.86 (22.1)				
1378		2.38 (22.1)				
1379		1.65 (22.1)				

【 0 1 8 5 】

ID	構造	IC50 A β 1- 40	A β 40 (20 μ M) での%阻害	A β 40 10 μ M での%阻害	A β 40 (5 μ m) での%阻害	A β 40 (3 μ m) での%阻害
1380					57.10 (55.8)	
1381					70.36 (55.78)	
1382					60.02 (55.78)	
1383					54.94 (55.78)	
1384					72.39 (55.78)	
1385					65.63 (55.78)	
1387		5.76	78 (69)	52 (56)	40 (38)	
1390			75 (69)		51 (48)	

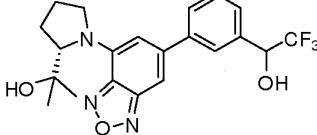
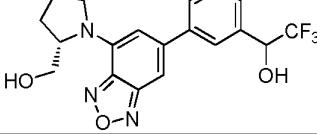
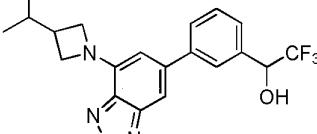
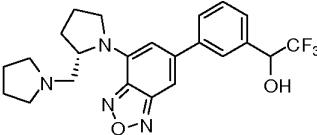
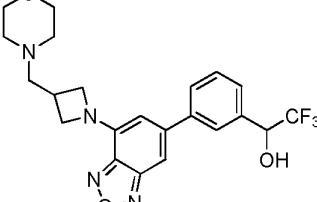
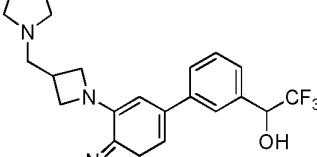
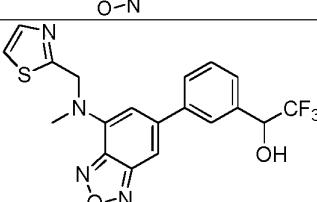
ID	構造	IC ₅₀ A _β 1- 40	A _β 40 (20 μM) での%阻害	A _β 40 10 μM での%阻害	A _β 40 (5 μM) での%阻害	A _β 40 (3 μM) での%阻害
1392			69(53)		36 (28)	
1397			61(53)		38(28)	
1400			80 (58)		48 (34)	
1401			58 (58)		39 (34)	
1403			81 (58)		51 (34)	
1404			69 (52)		39 (28)	
1405			76 (52)		46 (28)	
1406			83 (52)		53 (28)	

ID	構造	IC ₅₀ A _β 1- 40	A _β 40 (20 μM) での%阻害	A _β 40 10 μM での%阻害	A _β 40 (5 μM) での%阻害	A _β 40 (3 μM) での%阻害
1409			69 (52)		50 (28)	
1411			81 (53)		56(28)	
1412			64(53)		51(28)	
1413			61.3(53)		53(28)	
1414			69(53)		53(28)	
1415			53 (51)		52 (33)	

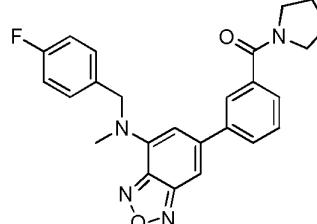
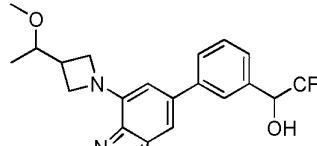
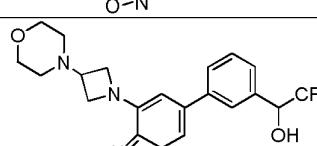
ID	構造	IC50 A β 1- 40	A β 40 (20 μ M) での%阻害	A β 40 10 μ M での%阻害	A β 40 (5 μ m) での%阻害	A β 40 (3 μ m) での%阻害
1417			75 (51)		52 (33)	
1418			55 (51)		34 (33)	
1419			55 (51)		48 (33)	
1420			48 (51)		44 (33)	
1427				41 (38)		18 (18)
1428				78 (47)		52 (26)
1432				51 (47)		23 (26)

ID	構造	IC ₅₀ A _β 1- 40	A _β 40 (20 μM) での%阻害	A _β 40 10 μM での%阻害	A _β 40 (5 μm) での%阻害	A _β 40 (3 μm) での%阻害
1435				66 (50)	52 (34)	
1436				67 (50)	48 (33)	
1437				50 (50)	44 (33)	
1440				60 (50)	52 (33)	
1441				64 (50)	47 (33)	
1442				43 (50)	29 (33)	
1446				50 (50)	29 (36)	
1447				70 (50)	54 (36)	
1448				55 (50)	45 (36)	

--

ID	構造	IC50 A β 1- 40	A β 40 (20 μ M での%阻害	A β 40 10 μ M での%阻害	A β 40 (5 μ m での%阻害	A β 40 (3 μ m での%阻害
1449				72 (50)	55 (36)	
1450				79 (50)	57 (36)	
1451				73 (56)	54 (38)	
1452				63(47)	50(23)	
1455				60(47)	41(23)	
1456				64 (47)	36(23)	
1457				65(47)	51(23)	
1459				62 (56)	47 (38)	

【 0 1 9 1 】

ID	構造	IC50 Aβ 1- 40	Aβ 40 (20 μM) での%阻害	Aβ 40 10 μM での%阻害	Aβ 40 (5 μM) での%阻害	Aβ 40 (3 μM) での%阻害
1460				44 (56)	36 (38)	
1461				71.7 (46.8)	58.9 (22.9)	
1462				48 (56)	53 (38)	
1465	上記パラメータ0383により			62.0	43.8	
1466	上記パラメータ0386により			49.0	36.9	

【0192】

ビオチン (1-42)オリゴマーアッセイ

下記のアッセイは H. LEVINE III. Biotin-avidin interaction-based screening assay for Alzheimer's - peptide oligomer inhibitors, ANAL. Biochem. 356 (2006) 265-272 および A. Frey, B. Mecklein, D. Externest, M.A. Schmidt. A stable and highly sensitive 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine-based substrate reagent for enzyme-linked immunosorbent assays, J. Immunol. Methods 233 (2000) 47-56 からの出典であった。

【0193】

ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) 中 0.2 mg / ml のビオチン (1-42) (AnaSpec 社) を、20 倍量の HFIP でさらに希釈し、次にそれをアルゴン流下で蒸発させた。20 倍量のトリフルオロ酢酸を添加し、10 分間静置し、次いでアルゴン流下で蒸発させた。さらに、20 倍量の HFIP を添加し、アルゴン流下で蒸発させた。ビオチン (1-42) を DMSO 中 2.3 mg / ml の最終濃度にした。96 ウェル丸底ポリプロピレンプレートにおいて、調製したビオチン-A (1-42) を、ビヒクルまたは化合物の存在下で、20 mM リン酸ナトリウム (pH 7.5, 150 mM NaCl) で 50 倍希釈することで、オリゴマー形成を開始した。50 μl / ウェル の 0.3 % Tween-20 を添加することで、30 分後にオリゴマー形成を停止させた。

【0194】

96 ウェル Costar 高結合マイクロプレートを、50 μl / ウェルの、10 mM リン酸ナトリウム (pH 7.5) 中 1 μg / ml Neutral Avidin (サーモサイエ

10

20

30

40

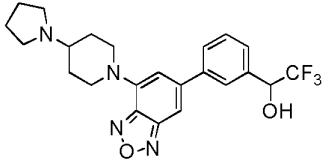
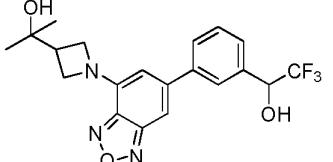
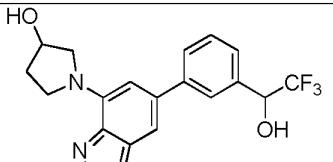
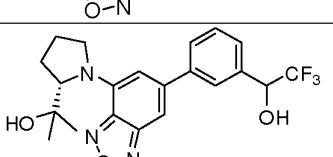
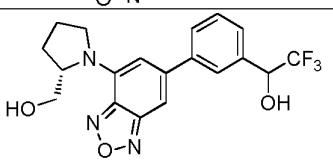
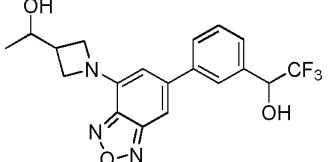
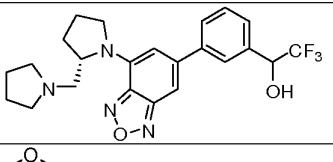
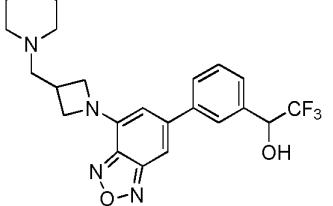
50

ンティフィック社)で、+4で一晩被膜した。プレートを、200 μl / ウェルの20 mMリン酸ナトリウム(pH 7.5、150 mM NaCl、0.1% Tween-20)を用いて、室温で2時間ブロッキングした。オリゴマー調製物を50 μl / ウェルでブロッキングしたプレートに移し、150 rpmで振盪しながら室温で2時間インキュベートした。次に、プレートを、200 μl / ウェルの20 mMトリス塩酸(pH 7.5、34 mM NaCl、0.1% Tween-20)(TBS-T)で3回洗浄した。20 mMリン酸ナトリウム(pH 7.5、34 mM NaCl、0.1% Tween-20)中のストレプトアビシン-HRP(ロックランドイムノケミカルズ社(Rockland Immunochemicals)) [1:20,000]を50 μl / ウェルで添加し、150 rpmで振盪しながら暗所、室温で1時間インキュベートした。プレートを200 μl / ウェルのTBS-Tで3回洗浄した。250 μlの、ジメチルアセトアミド中41 mM 3',3',5',5' - テトラメチルベンジジン、8.2 mMテトラブチルアンモニウムボロヒドリドを、10 mlの205 mM K₃クエン酸(pH 4.0)、3.075 mM H₂O₂と混合し、室温で15分間インキュベートすることで、テトラメチルベンジジン/H₂O₂基質を調製した。調製した基質溶液を100 μl / ウェルで添加し、反応を15分間進め、その後、100 μl / ウェルの1% H₂SO₄の添加により停止させた。Tecan Infinite F200プレートリーダーを用いてOD_{450nm}を測定した。

【0195】

選択された化合物による25 μMでのオリゴマー形成阻害が下記の表に記録され、より大きな数字である程、より活性な化合物(すなわち、より多くのオリゴマー阻害)を表す。

【0196】

ID	構造	25 μM での%阻害
1387		75
1435		29
1448		-23
1449		-3
1450		32
1451		4
1452		76
1455		29

ID	構造	25 μM での%阻害
1456		3
1457		82
1459		-32
1460		10
1461		-28
1462		23
1465		69
1466		72

【図1】

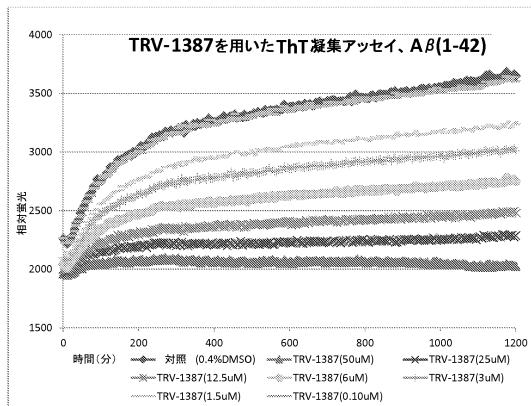


FIG. 1

【図2】

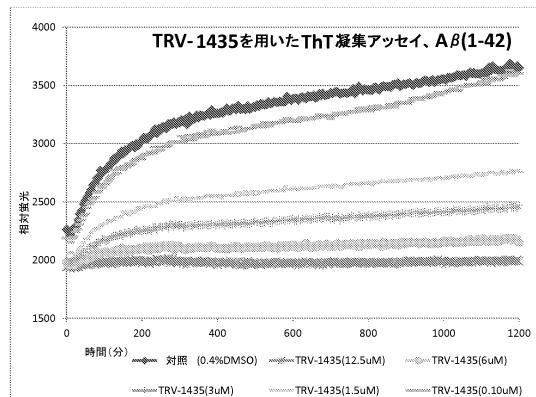


FIG. 2

【図3】

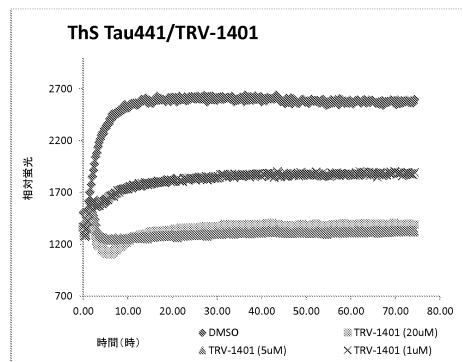


FIG. 3

【図5】

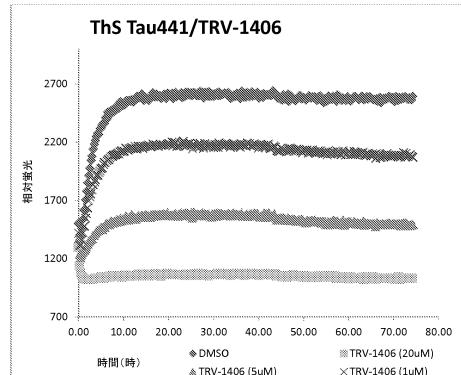


FIG. 5

【図4】

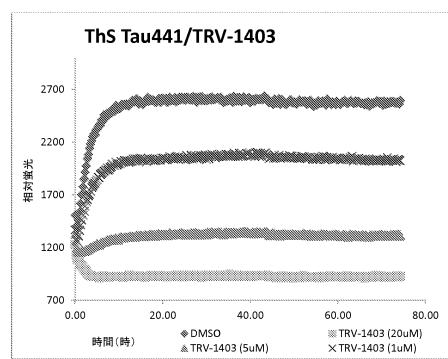


FIG. 4

【図6】

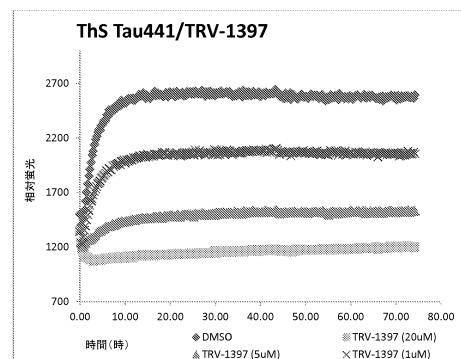


FIG. 6

【図7】

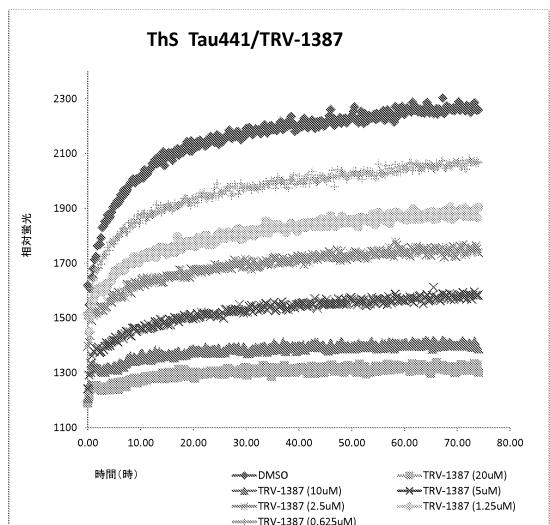


FIG. 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 61K 31/4245 (2006.01)	A 61K 31/4245
A 61K 31/4439 (2006.01)	A 61K 31/4439
A 61K 31/496 (2006.01)	A 61K 31/496
A 61K 31/454 (2006.01)	A 61K 31/454
A 61K 31/5377 (2006.01)	A 61K 31/5377
A 61K 31/427 (2006.01)	A 61K 31/427
A 61P 25/28 (2006.01)	A 61P 25/28

(72)発明者 ウッド, トマス, ケー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 93111, サンタバーバラ, ホリスター・アヴェニュー 5
385

(72)発明者 パンフィールド, スコット, シー.

カナダ ノバスコシア州 ビー0エヌ 1エル0, エラーズハウス, ハイウェイ 215 アール
アール 1, 501

(72)発明者 バーデン, クリストファー, ジェイ.

カナダ オンタリオ州 エム6ピー 2ティ-4, トロント, ケベック・アヴェニュー 1924 -
77

審査官 村守 宏文

(56)参考文献 特表2012-501344 (JP, A)

特表2005-511625 (JP, A)

国際公開第2012/080727 (WO, A1)

国際公開第2012/080729 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07D

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