

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-510629

(P2007-510629A)

(43) 公表日 平成19年4月26日(2007.4.26)

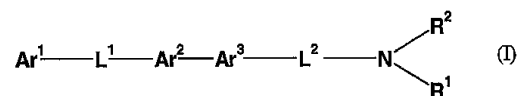
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 271/10 (2006.01)	C O 7 D 271/10 C S P	
C O 7 D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-536645 (P2006-536645)	(71) 出願人	594197872
(86) (22) 出願日	平成16年10月21日 (2004.10.21)		イーライ リリー アンド カンパニー
(85) 翻訳文提出日	平成18年6月23日 (2006.6.23)		アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2004/032314		8 5 インディアナポリス リリー コー
(87) 国際公開番号	W02005/040157		ポレイト センター (番地なし)
(87) 国際公開日	平成17年5月6日 (2005.5.6)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/513, 449		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成15年10月22日 (2003.10.22)	(74) 代理人	100076521
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 坪井 有四郎
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
		(72) 発明者	ジェイムズ・ロナルド・ジリグ
			アメリカ合衆国 4 6 2 6 8 インディアナ州
			インディアナポリス、トロント・コート 3
			6 3 4 番
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規MCH受容体アンタゴニスト

(57) 【要約】

本発明は、I I 型糖尿病および／または肥満症を治療するために有用な治療のために有用な、式 I のメラニン凝集ホルモンアンタゴニスト化合物またはこれらの薬学的に許容される塩に関する。

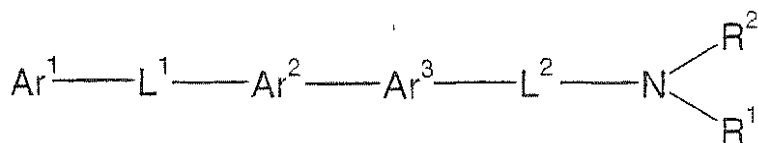


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、ラセミ化合物、または鏡像異性体ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【化 1】



(I)

10

式中、

Ar^1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリール、フェニル、アリール、 $-\text{O}-$ アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルシクロアルキル、シアノ、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルコキシ、ハロ、 $(\text{CH}_2)_n \text{COR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、複素環式、および $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル複素環式から選択される 1～5 個の基で置換されていてもよい環状基であり、シクロアルキル、フェニル、アリール、および複素環基は、それぞれ、独立してヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキサミド、フェニル、アリール、アルキル複素環式、複素環式、およびオキソから選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

20

L^1 は、結合、または式 $\text{X}_2 - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_m - \text{X}_3$ によって表される二価のリンカーであり、 X_2 は、 Ar^1 に結合しており、かつ X_3 は、 Ar^2 に結合しており、式中、 R^3 および R^4 は、独立して $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、フェニル、アリール、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリールから選択され、式中、アルキル、アルケニル、フェニル、およびアリール基は、独立してオキソ、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリール、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル (haloalkyl)、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、および $(\text{CH}_2)_n \text{CONR}^6 \text{R}^6$ から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

30

X_2 は、独立して酸素、 $-\text{CH}$ 、 $-\text{CONH}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{CHR}^6$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $-\text{O}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、または $-\text{S}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ であり、

X_3 は、独立して酸素、 $-\text{C}$ 、 $-\text{CH}$ 、 $-\text{CHR}^6$ 、 $-(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 S 、 SO 、または SO_2 であり、

Ar^2 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1 つ、2 つ、もしくは 3 つのヘテロ原子を有する 5 員の単環式複素環式芳香族基またはこれらの位置異性体であり、かつ Ar^2 は、独立して $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリール、フェニル、アリール、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルシクロアルキル、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、ハロ、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{OR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、および $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル複素環から選択される 1～3 個の置換基で置換されていてもよく、

40

Ar^3 は、置換されていてもよい二環式芳香族であるか、または非芳香族基であり、

L^2 は、式 $\text{X}_4 - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_m - \text{X}_5$ によって表される二価のリンカーであり、

式中、 X_4 は、 C 、 $-\text{CH}$ 、 (CHR^6) 、 $-\text{CO}$ 、 O 、 $-\text{NR}^5$ 、 $-\text{NC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NC}(\text{S})$ 、 $-\text{C}(\text{O}) \text{NR}^5-$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^6$ 、 $-\text{NR}^6$ 、 $\text{C}(\text{S}) \text{NR}^6$ 、 $-\text{SO}_2 \text{NR}^7$ 、 $-\text{NRSO}_2 \text{R}^7$ 、および $-\text{NR}^6$ 、 $\text{C}(\text{NR}^5) \text{NR}^6$ からなる群より選択され、

50

X_5 は、 O 、 $-CH_2$ 、 $-CH$ 、 $-O(CR^3R^4)_m$ 、 $NR^3(CR^3R^4)_m$ 、 S 、 SO_2 、 S 、および SCH_2 からなる群より選択され、式中、基 $X_4 - (CR^3R^4)_m - X_5$ は、式(1)化合物に安定性を与え、かつ飽和したかもしくは不飽和の鎖か、または二価のリンカーであってもよく、

R^1 および R^2 は、独立して水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリールである、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^5$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^6R^6$ 、および $(CH_2)_n NSO_2R^5$ であって、式中、それぞれのアルキル、アルケニル、アリールは、独立して $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、フェニル、およびアルキルアリールから選択される1～5個の基でそれぞれ置換されているとしてもよく、かつ R^1 および R^2 は、共に、およびこれらが結合している窒素原子と共に、または窒素原子に隣接する0、1、2、または3原子と共に組み合わせて、独立して1つまたは2つの置換基を有する $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、オキソ、ハロ、アミノ、および $(CH_2)_n C(O)NR^6R^6$ から選択される窒素含有複素環を形成してもよく、

R^5 は、水素、 CN 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_5 - C_8$ アルキルアリール、 $(CH_2)_n NSO_2C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n NSO_2$ フェニル、 $(CH_2)_n NSO_2$ アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、または $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキルであり、並びに、

R^6 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、

R^7 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 m は1から8の整数であり、かつ n は、0から8の整数である。

【請求項2】

前記 Ar^1 基がフェニル、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、またはナフチルからなる群より選択される請求項1記載の化合物。

【請求項3】

前記 L^1 基が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、または $-OCH_2CH_2SCH_2-$ からなる群より選択されるリンカーである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

前記 Ar^3 がインドール、ナフチル、テトラヒドロナフチル、イソインドリノン、イソキノロン、ベンゾチオフェン、またはベンゾフランからなる群より選択される芳香族基である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

前記 Ar^2 がオキサゾール、オキサジアゾール、またはフランからなる群より選択される4または5員の芳香族基である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】

前記リンカー (L^2) が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-CH_2CH_2CH_2-$ である、請求項1記載の化合物。

【請求項7】

前記 R^1 および前記 R^2 が、窒素原子と組み合わされてピペリジニル、ピロリジニル、アゼピン、またはアゼチジニルを形成する、請求項1記載の化合物。

【請求項8】

前記 R^1 および前記 R^2 が、独立して水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、メチルシクロペンタン、メチルシクロヘキサン、フェニル、ベンジル、シクロペンチル

10

20

30

40

50

、シクロヘキシル、メチルシクロプロパン、およびメチルシクロブタンからなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

前記 Ar³ 基がナフチル (n a p t h y l) 基である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

前記 Ar² 基がオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される、請求項 7 記載の化合物。

【請求項 11】

前記 Ar² 基がオキサゾールまたはオキサジアゾールから選択される、請求項 8 記載の化合物。

10

【請求項 12】

前記 L¹ および前記 L² の少なくとも 1 つが 3～5 原子の鎖長を有する、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

以下からなる群より選択される化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、鏡像異性体、プロドラッグ、ジアステレオマー、もしくは混合物。

ジメチル- { 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ベンゾフラン - 2 - イルメチル } - アミンオキサラート

ジメチル- { 5 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ベンゾフラン - 2 - イルメチル } - アミンオキサラート

20

{ 1 - メタンスルホニル - 5 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - イルメチル } - ジメチル - アミン

ジメチル- { 5 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - イルメチル } - アミンオキサラート

{ 1 - メタンスルホニル - 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - イルメチル } - ジメチル - アミン

30

ジメチル- { 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - イルメチル } - アミン

ジメチル- { 1 - メチル - 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 2 - イルメチル } - アミンオキサラート

ジメチル- { 5 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - イルメチル } - アミンオキサラート

ジメチル- { 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - イルメチル } - アミンマレアート

40

ジメチル- { 1 - メチル - 5 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - 1 H - インドール - 3 - イルメチル } - アミンオキサラート

ジメチル- { 4 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ナフタレン - 1 - イル } - アミン

ジメチル- { 6 - [5 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - ナフタレン - 2 - イルメチル } - アミン

2 - (2 - フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - 5 - (6 - ピロリジン - 1 - イ

50

ルメチル－ナフタレン－2－イル）－[1, 3, 4] オキサジアゾールマレアート

1－{6－[5－(2－フェノキシ－エチルスルファニルメチル)－[1, 3, 4] オキサジアゾール－2－イル]－ナフタレン－2－イルメチル}－ピペリジン、

2－(2－ピペリジノエチル)－5－{2－[(2－フェノキシエチル)チオ)メチル]－1, 3, 4－オキサジアゾール－5－イル} イソインドリン－1－オン

2－{[(2－フェノキシエチル)チオ)メチル]－5－{3－ヒドロキシメチル－4－[(2－ピペリジノエチル)アミノ)カルボニル]フェニル}－1, 3, 4－オキサジアゾロ

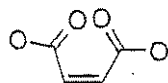
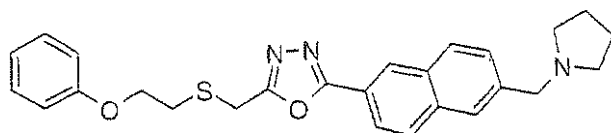
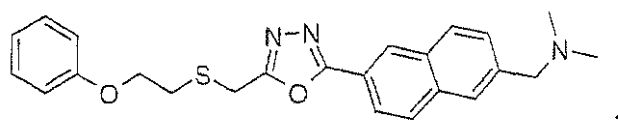
2－(2－ピペリジノエチル)－5－{2－[(2－フェノキシエチル)チオ)メチル]－1, 3, 4－オキサジアゾール－5－イル} イソインドリン－1－オン

10

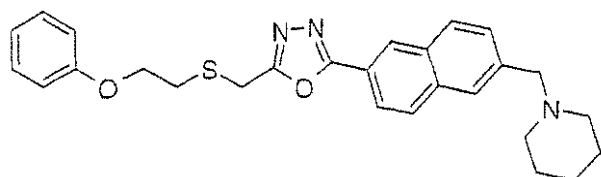
【請求項14】

以下からなる群より選択されるある化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩、ラセミ化合物、溶媒和物、鏡像異性体(enantiomer)、またはジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物。

【化2】



, および



20

30

【請求項15】

塩酸塩である、請求項1～14のいずれかに記載の化合物。

【請求項16】

II型糖尿病を治療する方法であって、これらの必要のある患者に対して請求項1～14のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項17】

治療方法肥満および関連疾患を治療する方法であって、これらの必要のある患者に対して請求項1～14のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

40

【請求項18】

メラニン凝集ホルモンの放出を阻害する方法であって、これらの必要のある患者に対して請求項1～14のいずれかに記載の化合物を投与することを含む方法。

【請求項19】

請求項1～14のいずれかに記載の化合物と薬学的担体とを含む、薬学的製剤。

【請求項20】

前記II型糖尿病、前記肥満症、および／または前記関連疾患を治療および／または防止するための医薬の製造のための、請求項1～14のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【0001】

発明の分野

本発明は、医学の、特に肥満症、および肥満症によって引き起こされるか、肥満症によって悪化されるか、または肥満症に関連した疾患の治療の分野である。より詳細には、本発明は、肥満および関連した疾患の治療に有用なメラニン凝集ホルモンのアンタゴニストに関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

食糧生産の指数関数的な増加と共に、特に西洋およびアジア経済における90年代の豊かさによって、肥満症に至る食糧供給パターンを引き起こした。肥満症は、極端な過体重であることと定義される。使っていないエネルギーは、脂肪組織に脂肪として貯蔵されるので、過剰の体重は、一般に過剰の体脂肪によって特徴づけられる。

【0003】

しかし、肥満症は、経済的かつ社会的な負担をかかえる。大部分の西洋社会で比率が増大している肥満症の人々は、食習慣を制御できなかったと考えられ、彼らは、自尊心が低いことが多いのかもしれない。さらに、肥満症の人は、過剰な体重に関連するか、または過剰な体重によって悪化する医学的問題を有する可能性がより高い。過剰な体重によって引き起こされるか、悪化するか、またはトリガーされる医学的症状の例は、骨折、膝関節における疼痛、関節炎、高血圧症の危険度の増大、アテローム性動脈硬化症 (a r t h e r o s c l e r o s i s)、脳卒中、その他を含む。

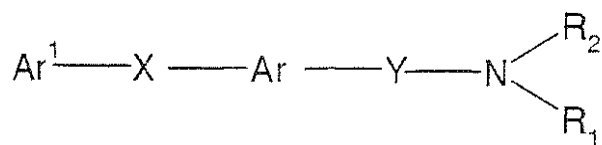
【0004】

MCHノックアウト・マウスによる摂食量は、正常マウスのものよりも有意に少ないこと、およびこれらの体重が正常マウスのものよりも少ないことが報告されていたが、これらは、その他の点では正常マウスのように挙動した (Nature: vol, 396, 670 (1998)) を参照されたい)。肥満症並びにII型インスリン非依存性糖尿病のための現在の好ましい治療は、減量およびインスリン感度の改善を目的とした食事制限および運動である。しかし、通常、患者への徹底は芳しくない。現在、適切にII型糖尿病または肥満症を治療する承認された薬物療法がないため、問題が悪化している。

【0005】

国際公開第01/21577号 (JP00/06375) 明細書は、報告によればMCH受容体のアンタゴニストとして有用な化合物を開示する。特に、国際公開第01/21577号明細書の出願は、式Aの化合物を主張している。

【化1】



(A)

式中、

Arは、置換基を有していてもよい環状基であり、

Xは、1～6原子の主鎖を有するスペーサであり、

Arは、4～8員の芳香環をもつ縮合されていてもよく、かつさらなる置換基を有していてもよい単環式芳香環であり、

R¹ および R² は、独立して、水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基であり、

R¹ および R² は共に、隣接した窒素原子およびYと共に、置換基を有していてもよい窒素含有ヘテロ環、またはこれらの塩を形成してもよい。

さらに、食習慣をより良好に制御し、肥満症優位を最小化し、例えば糖尿病を含む肥満

10

20

30

40

50

症の効果を治療または改善するために、メラニン放出ホルモンのアンタゴニスト (a n a t a g o n i s t) として有用な新たなおよび／または改善された治療的に有効な薬剤の必要がある。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

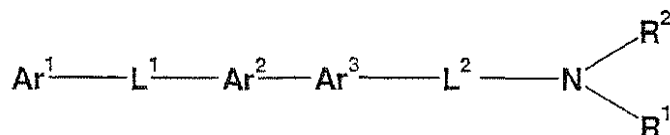
【0006】

発明の概要

本発明は、式 I の化合物、またはこれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、ラセミ化合物、または鏡像異性体、ジアステレオマーもしくはジアステレオマーの混合物に関する。

10

【化 2】



(I)

式中、

Ar^1 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリール、フェニル、アリール、 $\text{O} - \text{アリール}$ 、ヘテロアリール、シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルシクロアルキル、シアノ、 $-(\text{CH}_2)_n \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルコキシ、ハロ、 $(\text{CH}_2)_n \text{COR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、複素環式、および $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル複素環式から選択される 1～5 個の基で置換されていてもよい環状基であり、シクロアルキル、フェニル、アリール、および複素環基は、それぞれ、独立してヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、ハロ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、ニトロ、シアノ、アミノ、カルボキサミド、フェニル、アリール、アルキル複素環式、複素環式、およびオキソから選択される 1～3 個の基で置換されていてもよく、

20

L^1 は、結合か、または式 $\text{X}_2 - (\text{CR}^3 \text{R}^4)_m - \text{X}_3$ によって表される二価のリンカーであり、式中、 X_2 は、 Ar^1 に結合しており、かつ X_3 は、 Ar^2 に結合しており、 R^3 および R^4 は、独立して結合、水素、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキレン、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、フェニル、アリール、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリールから選択され、式中、アルキル、アルケニル、フェニル、およびアリール基は、独立してオキソ、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、アリール、ハロ、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル (h a l a o a l k y l)、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、および $(\text{CH}_2)_n \text{CONR}^6 \text{R}^6$ から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

30

X_2 は、独立して酸素、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{CONH}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{NHCO}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{CHR}^6$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $-\text{O}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、または $-\text{S}(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ であり、

40

X_3 は、独立して酸素、 $-\text{C}-$ 、 $-\text{CH}-$ 、 $-\text{CHR}^6$ 、 $-(\text{CR}^3 \text{R}^4)_m$ 、 $-\text{NR}^5$ 、 S 、 SO 、または SO_2 であり、

Ar^2 は、独立して窒素、酸素、および硫黄から選択される 1つ、2つ、もしくは3つのヘテロ原子を有する 5 員の単環式複素環式芳香族基またはこれらの位置異性体であり、かつ Ar^2 は、独立して $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルケニル、 $\text{C}_2 - \text{C}_8$ アルキニル、ヒドロキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルアリール、フェニル、アリール、 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ アルキルシクロアルキル、シアノ、 $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ハロアルキル、ハロ、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{OR}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}^5 \text{SO}_2 \text{R}^6$ 、 $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}^6 \text{R}^6$ 、および $\text{C}_1 - \text{C}_8$ ア

50

ルキル複素環から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよく、

Ar^3 は、置換されていてもよい二環式芳香族であるか、または非芳香族基であり、

L^2 は、式 $X_4 - (CR^3 R^4)_m - X_5$ によって表される二価のリンカーであり、

式中、 X_4 は、 C 、 $-CH$ 、 CHR^6 、 $-CO$ 、 O 、 $-NR^5$ 、 $-NC(O)-$ 、 $-NC(S)$ 、 $-C(O)NR^5-$ 、 $-NR^6$ 、 $C(O)NR^6$ 、 $-NR^6$ 、 $C(S)NR^6$ 、 $-SO_2NR^7$ 、 $-NRSO_2R^7$ 、および $-NR^6$ 、 $C(NR^5)NR^6$ からなる群より選択され、

X_5 は、 O 、 $-CH_2$ 、 $-CH$ 、 $-O(CR^3 R^4)_m$ 、 $NR^3(CR^3 R^4)_m$ 、 SO 、 SO_2 、 S 、および SCH_2 からなる群より選択され、式中、基 $X_4 - (CR^3 R^4)_m - X_5$ は、式(1)化合物に安定性を与え、かつ飽和したかもしくは不飽和の鎖か、または二価のリンカーであってもよく、

R^1 および R^2 は、独立して水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、 $(CH_2)_n C(O)OR^5$ 、 $(CH_2)_n C(O)R^5$ 、 $(CH_2)_n C(O)NR^6 R^6$ 、および $(CH_2)_n NSO_2 R^5$ であって、式中、それぞれのアルキル、アルケニル、アリールは、独立して $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、フェニル、およびアルキルアリールから選択される1～5個の基でそれぞれ置換されていてもよく、かつ R^1 および R^2 は、共に、およびこれらが結合している窒素原子と共に、または窒素原子に隣接する0、1、2、または3原子と共に組み合わせて、独立して $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキル、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、オキソ、ハロ、アミノ、および $(CH_2)_n C(O)NR^6 R^6$ から選択される1つまたは2つの置換基を有していてもよい窒素含有複素環を形成してもよく、

R^5 は、水素、 CN 、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_5 - C_8$ アルキルアリール、 $(CH_2)_n NSO_2 C_1 - C_8$ アルキル、 $(CH_2)_n NSO_2$ フェニル、 $(CH_2)_n NSO_2$ アリール、 $-C(O)C_1 - C_8$ アルキル、または $-C(O)OC_1 - C_8$ アルキルであり、並びに、

R^6 および R^6 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $C_1 - C_8$ アルキルシクロアルキル、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、

R^7 は、水素、 $C_1 - C_8$ アルキル、フェニル、アリール、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、または $C_3 - C_8$ シクロアルキルであり、 m は1から8の整数であり、かつ n は、0から8の整数である。

【0007】

また、本発明は、肥満症治療のための方法に関する。

【0008】

また、本発明は、式Iの化合物を使用してメラニン凝集ホルモンの放出をアンタゴナイズするための方法に関する。

【0009】

また、本発明は、肥満症を治療するための、並びに例えば、高血圧、脳卒中、糖尿病、高脂血症(hyperlipidemia)、高血糖、または高リポ蛋白血症(hyperlipoproteinemia)などの肥満症に関連したか、付随するか、もしくは引き起こされる疾患の効果を治療または改善するための医薬の製造のための、式Iの化合物の使用に関連する。

【0010】

また、本発明は、糖尿病、高血糖、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状血管アテローム性動脈硬化症、脳血管および末梢動脈の動脈瘤、消化性潰瘍を含む胃腸障害、食道炎、胃炎および十二指腸炎(H.ピロリ起因性のものを含む)、腸管潰瘍形成(炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、および直腸炎を含む)、並びに

10

20

30

40

50

胃腸潰瘍形成、咳、喘息を含む気道の神経原性炎症、うつ病、良性前立腺過形成などの前立腺疾患、過敏性大腸症候群および腸運動性の減少を必要とするその他の障害、糖尿病性網膜症、神経障害性膀胱機能障害、眼内圧の上昇および緑内障、並びに非特異的下痢ダンピング症候群を含む、肥満症、並びに関連疾患の治療または予防に関する。

【0011】

もう一つの態様において、本発明の薬学的製剤は、肥満症治療、糖尿病、および関連疾患に使用するために適応されてもよい。

【0012】

詳細な記載

本発明の目的に関して、本明細書にお開示され、および／または請求したとおり、以下の用語を下記に定義してある。 10

【0013】

一般に、結合価は、特に明記しない限り、本明細書において開示され、および／または請求された全ての化合物について保存される。したがって、結合価の要求を満たすための水素原子の要求および有効性は、この文書の特徴であり、当技術分野に公知であるか、または明らかである。

【0014】

「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを表す。

【0015】

「C₁ - C₈ アルキル」または「C₁ - C₈ アルキル」という用語は、1～8炭素原子を有する直鎖または分枝の炭化水素部分、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、n-ヘキシル、n-オクチル等を表す。「C₁ - C₄ アルキル」という用語は、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルをいう。「C₁ - C₄ ハロアルキル」基は、6個までのハロ原子、好ましくは1～3ハロ原子で置換されたC₁ - C₄ アルキル部分である。ハロアルキル基の例は、トリフルオロメチルである。 20

【0016】

「C₁ - C₆ アルコキシ」基は、オキシ結合経由で接続されたC₁ - C₆ アルキル部分である。 30

【0017】

シクロアルキルという用語は、その共通の意味を有し、そのサイズを定義する炭素原子の数 (number) によって限定され、すなわちC₃ - C₈ シクロアルキルは、シクロブタン (cyclobutane)、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、およびシクロオクタンを含む3～8員 (3と8とを含む) の環状アルキル基をいう。

【0018】

「シクロアルケニル」という用語は、その共通の意味を有し、そのサイズを定義する炭素原子数によって限定され、すなわちC₃ - C₈ シクロアルケニルをいう。C₃ - C₈ シクロアルケニルの具体例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルを含む。 40

【0019】

本明細書に使用される「環状の」という用語は、置換されたかまたは非置換の芳香族および非芳香族の炭化水素基、並びに置換されたかまたは非置換の芳香族および非芳香族の複素環基をいう。また、環状基は、単環式でも、二環式 (bicyclic) でも、または多環式でもよい。芳香族基の例は、例えばベンゼン、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、および1, 3, 4-チアジアゾールを含み、環状基のその他の例は、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、テ 50

トラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール (tetrahydrooxazole)、テトラヒドロイソキサゾール、ペペリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ペペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミン、ベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズ・イソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン (thiophene)、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナスリジン (phenanthridine)、フェノチアジン、フェノキサジン、ナフチリデン、キナゾリン、カルバゾール、b-カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、およびチオキサンテンを含み、それぞれ任意に置換されていてもよい。

10

【0020】

Ar^3 のための二環式の芳香族または非芳香族基の例は、任意に置換されて (substituted) いてもよい $C_9 - C_{14}$ 二環式炭化水素芳香族または非芳香族基を含む。 Ar^3 のための二環式芳香族複素環は、例えばベンゾフラン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト [2, 3-b] チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェナントリジン (phenanthridine)、フェノチアジン、フェノキサジン、ナフチリデン、キナゾリン、カルバゾール、b-カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタリミド、およびチオキサンテンを含み、これらの全ては、任意に置換されていてもよい。二環式基 Ar^3 上の任意の置換基は、オキソ、アミノ、ヒドロキシ、オキソ、アミノ、 $C_1 - C_8$ アルキル、 $C_2 - C_8$ アルケニル、 $C_2 - C_8$ アルキニル、フェニル、 $C_1 - C_8$ アルキルアリール、 $C(O)C_1 - C_8$ アルキル、 $CO(O)C_1 - C_8$ アルキル、ハロ、および $C_1 - C_8$ ハロアルキルを含む。

20

【0021】

本明細書に使用される「アルキルシクロアルキル」という用語は、シクロアルキル基が置換されたアルキル基をいう。メチルシクロプロピル、メチルシクロヘキシル、メチルシクロヘプチル、エチルシクロプロピルなどは、アルキルシクロアルキル基の例示である。アルキルシクロアルキル基は、任意に置換されていてもよい。

【0022】

本明細書に使用される「任意に置換された」という用語は、独立してハロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、フェニル、ベンジル、トリアゾリル、テトラゾリル、4, 5-ジヒドロチアゾリル、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_4$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 CO_2R^8 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $OCOR^9$ 、 OCO_2R^8 、 $OCONR^8R^9$ 、 SR^8 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、および $SO_2(NR^8R^9)$ から選択される 1~3、好ましくは 1つまたは 2つの基の任意の置換を意味し、式中、 R^8 は独立して、それぞれの存在において H、 $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、またはベンジルであり、 R^9 は独立して、それぞれの存在において $C_1 - C_6$ アルキル、フェニル、またはベンジルである。

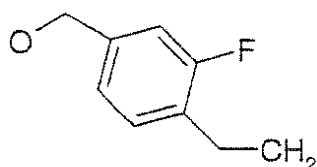
30

【0023】

本明細書に使用される「鎖長」という用語は、基を構成する最初から最後の原子までを直線的に計数して、および分子の主要な、またはより長い長さを横切って、原子の数の最も長い距離をいう。例えば、 $-OCH_2CH_2OCH_2-$ は、5つの鎖長を有し、下記に表した $-OCH_2(4(3-フルオロフェニル)CH_2CH_2-$ は、

40

【化3】



50

酸素から末端メチレン基まで計数して8鎖長を有する。

【0024】

「複素環」または「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」または「複素環式」という用語は、安定な、飽和した、部分的に不飽和の、完全に不飽和の、もしくは芳香族の、4、5、または6員環を表し、前記環は、独立して、硫黄、酸素、および窒素からなる群より選択される1～4ヘテロ原子を有する。複素環は、安定な構造をもたらす任意の位置に付着させてもよい。代表的な複素環は、1,3-ジオキサラン、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロオキサゾール、フラン、イミダゾール、イミダゾリジン、イソチアゾール、イソキサゾール、モルフォリン、オキサジアゾール、オキサゾール、オキサゾリジンジオン、オキサゾリドン、ピペラジン、ピペリジン、ピラジン、ピラゾール、ピラゾリン、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフエン、およびトリアゾールを含む。複素環は、独立してハロ、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、ニトロ、フェニル、ベンジル、トリアゾリル、テトラゾリル、4,5-ジヒドロチアゾリル、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_4 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 COR^8 、 $CONR^8R^9$ 、 CO_2R^8 、 NR^8R^9 、 NR^8COR^9 、 $NR^8SO_2R^9$ 、 $OCOR^9$ 、 OCO_2R^8 、 $CONR^8R^9$ 、 SR^8 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、および $SO_2(NR^8R^9)$ から選択される1～3、好ましくは1つまたは2つの基でさらに任意に置換され、式中、 R^8 は、独立してそれぞれの存在においてH、 C_1-C_6 アルキル、フェニル、またはベンジルであり、 R^9 は、独立してそれぞれの存在において C_1-C_6 アルキル、フェニル、またはベンジルである。

【0025】

本明細書に使用される「アルキル複素環」という用語は、複素環基でさらに置換されたアルキル基をいう。アルキル複素環の例は、2-メチルイミダゾリン、2-メチルインドール、および2-エチルチオフエンを含むが、これらに限定されない。

【0026】

「 C_1-C_4 ハロアルキル」という用語は、できる限り、かつ適切な限り、1つ、2つ、または3つのハロゲン原子で置換された C_1-C_4 アルキル基をいう。 C_1-C_4 ハロアルキルの例は、トリフルオロメチル、クロロエチル、および2-クロロプロピルを含むが、これらに限定されるわけではない。

【0027】

「適切な溶媒」という用語は、進行中の反応に対して不活性で、反応物を十分に可溶化して所望の反応を行う培地を提供する任意の溶媒、または溶媒の混合物をいう。

【0028】

「患者」という用語は、ヒトおよびコンパニオン・アニマル（イヌおよびネコ等）および家畜動物などのヒト以外の動物を含む。家畜動物は、食糧生産のために育てられる動物である。ウシ、雄牛、雌牛、食用牛、ヒツジ、バッファロー、バイソン、ヤギ、およびアンテロープなどの反芻動物または「食い戻し-咀嚼」動物は、家畜の例である。好ましい治療の患者は、ヒトである。

【0029】

本明細書に使用される「治療」および「治療する」という用語は、これらの一般に受け入れられた意味を、すなわち本明細書に記載された、病状もしくはこれらの続発症の進行または重症度を予防し、禁止し、抑制し、軽減し、改善し、遅らせ、止め、または逆転させることを含む。

【0030】

「予防すること」、「の予防」、「予防」、「予防の」、および「予防する」という用語は、本明細書において交換可能に使用され、式Iの化合物のレシピエントが、本明細書に記載された任意の病状もしくはこれらの続発症を招き、または発症する可能性を減少させることをいう。

【0031】

10

20

30

40

50

本明細書に使用される「有効な量」という用語は、本明細書に記載された症状もしくはこれらの有害効果を治療することができるか、または β 3 受容体をアゴナイズすることができる式 I の化合物の量を意味する。

【0032】

「薬学的に許容される」という用語は、本明細書において形容詞として使用され、レシピエント患者に対して実質的に非有害なことを意味する。

【0033】

「製剤」という用語は、薬学的製剤と同様に、活性成分（式 I の化合物）と、担体、並びに直接もしくは間接的に、任意の二つ以上の成分の組み合わせ、複合体形成、もしくは凝集から、または 1 つもしくは複数の成分の分離から、または 1 つもしくは複数の成分の反応もしくは相互作用のその他の型から生じる任意の生成物を構成する不活性成分とを含む生成物を包含することが企図される。したがって、本発明の薬学的製剤は、肥満症、糖尿病、および関連疾患の治療および／または予防のために有用な、本発明の化合物と薬学的担体とを、または式 I の化合物と薬学的に（*pharmaceutically*）許容される共アゴニスト（*co-agonist*）とを混合することによって作製される任意の組成物を包含する。

10

【0034】

「単位用量形態」という用語は、ヒト被験者およびその他のヒト以外の動物（上記の通りの）のための、一体的用量として適切な物理的に分離した単位をいい、それぞれの単位は、適切な薬学的担体と付随して、所望の治療効果を生ずると算出された活性物質の予め定められた量を含む。

20

【0035】

本発明のある特定の化合物は、酸性部分（例えば、カルボキシ）を含むので、式 I の化合物は、これらの薬学的塩基付加塩として存在してもよい。このような塩は、アンモニウム並びにアルカリおよびアルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩などの無機塩基に由来するもの、並びに脂肪族化合物および芳香族アミン、脂肪族ジアミン、ヒドロキシアルカミン等の塩基性有機アミンに由来するものを含む。

【0036】

本発明のある特定の化合物は、塩基性部分（例えば、アミノ）を含むので、式 I の化合物は、薬学的酸付加塩として存在してもよい。このような塩は、サリチル酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソブタン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオン酸塩（*propionate*）、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸、フマル酸塩、マレイン酸塩、2-ブチン-1, 4-二酸塩、3-ヘキシン-2, 5-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、馬尿酸塩、 β -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、および同様の塩を含む。好ましい酸付加塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩（*hydrobromide*）、硫酸水素塩、およびシュウ酸塩を含む。

30

40

【0037】

<本発明の好ましい化合物>

本発明のある特定の化合物は、特に興味深く、好ましい。以下のリストには、好ましい化合物のいくつかの群をならべてある。各々のリストをその他のリストと組み合わせて、好ましい化合物のさらなる群を作製してもよいことが理解されるであろう。

【0038】

好ましい $A r^1$

好ましい $A r^1$ 基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ

50

ル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルからなる群などのシクロアルキル並びにシクロアルケン基から選択される環状基である。また、好ましくは、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、フェニル、テトラヒドロイソキサゾール、ピペリジン、テトラヒドロピリジン、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ナフチル、ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルフォリン、チオモルフォリン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ヘキサメチレンイミンから選択される基であり、それぞれ $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ シクロアルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシアルキル、シアノ、ハロ、アリール、カルボキサミド、および $C_1 - C_6$ カルボキシアルキルで置換されていてもよい。より好ましい Ar^1 基は、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換されたかまたは非置換のフェニル、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、およびナフチルを含む。特に好ましい Ar^1 基は、フェニル、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、およびナフチルを含む。

10

【0039】

好ましい L^1 基

主鎖に 3～8 の間の炭素原子を有する基は、 L^1 として好ましい。また、 L^1 基は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2SCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_3SCH_2-$ 、 $-OCH(Et)CH_2CH_2SCH_2-$ 、 $-OCH(iPr)CH_2CH_2SCH_2-$ 、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_2SCH_2-$ 、 $-O(CH_2)_3SCH(CH_3)-$ 、 $-O(CH_2)_2SCH(CF_3)-$ 、 $-OCH_2CH(NO_2)SCH_2-$ 、 $-OCH(CN)CH_2SCH_2-$ 、 $-OCH_2CH(NH_2)SCH_2-$ 、 $-CH_2O(CH_2)_3CH_2O-$ 、および $-CH_2O(CH_2)CH_3O-$ からなる群より選択されることが好ましい。

20

【0040】

好ましい X_2 基

また、式 $X_2 - (CR^3R^4)_m - X_3$ を有する L^1 基であることが好ましく、式中好ましい X_2 基は、O、S、および $-NR^6$ から選択され、かつ R^6 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 $C_1 - C_8$ アルキルアミン、およびアリールからなる群より選択される。

30

【0041】

好ましい X_3 基

また、 L^1 が $X_2 - (CR^3R^4)_m - X_3$ であり、 X_3 が、 $-OCH_2$ 、 $-SCH_2$ 、 $-NR^6C(O)CH_2$ 、 $-NHCH_2$ から選択され、式中、 R^6 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、フェニル、ベンジル、およびアリールからなる群より選択される L^1 基が好ましい。より好ましくは、 $-OCH_2$ 、および $-SCH_2$ から選択される X_3 基である。

40

【0042】

また、 L^1 が、 $X_2 - (CR^3R^4)_m - X_3$ であり、かつ X_2 および X_3 の間の鎖、すなわち $-(CR^3R^4)_m$ が、3～8 炭素原子のアルキル鎖か、または 3～8 炭素原子のアルケニル鎖および任意に側鎖としてアルキル、フェニル、アミノ、またはシクロアルキル基を含む式 I の化合物が好ましい。

【0043】

好ましい Ar^2 基

好ましい Ar^2 基は、酸素、硫黄、および窒素から選択される 1 つ、2 つ、または 3 つのヘテロ原子を有する 5 員の単環式芳香族の複素環基である。より好ましくは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾール、2-ピラジリン、ピラゾリジン、イソキサゾール、イソチアゾ

50

ール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、および1, 3, 4-オキサジアゾールから選択される複素環基である。最も好ましい Ar^2 は、オキサジアゾリルまたはオキサゾリル基、およびこれらの位置異性体である。

【0044】

好ましい Ar^3 基

最も好ましい Ar^3 基は、ナフタレン、インドリル、イソインドリル、インドリニル、ベンゾ [B] フラニル、オキソインドール、イソキノロン、テトラヒドロナフチル (tetrahydronaphthyl)、ベンゾ [b] チオフェニル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、およびイソキノリニルからなる群より選択される二環式の基であり、式中、それぞれが C_1-C_6 アルキル、 $-SO_2R$ 、 SO_2NHR 、およびベンジルから選択される1~3置換基で任意に置換されていてもよい。最も好ましい Ar^3 は、ナフチル、インドリル、ベンゾフラン、およびこれらの位置異性体から選択される基であり、式中、それぞれが、好ましくは C_1-C_6 アルキル、 SO_2R 、 NH_2SO_2R 、および CH_2SO_2NHR で置換されていてもよい。

【0045】

好ましい L^2 基

$-OCH_2CH_2-$ 、 $-O(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2CH=CH-$ 、および $X_4-(CR^3R^4)_m-X_5$ からなる群より選択される L^2 基が好ましい。最も好ましい L^2 基は、 $-CH_2-$ 、および $-CH_2CH_2-$ である。

【0046】

好ましい X_4 基

好ましい X_4 基は、二価の基、ラジカル、または式 $-C(O)NR^6$ の断片を含み、式中、 R^6 が水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 C_1-C_8 アルキルアミン、およびアリールからなる群より選択される。

【0047】

また、 O 、 S 、 $-NR^6C(O)NR^6$ 、 $-C(S)NR^6$ 、 $NR^6C(S)NR^6$ 、 $NR^6C(NR^6)NR^6$ 、 $-NR^6SO_2-$ から選択される X_4 基が好ましく、式中 R^6 は、独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 C_1-C_8 アルキルアミン、およびアリールからなる群より選択される。

【0048】

好ましい X_5 基

$-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 O 、 $-NR^6C(O)-$ 、 $-NR^6C(S)-$ 、 $-C(O)NR^6$ 、 $-C(S)NR^6$ 、 $NR^6C(S)NR^6$ 、 $NC(NR^6)N$ 、 $NR^6C(O)NR^6$ 、 $-NR^6SO_2$ から選択される X_5 基が好ましく、式中、 R^6 は、独立して水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、ベンジル、 C_1-C_8 アルキルアミン、およびアリールからなる群より選択される。 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、および O から選択される X_5 基がより好ましい。

【0049】

また、 X_4 と X_5 との間の鎖が、好ましくは2~8炭素原子のアルキル鎖、または2~8炭素原子のアルケニル鎖および任意に側鎖としてアルキル、フェニル、またはシクロアルキル基を含む式 I の化合物が好ましい。

【0050】

好ましい R^1 および R^2 基

好ましい R^1 および R^2 基は、独立して C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_3-C_8 アルキルシクロアルキル、フェニル、ベンジル、 COR^9 、 SO_2R^9 からなる群より選択される。

【0051】

また、 R^1 および R^2 基をこれらが結合している窒素原子と、および炭素原子（窒素原子から除去された1つまたは2つの原子）と組み合わせて、例えばアゼピン、ジアゼピン、ピリジン、ピペリジン、インドリル、N-メチルピロリジニル、ピロリジニル、モルフォリノ、ピペリジニルなどの環を形成する R^1 および R^2 基を有する本発明の化合物が好ましい。

【0052】

R^1 および R^2 であって、単独で、または互いに、および／またはこれらが結合している窒素原子と組み合わせて、独立してメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N-モルフォリノ、アゼパン (azepane)、ジアゼピン、ピリジン、ピロリジン、ピペリジン、N-メチルピペリジン、およびN-メチルピペラジンから選択される基を形成する R^1 および R^2 が最も好ましい。

10

【0053】

本発明の好ましい化合物は、以下からなる群より選択される化合物、およびこれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、鏡像異性体、プロドラッグ、ジアステレオマー、または混合物である。

ジメチル- {6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンオキサラート、

ジメチル- {5- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンオキサラート、

20

{1-メタンスルホニル-5- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -ジメチル-アミン、

ジメチル- {5- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -アミンオキサラート、

{1-メタンスルホニル-6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -ジメチル-アミン、

30

ジメチル- {6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -アミン、

ジメチル- {1-メチル-6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -アミンオキサラート、

ジメチル- {5- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-3-イルメチル} -アミンオキサラート、

ジメチル- {6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-3-イルメチル} -アミンマレアート、

40

ジメチル- {1-メチル-5- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-3-イルメチル} -アミンオキサラート、

ジメチル- {4- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ナフタレン-1-イル} -アミン、

ジメチル- {6- [5- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ナフタレン-2-イルメチル} -アミン、

2- (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) -5- (6-ピロリジン-1-イ

50

ルメチル-ナフタレン-2-イル)-[1, 3, 4] オキサジアゾールマレアート、
 1- {6- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イルメチル}-ピペリジン、
 2- (2-ピペリジノエチル)-5- {2- [(2-フェノキシエチル) チオ) メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル} イソインドリン-1-オン、
 2- { [(2-フェノキシエチル) チオ] メチル}-5- {3-ヒドロキシメチル-4- [(2-ピペリジノエチル) アミノ) カルボニル] フェニル}-1, 3, 4-オキサジアゾロ、
 2- (2-ピペリジノエチル)-5- {2- [(2-フェノキシエチル) チオ) メチル]-1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル} イソインドリン-1-オン。

10

【0054】

<本発明の化合物の調製>

式 I の化合物は、以下のスキームおよび実施例に記載されているように調製してもよい。本発明の化合物に対する前駆体は、当業者に公知の方法で調製される。本発明の化合物の合成における初期開始材料として使用される化合物は、周知であり、商業的に入手可能でない範囲では、当業者に共通に使用される標準的方法によって容易に合成される。より詳しくは、本発明の化合物は、以下に詳細に記載した一般法 1~5、またはこれに類似する方法に従って生成される。これらの反応は、たいてい、それ自体公知の方法、またはこれに類似する方法に従って実施する。このような公知の方法の例は、以下の一般的な参照テキスト、およびその中に引用した参照などに記載されている方法を含む。

20

Organic Functional Group Preparations,
 2nd Edition, 1989
 Comprehensive Organic Transformations,
 VCH Publishers Inc, 1989
 Compendium of Organic Synthetic Methods,
 Volumes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience
 March's Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March,
 Wiley Interscience, 2001
 Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000

30

【0055】

一般的方法 1：塩基性基のカップリング

式 3 の化合物は、一般的スキーム 1 に記載されている一般的方法 1 によって、塩基性基を含む式 2 の化合物の、式 1 の基とのカップリングを経て調製することができ、この場合、カップリング反応の過程の間に、カップリング基が保持されるか、または失われて、塩基性基とフェニル環との間にリンカー L^2 を形成する。 Ar^1 、 L^1 、 Ar^2 、 L^2 、および塩基性基は、上記のとおりに定義される。式 I の Ar^3 に続くスキームでは、便宜のためのためにナフチル基として示してあり、限定することは企図されない。また、示されたいずれの位置異性体も、同様に限定することは企図されない。また、 La は、カップリング法が生じるときに、上で定義したリンカー L^2 の形成を生じる基として定義される。さらに、以下のスキームにおいて、基 L^1 は、基 Ar^1 と Ar^2 との間に置かれるか、または連結する基の組み合わせによって示される。同様に、基 L^2 は、基 Ar^3 と塩基性基との間に置かれるか、または連結する基の組み合わせによって示される。以下のスキームの化合物の塩基性基は、一般に特に明記しない限り基 $-N(R^1R^2)$ を意味する。一般的方法 1 の例は、置換法 (スキーム 1a) および還元的アミノ化法 (スキーム 1b) である

40

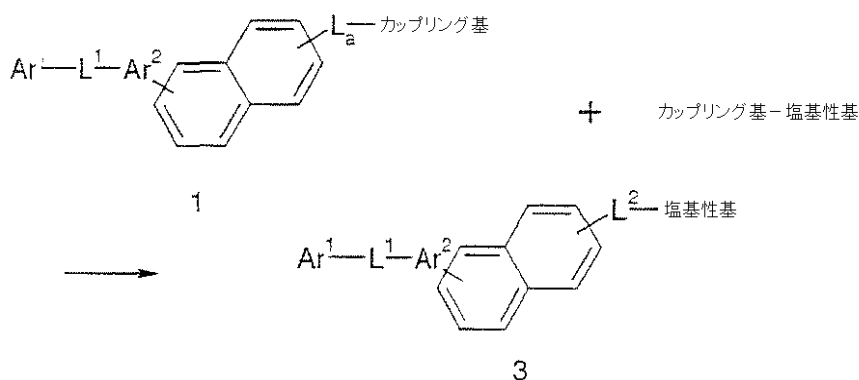
50

。

【0056】

一般的スキーム1：塩基性基のカップリング

【化4】



10

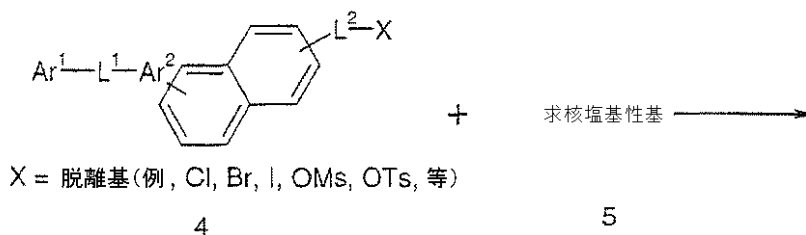
下記のスキーム1aにおいて概説したように、一般的方法1のカップリング法は置換法からなっているとしてもよく、これにより、式5の求核塩基性基による、ハロゲン、トリフレート、トシレート、ブロシレート (brosylate)、メシレート、ノシレート (nosylate)、ノナフレート (nonaflate)、トレシレート (tresylate) などの（しかし、これらに限定されるわけではない）式4の脱離基の求核置換により、本発明の化合物を得る。脱離基は、以前に記載された一般的な参照テキストの1つまたは複数において定義されている。

20

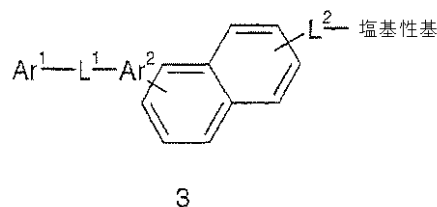
【0057】

スキーム1a：置換法

【化5】



30



40

1～5当量の式5の求核塩基性基および1～5当量の式4の反応性誘導体を不活性溶媒の存在下または非存在下において反応させてもよい。必要に応じて、反応は、触媒量から約5当量の非干渉塩基の存在下において実施してもよい。非干渉塩基は、反応に有害な影響を及ぼさない塩基による企図された反応に適した塩基である。通常、1～2当量の塩基が好ましい。反応は、通常0℃～120℃の間で実施する。反応時間は、通常4～24時間である。

【0058】

求核塩基性基は、アンモニア、一級および二級アミン、グアニジン等を含むが、これらに限定されるわけではない。具体的な求核塩基性基は、アンモニア、メチルアミン、ジメ

50

チルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、アゼチジン、チオモルフォリン、ピペラジン、イミダゾール等を含む。上記の求核塩基性基の中では、ジメチルアミン、ピロリジン、およびピペリジンが好ましい。

【0059】

必要に応じて、反応は、求核塩基性基シントン、すなわち当業者に公知の方法によって塩基性基に容易に変換することができる基で実施することができる。求核塩基性基シントンは、アジ化物、フタルイミド、保護されたアミン、ヘキサメチレンテトラミン、シアナミド、シアニドアニオンなどを含むが、これらに限定されるわけではない。置換反応に続いて、次いでこれらの基を標準状態でアンマスキングして塩基性基を得る。例えば、Gabriel合成と同様に、一級アミンを得るためのカリウムフタルイミドでの置換、続くフタルイミド基の除去 (March's Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001, Chapter 10、およびその中に引用した参照を参照されたい)。塩基性基と同等のシントンの適用は、一般的方法1～5の全てに記載されたプロセスに適用される。

10

【0060】

「不活性溶媒」の例は、アミド溶媒（好ましくは、DMFまたはDMAC）、スルホキシド溶媒（好ましくは、DMSO）、スルホン溶媒（好ましくは、スルホランまたはジメチルスルホン）、ニトリル溶媒（好ましくは、アセトニトリル）、ハロゲン化炭化水素溶媒（好ましくは、ジクロロメタン）、芳香族溶剤（好ましくは、トルエンまたはベンゼン）、エーテル溶媒（好ましくは、ジエチルエーテルまたはTHF）、ケトン溶媒（好ましくは、アセトン）、エステル溶剤（好ましくは、酢酸エチル）、アルコール溶媒（好ましくは、MeOHまたはEtOH）、その他を含む。二つ以上の溶媒を、使用のために適した比率で混合することができる。上記溶媒の中で、DMFおよびDMSOが、好ましい。

20

【0061】

「塩基」の例は、例えば、アルカリ金属およびアルカリ土類金属の水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、カリウム水素化物など）、アルカリ金属およびアルカリ土類金属のアミド（例えば、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど）、アルコキシド（例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtertブトキシドなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウムなど）、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩および炭酸水素塩（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなど）などの無機塩基、アミン塩基（N-メチルモルフォリン、DBU、DBN、ピリジン、2,6-ルチジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなど）を含む。上記の塩基の中で、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムが好ましい。

30

【0062】

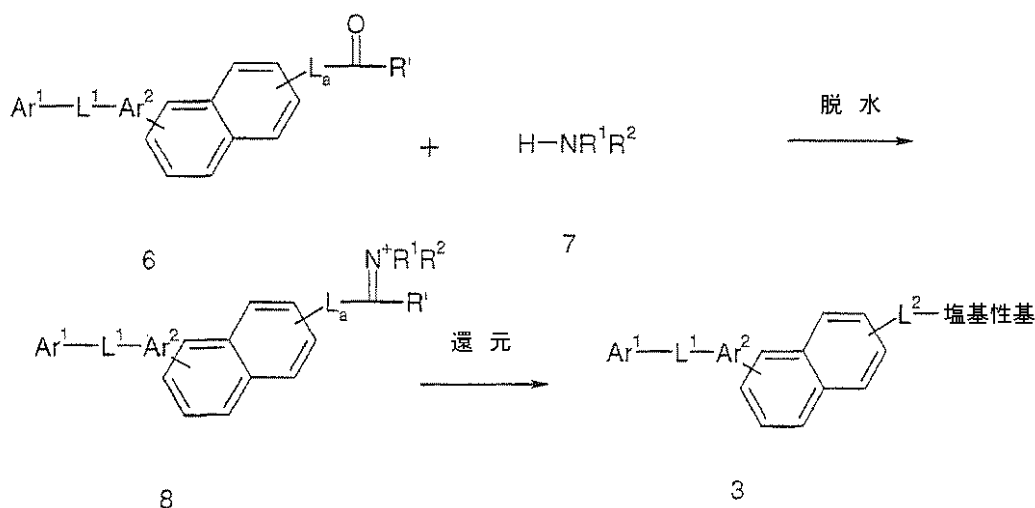
下記のスキーム1bにおいて概説したように、カップリング法は、還元的アミノ化法からなることができる。式6の化合物を脱水/還元条件下でアンモニア、または一級もしくは二級アミンで凝縮する。スキーム1bは、例えば「Chem Pharm Bull 1999, 47(8), 1154-1156」、「Synlett 1999, (11), 1781-1783」および「J Med Chem 1999, 42(26), 5402-5414」、並びにその中に引用した参照と類似のプロセスである。

40

【0063】

スキーム1b：還元的アミノ化法

【化 6】



10

式 6 のカルボニル化合物を、式 8 のイミニウム種を形成する条件下で、式 7 のアミンの不活性溶媒溶液と反応させる。イミニウム種をインサイチューで還元して式 3 の化合物を形成する。反応は、通常、脱水剤および還元剤の存在下においてなされる。式 7 のアミンは、アンモニア、一級および二級アミン等を含むが、これらに限定されるわけではない。具体的なアミン基は、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルフォリン、アゼチジン、チオモルフォリン、ピペラジン、イミダゾール等を含む。1～5 当量の式 7 のアミン基と 1～5 当量の式 6 の反応性誘導体を、不活性溶媒の存在下または非存在下において反応させる。通常、過剰の脱水剤を使用することが好ましい。反応は、1～100 当量の還元剤の存在下において実施する。1～3 当量の還元剤が好ましい。反応は、通常 0℃～120℃の間で実施する。反応時間は、通常 4～24 時間である。上記のアミノ化反応については、不活性溶媒として MeOH および EtOH が好ましい。

20

【0064】

「脱水剤」の例は、無水モレキュラーシーブビーズ、無水モレキュラーシーブペレット、粉末状の無水モレキュラーシーブ、支持体（ゼオライトなど）上の無水モレキュラーシーブ、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム等であってもよい。上記の脱水剤の中で、無水モレキュラーシーブペレット、粉末状の無水モレキュラーシーブが好ましい。

30

【0065】

「還元剤」の例は、水素ガスか、または水素ガス前駆体および水素化触媒かを含む。その他の「還元剤」は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムを含む、水素化ホウ素ナトリウム／Ti(Oi-Pr)₄、水素化ホウ化交換樹脂などを含む。「水素ガス前駆体」の例は、ギ酸、1,4-シクロヘキサジエン等を含む。「水素化触媒」の例は、炭素上のパラジウム、炭素上の白金、ロジウム、ルテニウム、ニッケルなどを含む。金属は、微細な散在性固体として使用するか、または炭素もしくはアルミナなどの支持体上に吸収させることができる。上記の還元剤の中で、シアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

40

【0066】

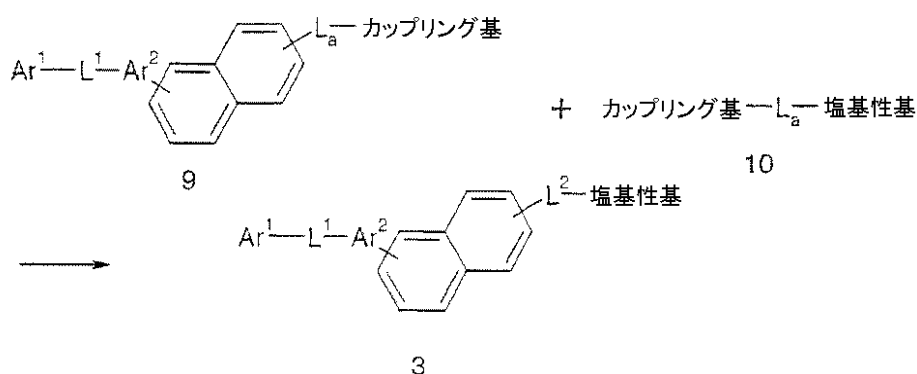
一般的方法 2：リンカー基のカップリング

式 3 の化合物は、一般的スキーム 2 に記載されている一般的方法 2 によって、式 9 のカップリング基の、式 10 のカップリング基との反応を経て調製することができる。

【0067】

一般的なスキーム 2

【化 7】



10

一般的方法 2 の例は、エーテル／チオエーテルアルキル化法（スキーム 2 a）、アシル化／スルホニル化法（スキーム 2 b）、尿素／チオ尿素／グアニジン・カップリング法（スキーム 2 c 1、2 c 2、2 c 3）、有機金属法（スキーム 2 d）、およびウィッティヒ型カップリング（スキーム 2 e）がある。下記のスキーム 2 a に概説したように、一般的方法 2 のカップリング法は、エーテル／チオエーテルアルキル化法からなることができる。脱離基を含む式 1 2（または式 1 2'）の化合物でのアルコールまたはチオールを含む式 1 1（または式 1 1'）の化合物による求核置換により、式 1 3 のエーテルおよびチオエーテル化合物を得る。スキーム 2 a は、「The Chemistry of the Ether Linkage」、Patai, Wiley, 1967, 446, 460 に、および「March's Advanced Organic Chemistry, Reactions Mechanisms, and Structure, 5th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, Wiley Interscience, 2001, Chapter 10」に記載されたものと類似のプロセスである。

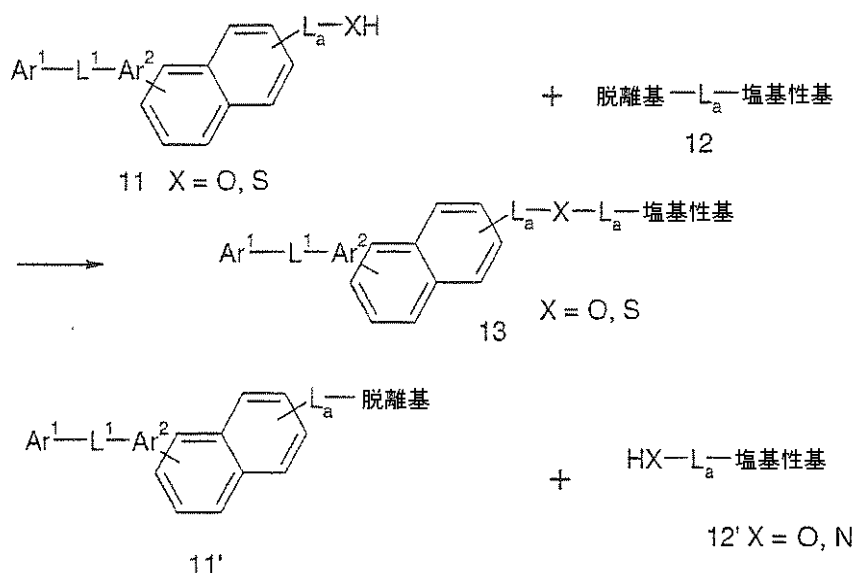
20

【0068】

スキーム 2 a：エーテル／チオエーテルアルキル化法

【化 8】

30



40

1～5 当量の式 1 1（または式 1 1'）のアルコールまたはチオールと 1～5 当量の式 1 2（または式 1 2'）の反応性誘導体を、不活性溶媒の存在化、または非存在化において反応させる。必要に応じて、反応は、触媒量から 10 当量の非干渉塩基の存在下において

50

て実施することができる。通常、1～3当量の塩基が好ましい。反応は、典型的には0℃～120℃の間で実施する。反応時間は、典型的には4～24時間であるが、特定の基質に応じてより長くてもよい。上記反応のための好ましい塩基は、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、および炭酸セシウムを含む。必要に応じて、反応は、式12において塩基性基として組み込まれた塩基性基シントン、すなわち当業者に公知の方法によって塩基性基に容易に変換することができる基で実施してもよい。塩基性基シントンは、ハロゲン、保護されたアミン、ニトリル、アルデヒドなどを含むが、これらに限定されるわけではない。エーテル／チオエーテルアルキル化反応に続いて、次いでこれらの基を標準状態でアンマスキングまたは変換して、塩基性基を得る。例えば、1-ヨード-4-クロロブタンでのアルキル化により、化合物11の4-クロロブタン誘導体を与える。次いで、塩化物を、スキーム1aにおいて上記した置換法によって、式13の化合物の塩基性基に変換することができる。不活性溶媒の中で、DMFおよびDMSOが好ましい。

10

【0069】

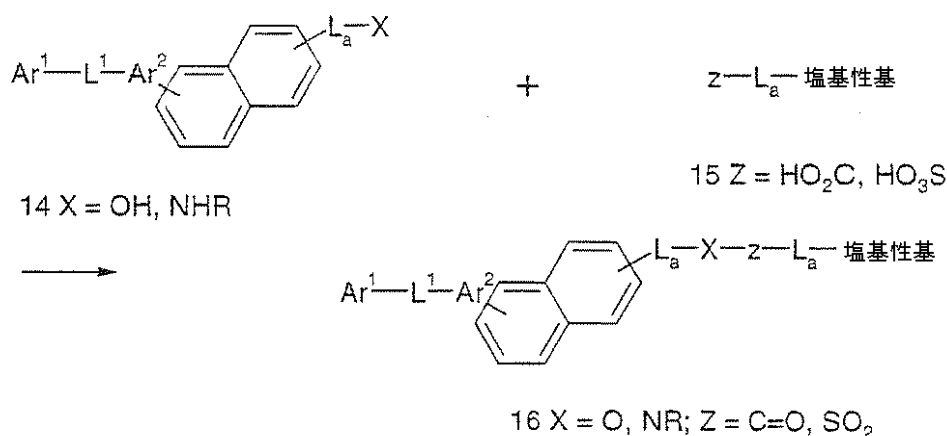
下記のスキーム2bに概説したように、一般的方法2のカップリング法は、アシル化／スルホニル化法からなることができる。式14のアルコールまたはアミン化合物の、式15のカルボン酸またはスルホン酸化合物でのアシル化またはスルホニル化により、式16のエステル、アミド、スルホン酸エステル、またはスルホンアミド化合物を得る。あるいは、式18のアルコールまたはアミン化合物の、式17のカルボン酸またはスルホン酸化合物でのアシル化またはスルホニル化により、式19のエステル、アミド、スルホン酸エステル、またはスルホンアミド化合物を得る。必要に応じて、反応は、式15または式18において塩基性基として組み込まれた塩基性基シントン、すなわち当業者に公知の方法によって塩基性基に容易に変換することができる基で実施してもよい。塩基性基シントンは、ハロゲン、保護されたアミン、ニトリル、アルデヒドなどを含むが、これらに限定されるわけではない。アシル化／スルホニル化反応に続いて、次いでこれらの基を標準状態でアンマスキングまたは変換して、塩基性基を得る。

20

【0070】

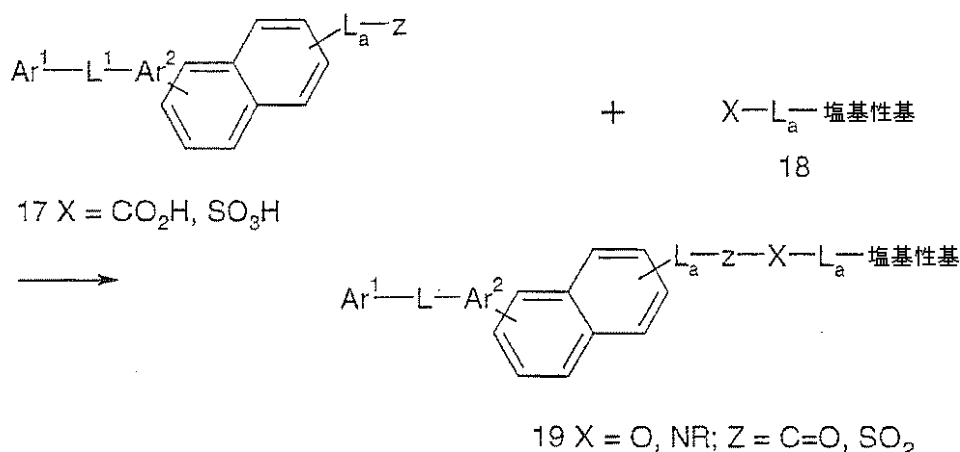
スキーム2b：アシル化／スルホニル化法

【化 9】



10

または、



20

化合物 15（または化合物 17）のカルボン酸（またはスルホン酸）残基を「反応性アシル化剤」としてカップリングのために活性化する。「反応性アシル化剤」は、Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, Chapter 3、およびその中に引用した参照に詳述されている。「反応性アシル化剤」を、形成させて単離し、次いで式 14（または 18）の化合物と反応させるか、またインサイチューで形成させて、式 14（または 18）の化合物と反応させて、式 16（または 19）の化合物を形成させることができる。

30

【0071】

1～5当量の化合物 15（または化合物 17）の「反応性アシル化剤」および 1～5当量の式 14（または 18）の化合物を不活性溶媒中で反応させる。必要に応じて、反応は、1～5当量の 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、および（または）触媒量から 5当量の塩基の存在下で実施してもよい。反応は、通常 0℃～120℃の間で実施する。反応時間は、通常 4～48時間である。

40

【0072】

化合物 15（または化合物 17）の「反応性アシル化剤」の例は、酸ハロゲン化物（例えば、酸クロリド、酸臭化物など）、混合酸無水物（例えば、C₁～C₆カルボン酸アルキル、C₆～C₁₀アリールカルボン酸等をもつ酸無水物）、活性化されたエステル（例えば、置換基を有してもよいフェノールをもつエステル、1-ヒドロキシベンゾトリア

50

ゾール、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール等)、チオエステル(2-ピリジンチオール、2-イミダゾールチオールなど)、N-アシルイミダゾール(例えば、イミダゾールなど)などを含む。

【0073】

また、「反応性アシル化剤」は、化合物15(または化合物17)のカルボン酸(またはスルホン酸)残基を脱水剤/縮合剤と反応させて形成してもよい。「脱水剤/縮合剤」の例は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、(2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ)などを含む。上記反応のための好ましい溶媒は、アセトニトリル、THF、およびジクロロメタンを含む。上記反応のための好ましい塩基は、トリエチルアミンを含み、ピリジン、およびジメチルアミノピリジンが好ましい。

10

【0074】

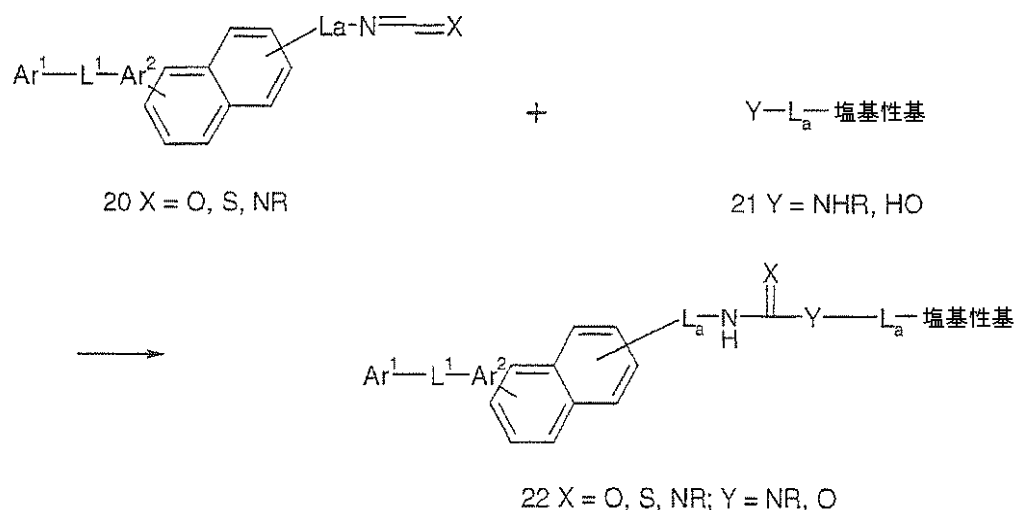
下記のスキーム2c1、スキーム2c2、およびスキーム2c3に概説したように、カップリング法の一般的な方法2は、尿素/チオ尿素/グアニジン/カルバメート型カップリング法からなることができる。記載されているプロセスは、米国特許第5,849,769号明細書および第5,593,993号明細書、並びにその中の引例に記載されているものと類似している。

【0075】

スキーム2c1:尿素/チオ尿素/グアニジン/カルバメート型カップリング

20

【化10】



30

1~5当量のイソシアナート、イソチオシアナート、式20のカルボジイミドおよび1~5当量の式21の化合物を不活性溶媒中で反応させる。反応は、典型的には0℃~150℃の間で実施する。好ましい反応時間は、4~48時間の間である。上記反応のための好ましい溶媒は、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、およびジクロロメタンを含む。

40

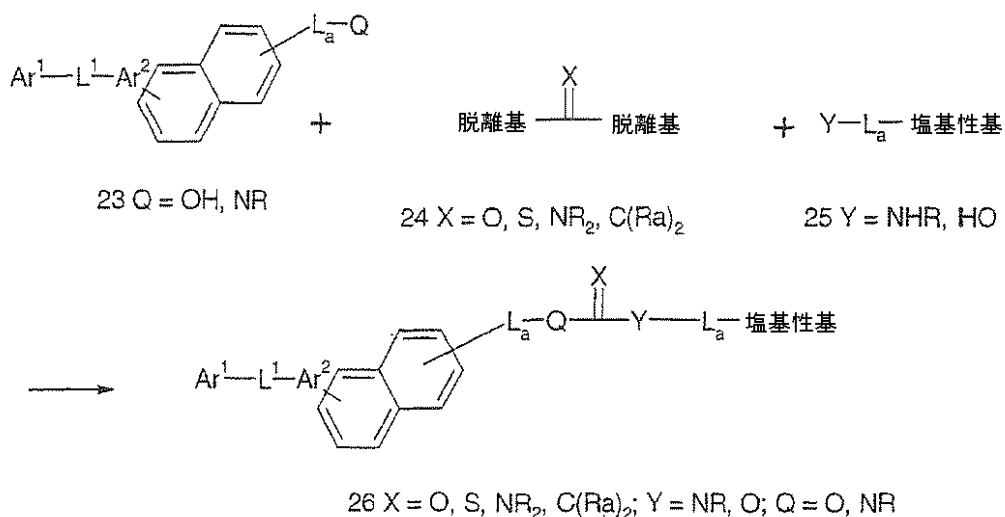
【0076】

必要に応じて、反応は、以前に(e a l i e r)記載されているように、塩基性基として組み込まれた塩基性基シントンで実施することができる。尿素/チオ尿素/グアニジン/カルバメート型カップリング法に続いて、次いでこれらの基を標準状態でアンマスクまたは変換することによって塩基性基を得る。

【0077】

スキーム2c2:尿素/チオ尿素/グアニジン/カルバメート型カップリング

【化 1 1】



10

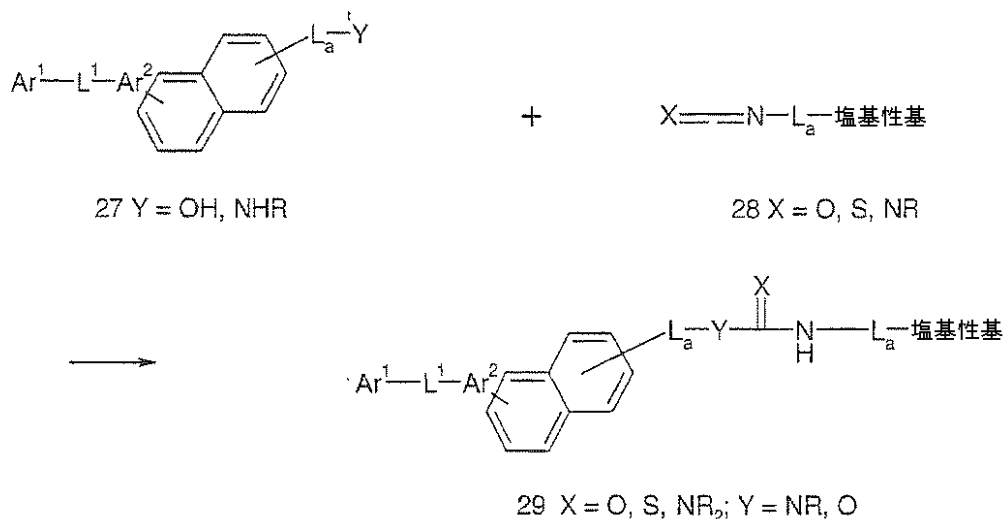
約 1 当量の式 2 3 の化合物および 1 当量の式 2 4 の化合物および 1 当量の式 2 5 の化合物を不活性溶媒中で反応させる。反応は、典型的には 0℃～150℃の間で実施する。反応時間は、通常 4～48 時間である。追加の配列は、個々の試薬の反応性に依存する。中間体付加生成物を単離して、その後に第 2 の試薬と縮合してもよい。反応は、触媒の添加を必要としてもよく、またはしなくてもよい。上記反応のための好ましい溶媒は、アセトニトリル、DMF、DMSO、THF、トルエン、イソプロパノール、およびジクロロメタンを含む。以前に記載した酸および塩基を、上記の反応を触媒するために使用してもよい。

20

【0078】

スキーム 2 c 1：尿素／チオ尿素／グアニジン／カルバメート型カップリング

【化 1 2】



30

1～5 当量の式 2 8 のイソシアネート、イソチオシアネート、カルボジイミドおよび 1～5 当量の式 2 7 の化合物を不活性溶媒中で反応させる。反応は、通常 0℃～150℃の間で実施する。反応時間は、通常 4～48 時間である。

40

【0079】

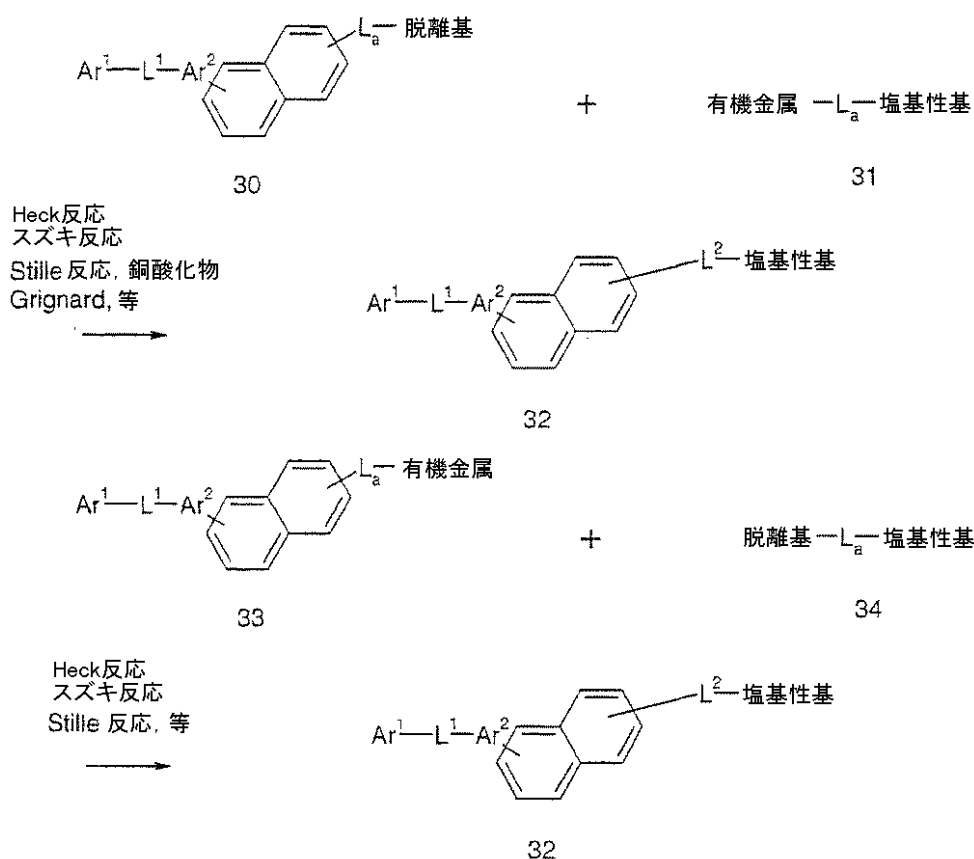
下記のスキーム 2 d に概説したように、一般的方法 2 のカップリング法は、有機金属のカップリング法から成ってもよい。

【0080】

スキーム 2 d：有機金属カップリング法

50

【化 1 3】



10

20

式30（または式34）の化合物を有機金属カップリング法で式31（または式33）の有機金属化合物（塩基性基または塩基性基前駆体を含む）をカップリングさせて、式32の本発明の化合物を得る。

【0081】

「有機金属カップリング法」は、Heck型カップリング反応、スズキ型カップリング反応、およびStille型カップリング反応などの「パラジウム接触交差カップリング反応」を含む。その他の有機金属カップリング反応は、有機銅塩カップリング反応、グリニヤールカップリング反応などを含む。有機金属カップリングの一般的な記載は、Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic / Plenum Publishers, 2000, Chapters 7 and 8、およびその中に引用された参照において詳細に与えられる。

【0082】

スキーム2dでは、式30（または式34）の化合物を、遷移金属触媒、および／またはホスフィンもしくはアルシン、および／または塩基の不活性溶媒溶液の存在下または非存在下において、式31（または式33）の有機金属試薬とカップリングさせる。銅塩、銀塩などその他の添加物を添加してもよい。約1当量の式30（または式34）の化合物を、適切な添加物と共に、1～5当量の式31（または式33）の化合物の不活性溶媒溶液と反応させる。反応は、通常4～72時間の間、 -78°C ～ 200°C の間で実施する。

【0083】

「有機金属試薬」の例は、有機マグネシウム、有機亜鉛、混合有機銅塩、有機スタナン、または有機ホウ素化合物をなど含む。「遷移金属触媒」の例は、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_3\text{C}_4\text{H}_5\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 、 $[(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ 、 $[(\text{C}_6$

50

$\text{H}_{11})_3\text{P}]_2\text{PdCl}_2$ 、 $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}]_2\text{PdBr}_2$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{CHC}_6\text{H}_5)_3\text{Pd}$ などのパラジウムおよびニッケル触媒を含む。上記の遷移金属触媒の中で、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$ 、および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ が好ましい。

【0084】

「ホスフィンまたはアルシン」の例は、トリイソプロピルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリシクロペンチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリフェニルアルシン、2-フリルホスフィン、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィン)エタン、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィン)プロパン、1, 4-ビス(ジフェニルホスフィン)ブタン、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィン)ビフェニルなどの、トリアルキルまたはトリアリールホスフィンまたはアルシンを含む。上記「ホスフィンおよびアルシン」の中で、トリ-*o*-トリルホスフィン、トリフェニルアルシン、およびトリシクロヘキシルホスフィンが好ましい。

10

【0085】

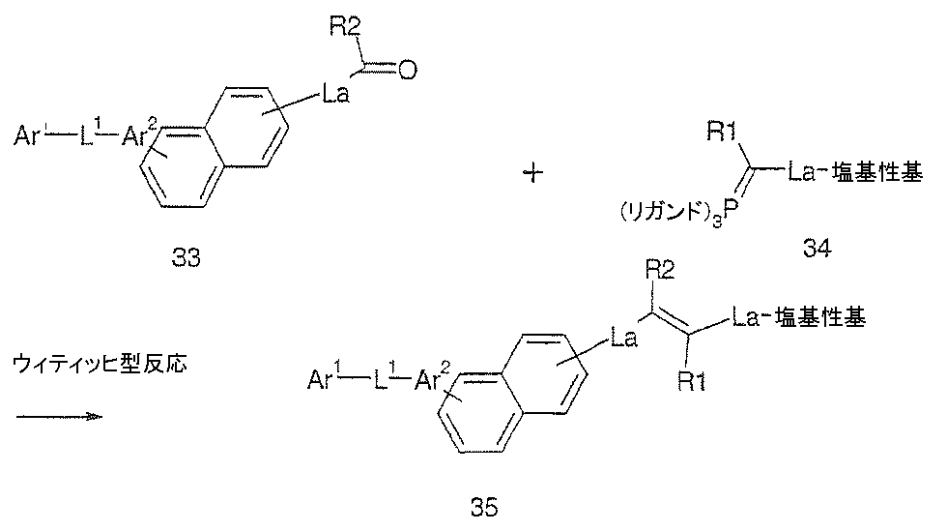
「その他の添加物」の例は、銅塩、亜鉛塩、リチウム塩、アンモニウム塩などを含む。上記「その他の添加物」の中で、 CuI 、 LiCl 、および $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ が好ましい。必要に応じて、反応は、以前に記載されているように、塩基性基として組み入れられた塩基性基シントンで実施することができる。下記のスキーム2eに概説したように、一般的方法2のカップリング法は、ウィティッヒ型カップリング法からなることができる。式33(または式37)の化合物を、式34(または式36)のリンイレン(またはイリド)試薬とカップリングさせて、本発明の式35の合成物を得る。ウィティッヒ型カップリング反応の一般的な記載は、Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, Part B, Reactions and Synthesis, Francis A. Carey and Richard J. Sundberg, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, Chapter 2などの一般的な参照テキスト、およびその中に引用された参照において詳細に与えられる。

20

【0086】

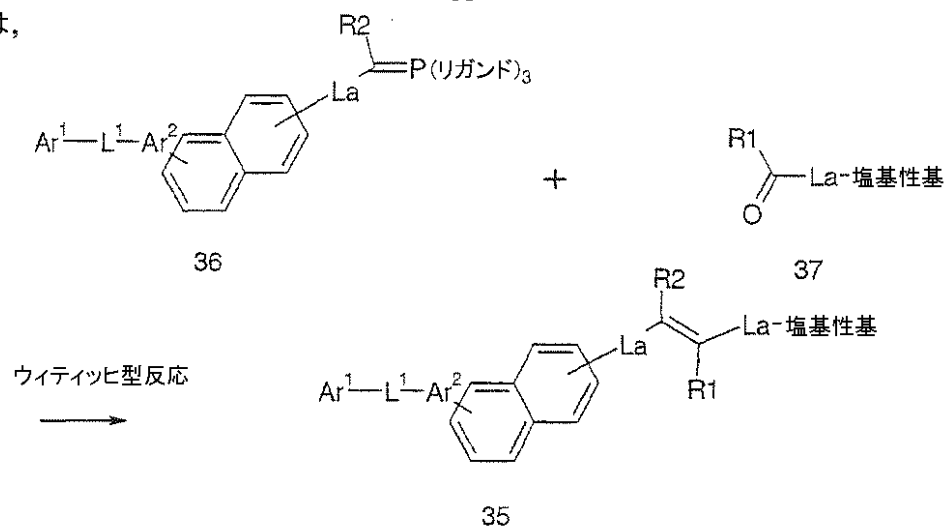
スキーム2e：ウィティッヒ型カップリング

【化 1 4】



10

または、



20

30

式 3 3 (または式 3 7) の化合物を塩基の不活性溶媒溶液の存在下または非存在下において式 3 4 (または式 3 6) のリンイレン (またはイリド) 試薬とカップリングさせて、式 3 5 の本発明の化合物を形成させる。リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩などのその他の添加物を添加してもよい。約 1 ~ 5 当量の式 3 3 (または式 3 7) の化合物を適切な添加物と共に、1 ~ 5 当量の式 3 4 (または式 3 6) の化合物の不活性溶媒溶液と反応させる。反応は、通常 2 ~ 72 時間の間で、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ の間で実施する。ウィッティヒ反応産物を還元して、当業者に公知の、および／または以前に記載されている還元剤を使用して、本発明のその他の化合物を形成してもよい。上記有機金属反応のための好ましい塩基は、水素化ナトリウム、DBU、カリウム *t*-ブトキシド、およびリチウムヘキサメチルジシラジドを含む。

40

【0087】

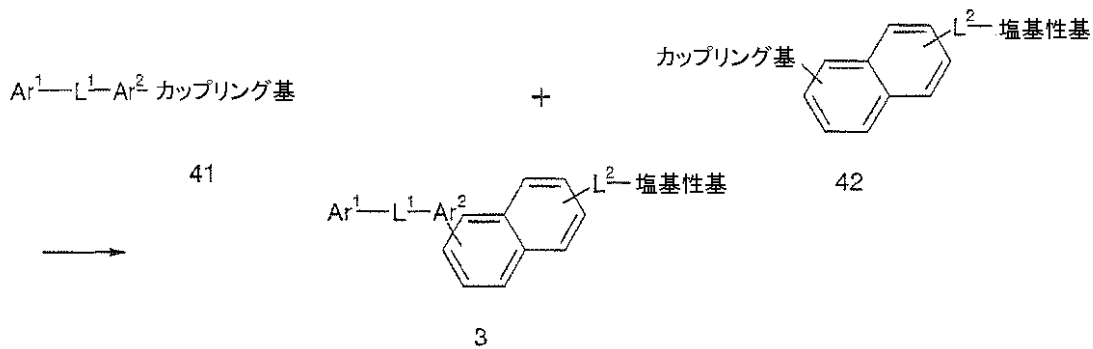
一般的方法 3：五員環複素環およびフェニル基のカップリング

式 3 の化合物は、一般的スキーム 3 に記載された一般的方法 3 により、式 3 9 の化合物との式 3 8 の化合物のカップリングを経て調製することができる。一般的方法 3 の例は、アリールカップリング法 (スキーム 3 a) である。アリールカップリング反応は、以前に論議した一般的な参照テキストに記載されているものなどのそれ自体公知の方法、またはこれに類似する方法に従って実施する。

【0088】

一般的方法 3：アリールカップリング法

【化 1 5】



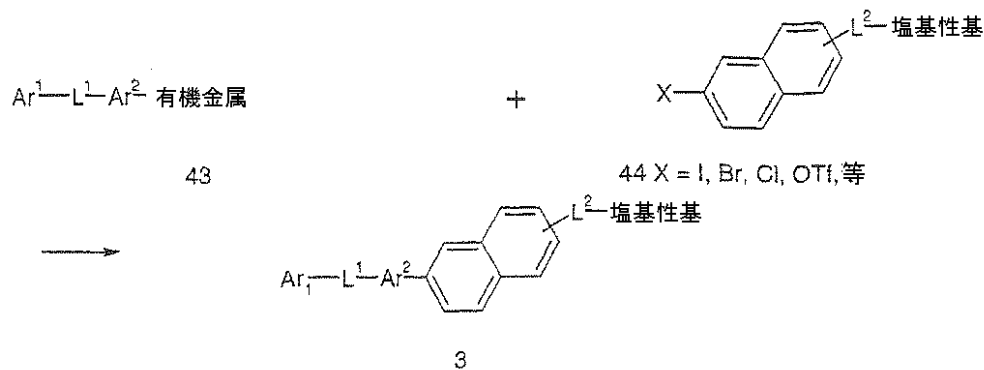
10

式 4 4 (または式 4 5) の化合物をアリールカップリング法で式 4 3 (または式 4 6) の有機金属化合物とカップリングさせて、式 3 の本発明の化合物を得る。

【0089】

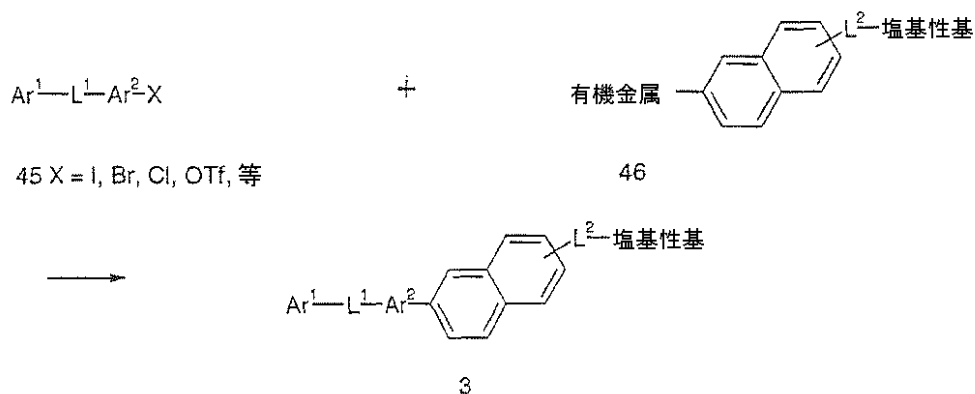
一般的なスキーム 3 a : アリールカップリング

【化 1 6】



20

または,



30

40

式 4 4 (または式 4 5) の化合物を遷移金属触媒、および (または) ホスフィンまたはアルシン、および (または) 塩基の不活性溶媒溶液の存在下または非存在下において、式 4 3 (式 4 6) の有機金属試薬とカップリングさせる。銅塩、銀塩などその他の添加物を添加してもよい。約 1 当量の式 4 4 (または式 4 5) の化合物を、適切な添加物と共に、1 ~ 5 当量の式 4 3 (または式 4 6) の化合物の不活性溶媒溶液と反応させる。反応は、通常 4 ~ 72 時間の間、 -78°C ~ 200°C の間で実施する。「有機金属試薬」、「遷移金属触媒」、「ホスフィンまたはアルシン」、「その他の添加物」、および「塩基」の例は、以前に記載したとおりである。

【0090】

50

式 3 の化合物は、一般的スキーム 4 に記載された一般的方法 4 により、カップリング基を含む式 47 の化合物の、カップリング基を含む式 48 の化合物との反応を経て調製することができ、この場合、カップリング反応過程の間に、カップリング基は、リンカー L¹ フェニル環との間に 5 員環複素環を形成する。Ar¹、L¹、Ar²、L²、および塩基性は、上記のとおりに定義される。複素環形成反応の例は、「Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Volumes 1-8, A. P. Katritzky and C. W. Rees Eds, Pergamon Press, 1984」、「Heterocyclic Chemistry, 3rd Ed, Thomas L. Gilchrist, Addison Wesley-Longman Ltd, 1997」、「An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, 3rd Ed, R. M. Acheson, Wiley Interscience, 1976」など、およびその中で引用された参照に挙げられている。一般的方法 4 の具体例は、オキサジアゾール法（スキーム 4 a および 4 b）、チアアゾール法（スキーム 4 c）、およびオキサゾール法（スキーム 6 a-e）を含む。必要に応じて、反応は、塩基性基として組み入れられた塩基性基シントンの、すなわち業者に公知の方法によって塩基性基に容易に変換することができる基で実施することができる。塩基性基シントンは、ハロゲン、保護されたアミン、ニトリル、アルデヒドなどを含むが、これらに限定されるわけではない。複素環形成法に続いて、次いでこれらの基標準状態でアンマスクまたは変換して塩基性基を得る。

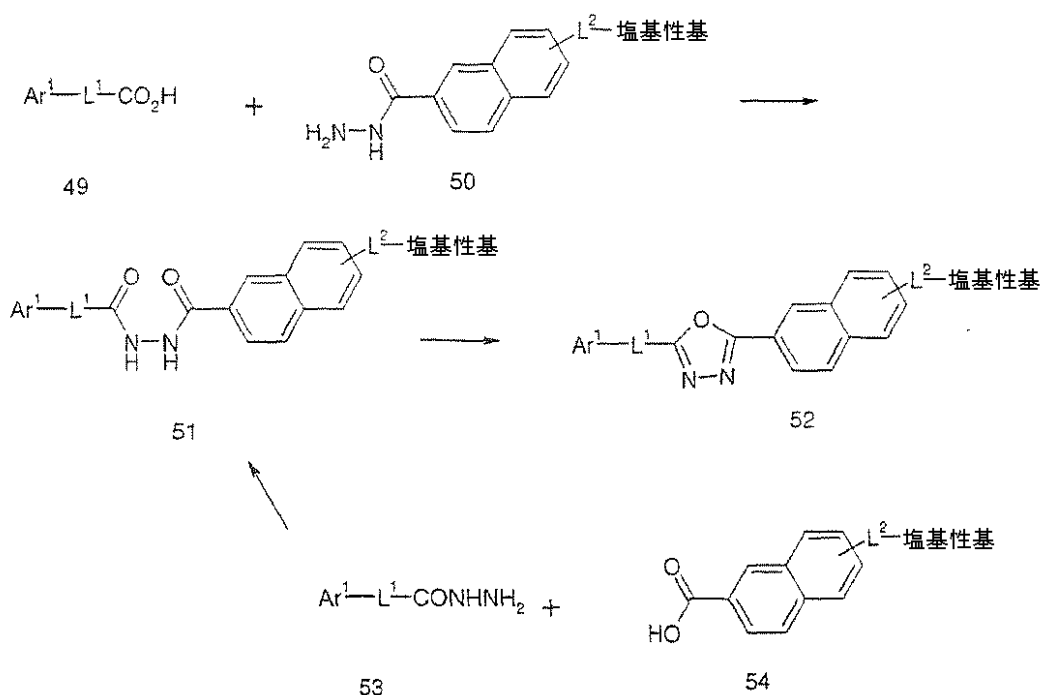
【化 1 7】



40

スキーム 4 a : オキサジアゾール法

【化 1 8】



10

20

1 当量の式 5 1 の化合物を、塩基の不活性溶媒溶液の存在下または非存在下において、1 当量の脱水剤と反応させる。反応は、通常 4 ～ 7 2 時間の間、2 5 ℃ ～ 2 5 0 ℃ の間で実施する。「脱水剤」の実施、 SOCl_2 、 H_3PO_4 、 POCl_3 、 PCl_5 、 Tf_2O 、 Ac_2O 、 $\text{PPh}_3\text{---I}_2$ 、 $\text{PPh}_3\text{---Br}_2$ 、 $\text{PPh}_3\text{---Cl}_2$ 、 $\text{PPh}_3\text{---CBr}_4$ 、 $\text{PPh}_3\text{---CCl}_4$ 、 PPA 、 NH(Tms)_2 、 P_2O_5 、 Me_2SiCl_2 、 PhOPCl_2 、 H_2SO_4 などを含む。

【0093】

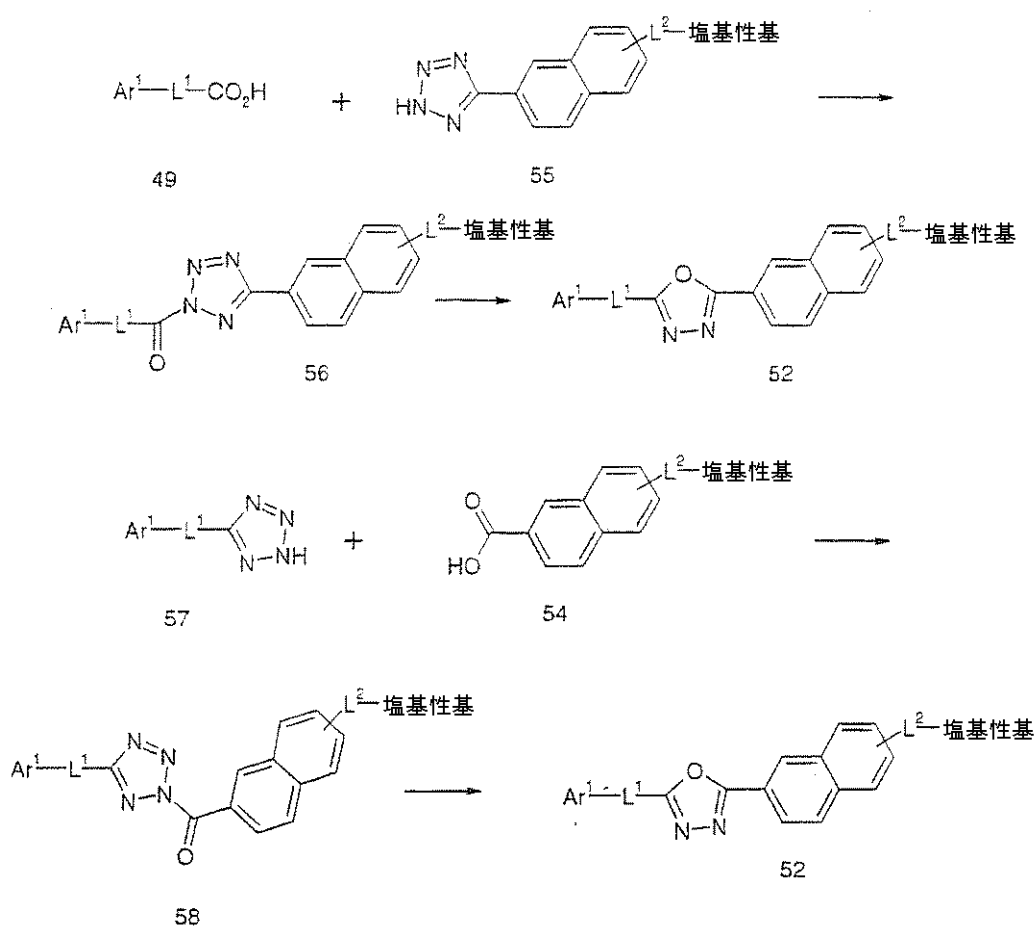
下記のスキーム 4 b に概説したように、変形例オキサジアゾール法を式 5 2 の本発明のオキサジアゾール化合物を調製するために利用してもよい。式 4 9 (または 5 4) のカルボン酸誘導体をカップリングのために「反応性アシル化剤」として活性化させる。アシル化法は、上記の一般的方法 2 のアシル化／スルホニル化法に従って実施する。アシル化された中間体を式 5 2 の本発明のオキサジアゾール化合物に変換する。本方法は、「Synth Commun 1994, 24 (11), 1575-1582」、「J Org Chem 1961, 26, 2372」、「Synthetic Commun 24 (11), 1575-1582 (1994)」など、およびその中に引用された参照に記載されものと類似する。

30

【0094】

スキーム 4 b : オキサジアゾール法

【化 1 9】



10

20

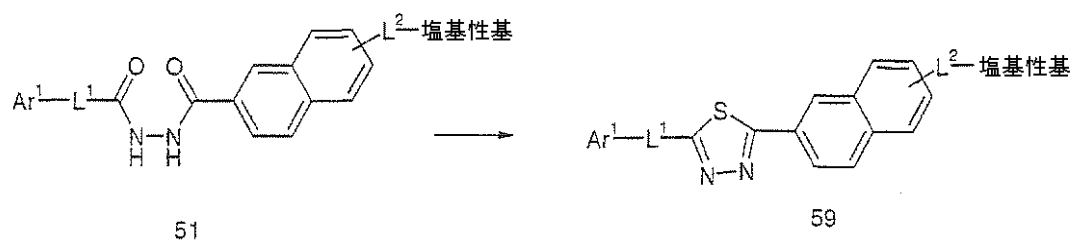
30

1～5当量の化合物49（または化合物54）の「反応性アシル化剤」および1～5当量の式55（または57）の化合物を不活性溶媒中で反応させる。必要に応じて、反応は、1～5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール、および（または）触媒量～5当量の塩基の存在下において実施することができる。式56（または58）の反応中間体を単離してもよく、またはしなくてもよい。反応は、通常0℃～200℃の間で実施する。反応時間は、通常4～48時間である。反応性アシル化薬剤は、論議されており、以前に記載されている化合物49および／または55についてと同じように調製してもよい。

【0095】

スキーム4c：チアジアゾール法

【化 2 0】



40

1当量の式51の化合物を塩基の不活性溶媒溶液存在下、または非存在下において1～5当量のチオール脱水剤と反応させる。反応は、通常4～72時間の間、25℃～250℃の間で実施する。「チオール脱水剤」の例は、P₂S₅、Lawesson試薬などを含む。

50

【0096】

一般的方法5：リンカー基 L^1 のカップリング

式3の化合物は、一般的スキーム5に記載された一般的方法5により、式63のカップリング基と式62のカップリング基の反応を経て調製することができ、この場合、カップリング反応過程の間に、カップリング基が保持されるか、または失われて、5員環複素環式基と Ar^1 との間にリンカー L^1 を形成する。 Ar^1 、 L^1 、 Ar^2 、 L^2 、および塩基性基は、上記のとおりに定義される。 L^a は、カップリング法が生じるときに、上で定義したリンカー L^2 の形成を生じる基として定義される。エーテル／チオエーテルアルキル化法（スキーム5a）、アシル化／スルホニル化法（スキーム5b）、尿素／チオ尿素／グアニジン・カップリング・法（スキーム5c1、5c2、5c3）、有機金属法（スキーム5d）、およびウィッティヒ型カップリング（スキーム5e）がある。

10

【0097】

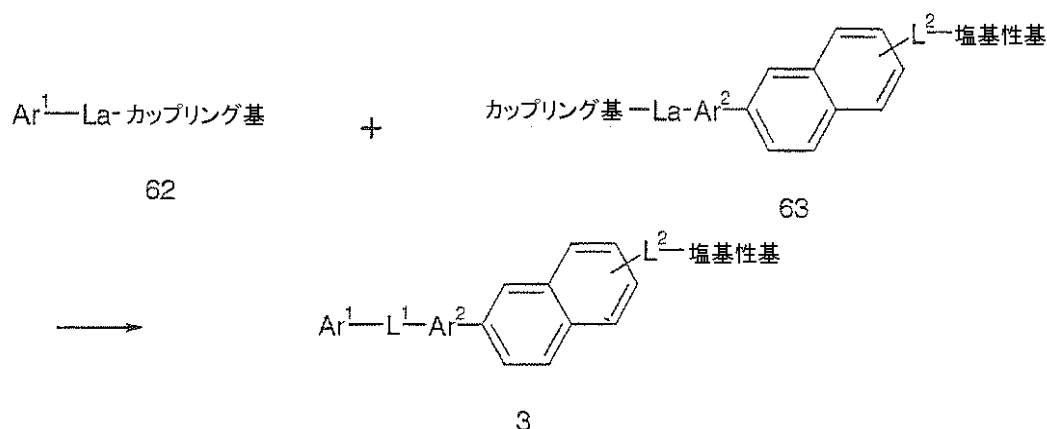
必要に応じて、下記の反応は、以前に記載されたように塩基性基として組み入れられた塩基性基シントンで実施してもよい。リンカー基（ L^1 ）法のカップリングに続いて、次いでこれらの基を標準状態でアンマスクまたは変換して塩基性基を得る。

【0098】

一般的スキーム5：リンカー基 L^1 のカップリング

【化21】

20



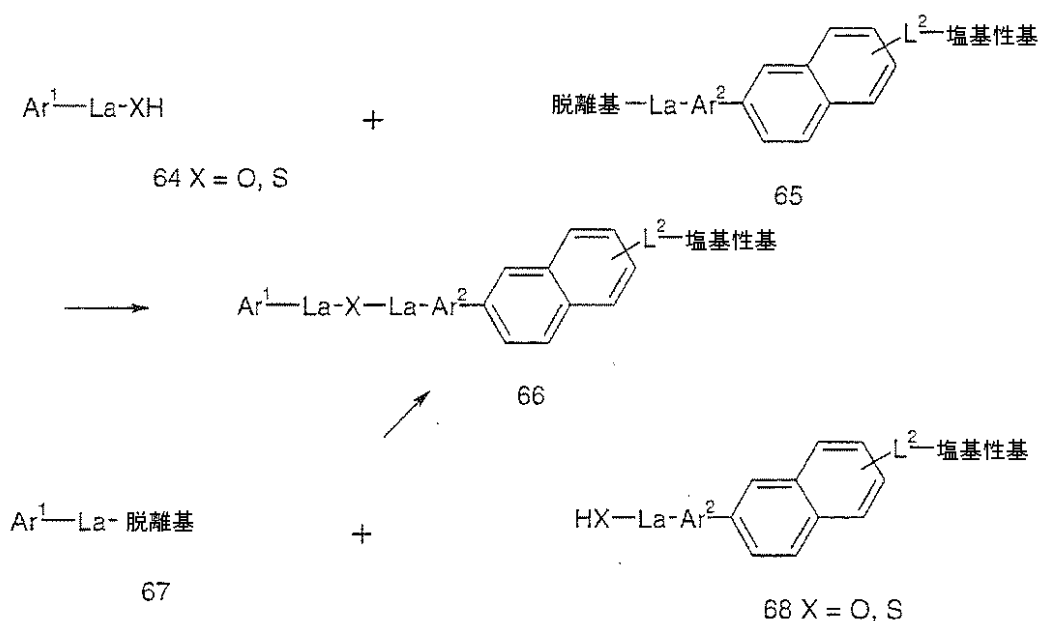
30

下記のスキーム5aに概説したように、一般的方法5のカップリング法は、エーテル／チオエーテルアルキル化法からなることができる。脱離基を含む式65（または式67）の化合物でのアルコールまたはチオールを含む式64（または式68）の化合物による求核置換により、本発明の式66のエーテルおよびチオエーテル化合物を得る。本方法は、スキーム2aに記載された一般的方法2について記載されている方法と類似しており、上記の方法に従って実施する。

【0099】

スキーム5a：エーテル／チオエーテルアルキル化法

【化 2 2】



10

下記のスキーム 5 b に概説したように、一般的方法 5 のカップリング法は、アシル化／スルホニル化法からなることができる。式 7 0 のアルコールまたはアミン化合物の、式 6 9 のカルボン酸またはスルホン酸化合物でのアシル化またはスルホニル化により、式 7 1 のエステル、アミド、スルホン酸エステル、またはスルホンアミド化合物を得る。あるいは、式 7 2 のアルコールまたはアミン化合物の、式 7 3 のカルボン酸またはスルホン酸化合物でのアシル化またはスルホニル化により、式 7 4 のエステル、アミド、スルホン酸エステル、またはスルホンアミド化合物を得る。

20

【0100】

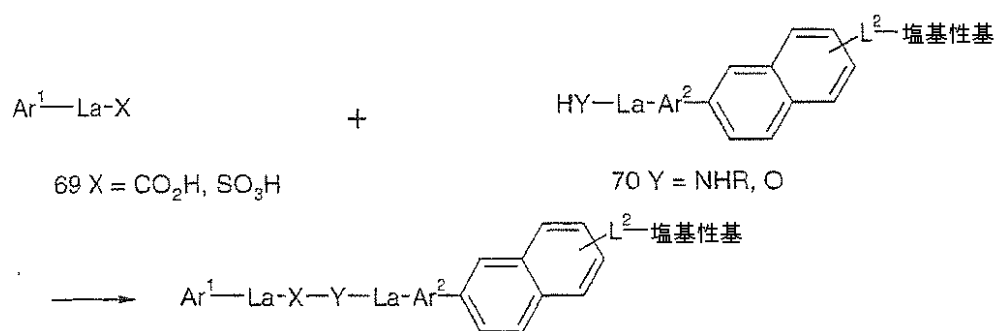
本方法は、スキーム 2 b に記載された一般的方法 2 について記載されている方法と類似しており、上記の方法に従って実施する。

【0101】

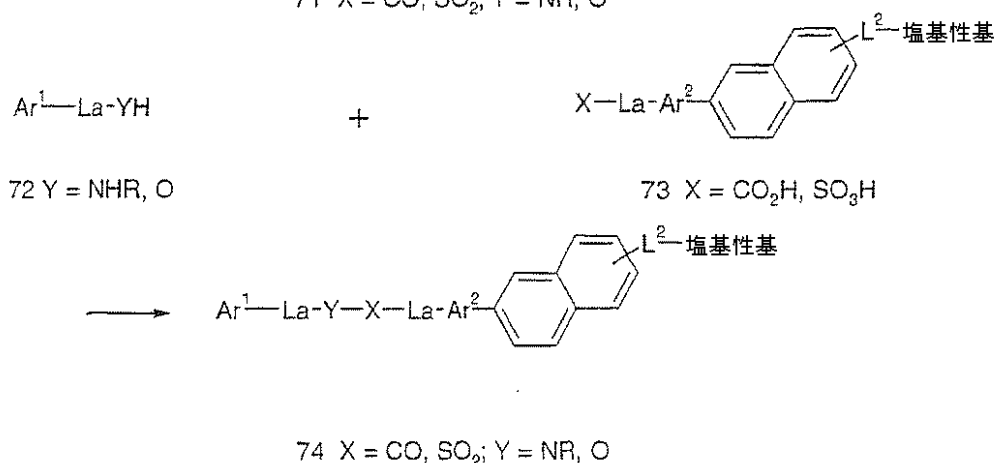
30

スキーム 5 b : アシル化／スルホニル化法

【化 2 3】



10



20

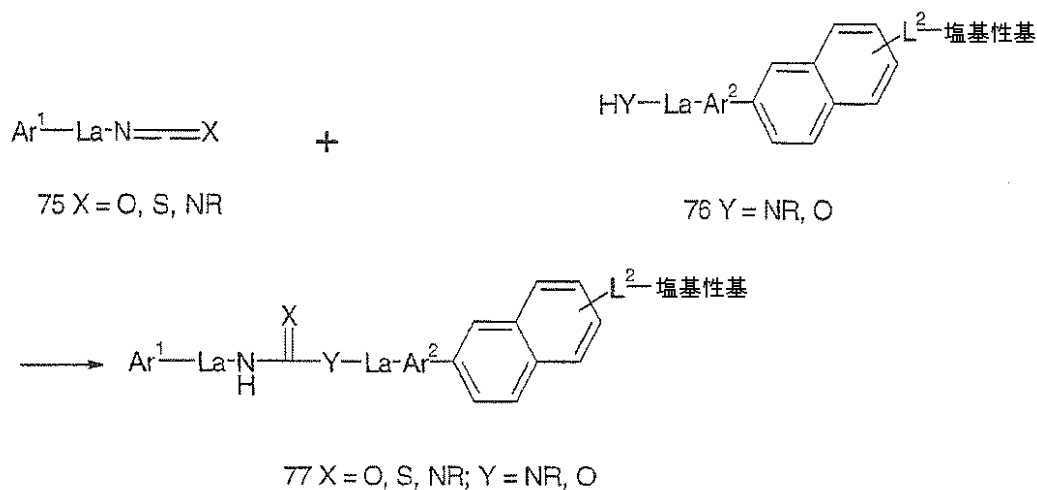
下記のスキーム 5 c 1、5 c 2、および 5 c 3 に概説したように、カップリング法の一般的方法 5 は、本発明の式 7 7、8 1、および 8 4 の化合物を得るための、尿素／チオ尿素／グアニジン／カルバメート型カップリング法からなることができる。本方法は、2 c 1、2 c 2、および 2 c 3 に記載された一般的方法 2 について記載されている方法と類似しており、上記の方法に従って実施する。

30

【0 1 0 2】

スキーム 5 c 1：尿素／チオ尿素／グアニジン／カルバメート型カップリング

【化 2 4】



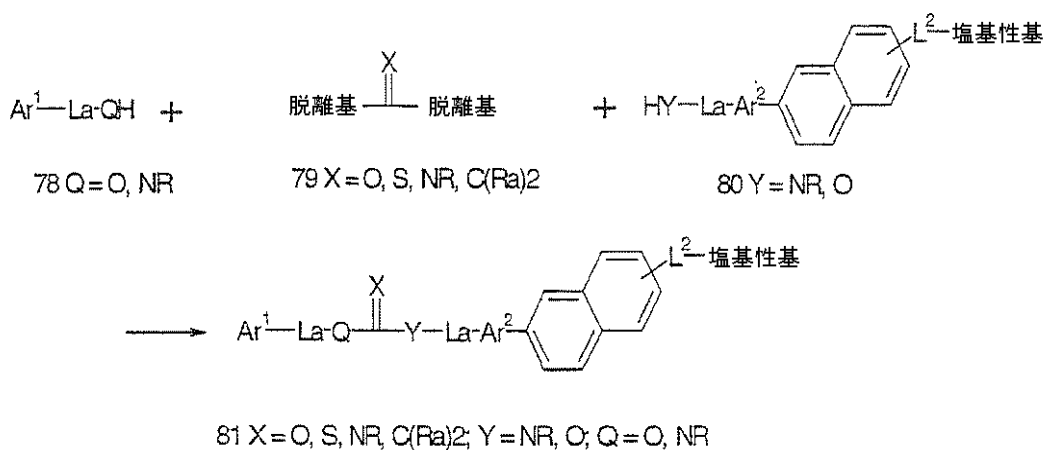
40

【0 1 0 3】

スキーム 5 c 2：尿素／チオ尿素／グアニジン／カルバメート型カップリング

50

【化 2 5】

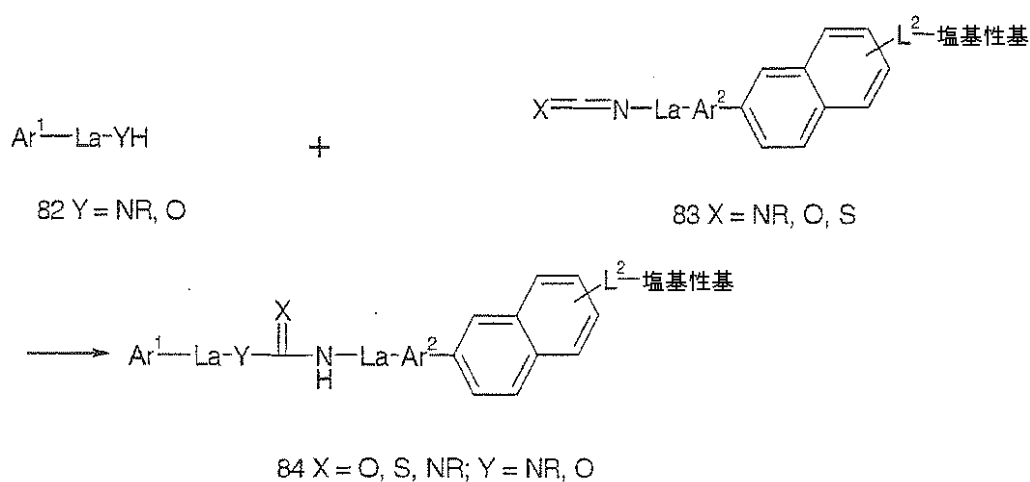


10

【0 1 0 4】

スキーム 5 c 3 : 尿素 / チオ尿素 / グアニジン / カルバメート型カップリング

【化 2 6】



20

30

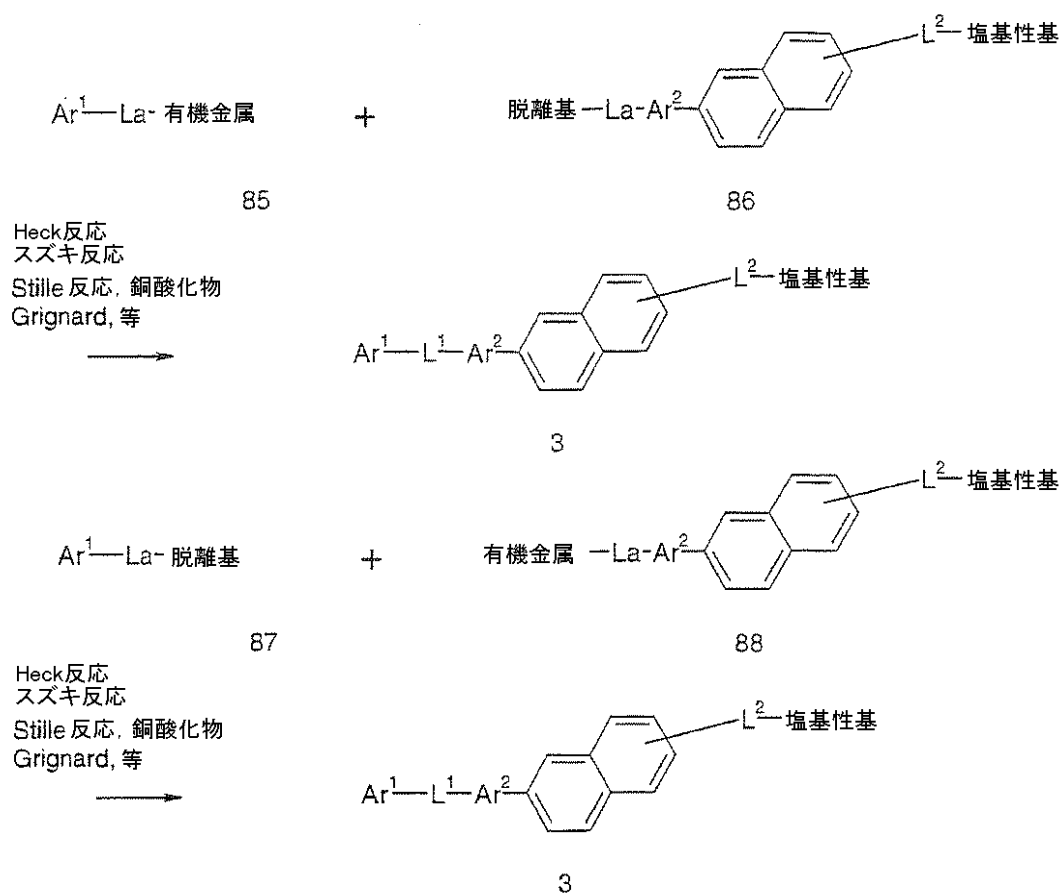
下記のスキーム 5 d に概説したように、一般的方法 5 のカップリング法は、有機金属カップリング法から成ってもよい。式 8 6 (または式 8 7) の化合物を有機金属カップリング法で式 8 5 (または式 8 8) の有機金属化合物とカップリングさせて、本発明の式 3 の化合物を得る。本方法は、2 d に記載された一般的方法 2 について記載されている方法と類似しており、上記の方法に従って実施する。

【0 1 0 5】

スキーム 5 d : 有機金属カップリング法

40

【化 2 7】



10

20

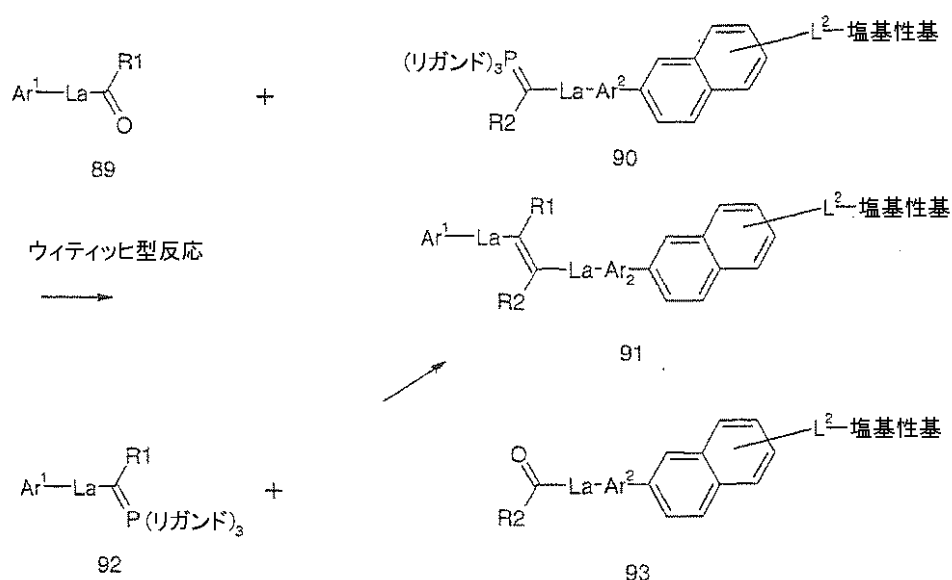
下記のスキーム 5 e に概説したように、一般的方法 2 のカップリング法は、ウィッティヒ型カップリング法からなることができる。式 8 9 (または式 9 3) の化合物を式 9 0 (式 9 2) のリンイレン (またはイリド) 試薬とカップリングさせて、本発明の式 9 1 の化合物を得る。本方法は、2 e に記載された一般的方法 2 について記載されている方法と類似しており、上記の方法に従って実施する。

30

【0 1 0 6】

スキーム 5 e : ウィッティヒ型カップリング

【化 2 8】



10

オキサゾールおよびオキサチアゾール化合物の調製

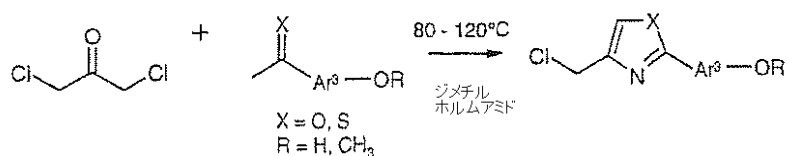
スキーム 6 a ~ c に概説したように（下記）、オキサゾールおよびチアゾールの形成は、ジメチルホルムアミド（スキーム 6 a + b）または塩化ホスホリル（スキーム 6 c）のような溶媒の温度を 80 ~ 120 °C へ上昇させることが必要である。

20

【0107】

スキーム 6 a : オキサゾールおよびチアゾール法 1

【化 2 9】

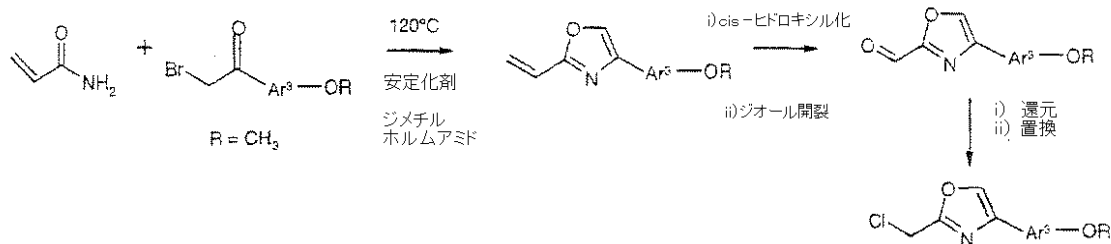


30

【0108】

スキーム 6 b : オキサゾール法 2

【化 3 0】

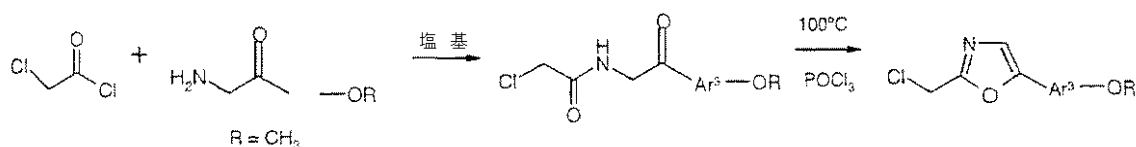


40

【0109】

スキーム 6 c : オキサゾール法 3

【化 3 1】

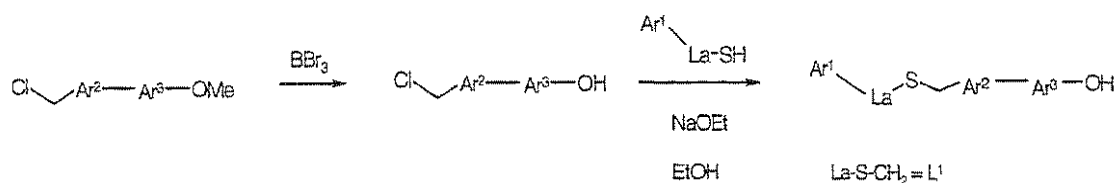


これらの複素環式環化は、クロロメチル置換されたオキサゾールおよびチアゾールにおいて（スキーム 6 a + c）、またはビニル置換されたオキサゾール（スキーム 6 b）において、いずれかで生じる。後者のビニル置換されたオキサゾールのシスヒドロキシル化、続くジオール切断の後、当業者に公知のとおり、生じるホルミル置換されたオキサゾールを、還元および置換を経てクロロメチル置換されたオキサゾールに変換することができる（スキーム 6 b）。 α -プロモケトンのアクリルアミドでの環化は（スキーム 6 b）、好ましくは、アクリルアミドの重合を防止するために安定剤（2, 6 ジー t e r t -ブチル-4-メチルフェノールなどの）の存在下において行われる。スキーム 6 c において概説したように、例えばトリエチルアミンなどの塩基の存在下における α -アミノケトンでの 2-クロロ塩化アセチルの縮合により、高収率で生成物を産出し、塩化ホスホリルに環化してオキサゾールの形成を生じるさせることができる。一般的スキーム 4 とは異なり、これらのオキサゾールおよびチアゾールの複素環形成は、 $\text{Ar}^1 - \text{L}^1 -$ の存在下においても、または $-\text{L}^2$ 塩基性基の存在下においても、望まれたとおりには作用せず、その結果、これらの基は、スキーム 6 d および 6 e において概説したように、後で導入することが必要である。

【0 1 1 0】

スキーム 6 d：リンカー基 L^1 の形成

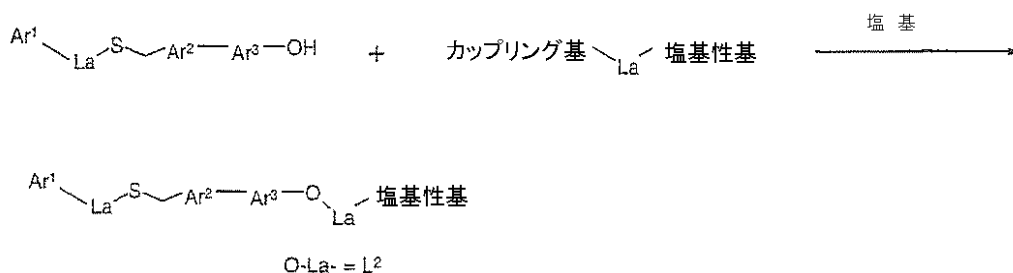
【化 3 2】



【0 1 1 1】

スキーム 6 e：リンカー基 L^2 の形成

【化 3 3】



リンカー L^1 の形成を達成するために、スキーム 6 a ~ c からのクロロメチル置換されたオキサゾールまたはチアゾールを、チオール酸（スキーム 6 d）のためのアルキル化基質として使用することができる。こうして、チオールをナトリウムエトキシドのエタノール溶液のような塩基で処置し、その後にクロロメチル置換したオキサゾールを添加する。このアルキル化は、保護されていないフェノールの存在下において進行する。保護されていないフェノールは、スキーム 6 e に概説したように、その後の反応において、ジメチル

ホルムアミドなどの、かつ炭酸カリウムなどの塩基を含む溶媒中でリンカー L^2 に組み込むことができる。スキーム6dに概説したように、フェノールは、ルイス酸、好ましくはジクロロメタンなどの溶媒中の三臭化ホウ素での、メチルエーテルのルイス酸を媒介した切断から得てもよい。

【0112】

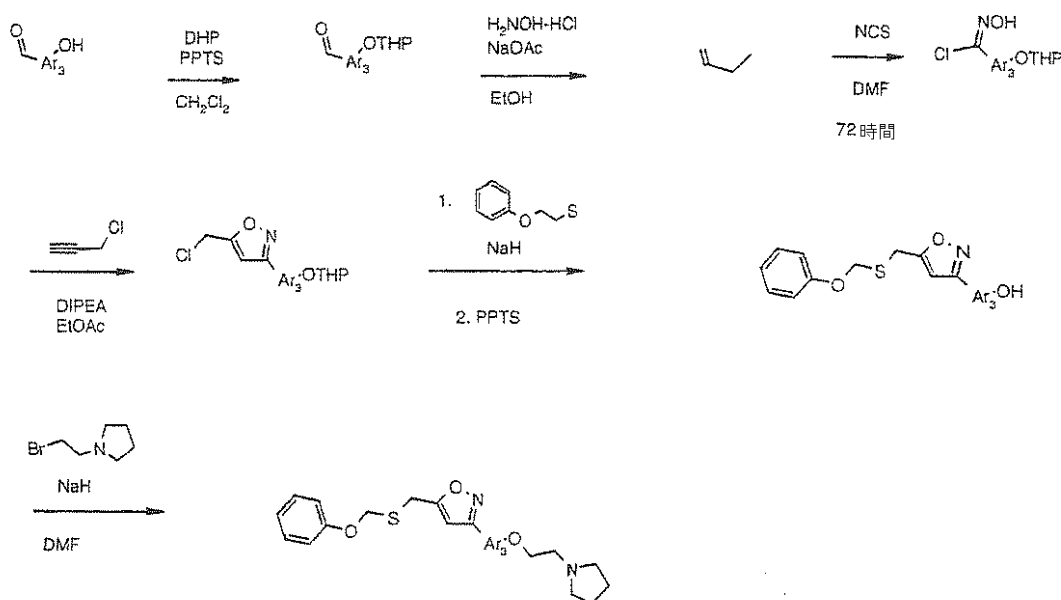
Ar^2 がオキサゾールである化合物については、オキサゾール基（例えば、イソキサゾール）の位置異性体は、スキーム7に示したように作製してもよい。

【0113】

スキーム7

【化34】

10



20

ヒドロシアルデヒドは、ジヒドロピランおよびp-トルエンスルホン酸（PPTS）のジクロロメタン溶液を使用して、テトラヒドロピラン（THP）エーテルとして保護されている。アルデヒド官能性は、塩酸ヒドロキシルアミンおよび酢酸ナトリウムのエタノール溶液でオキシムに変換される。次いで、オキシムをNCSのDMF溶液でクロロオキシムに変換する。触媒としてDIPEAを使用して、クロロオキシムおよび3-クロロプロピンの酢酸エチル溶液の双極子環付加により、中間体クロロメチルイソキサゾールを得る。次いで、これを、2-フェノキシエタノールをアルキル化するために使用する。この中間体をPPTSで脱保護してフェノールを得る。フェノールを1-(2-クロロエチル)-ピロリジンハイドロクロライドでアルキル化して最終生成物を得る。

30

【0114】

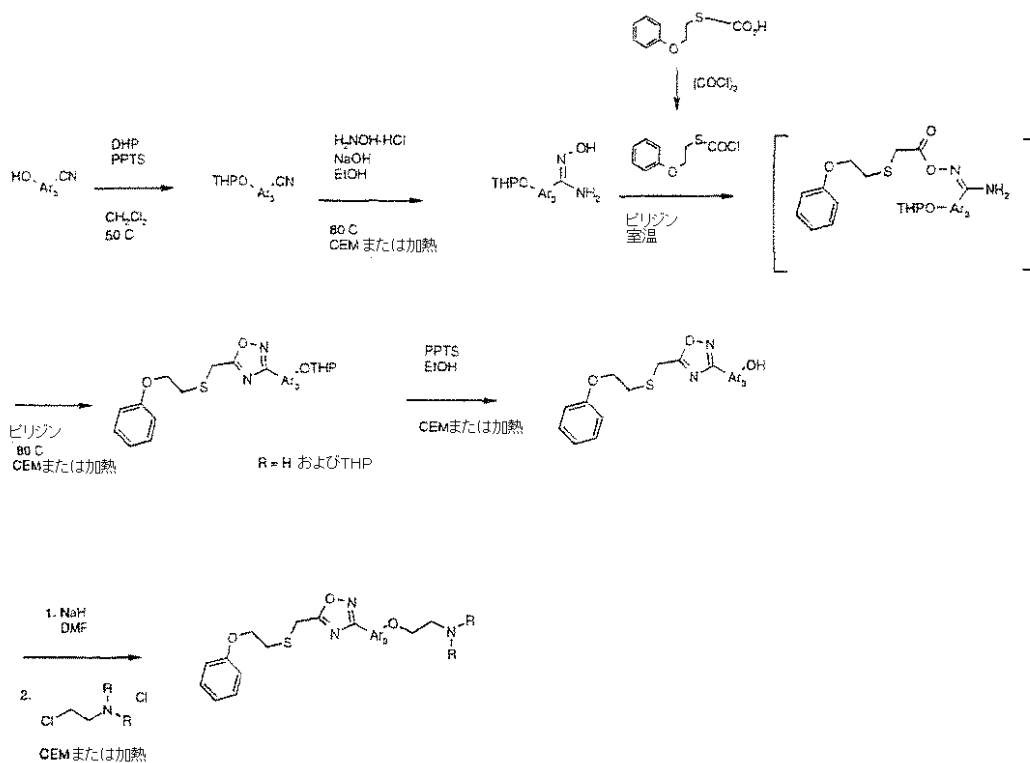
1, 2, 4-オキサジアゾール異性体は、特定の例のためのスキーム8に示したとおりのスキームの手順に従って調製してもよい。

40

【0115】

スキーム8

【化 3 5】



10

20

30

40

示したように、シアノフェノールを、ジヒロピラン (dihydropyran) およびジヒドロピランおよび p-トルエンスルホン酸 (PPTS) のジクロロメタン溶液を使用してテトラヒドロピラン (THP) エーテルとして保護する。シアノ官能性を、マイクロ波チャンパー内で、80℃において、塩酸ヒドロキシルアミンおよび NaOH のエタノール溶液との反応によってアミドキシム官能性に変換する。アミドキシムと酸クロリドのピリジン溶液の混合物を 80℃でマイクロ波処理して、保護された THP エーテルと脱保護されたフェノールとの混合物としてイソキサゾール中間体を得る。減圧下でのピリジン除去の後、反応生成物を PPTS のエタノール溶液で処理して、75℃にてマイクロ波処理し、あらゆる残留する THP エーテルを脱保護し、[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル-フェノールを得る。フェノールを 1-(2-クロロエチル)-ピロリジンハイドロクロライドでアルキル化して、最終生成物を得る。

【0116】

当業者であれば、本発明の範囲内のその他の化合物が、示したとおりに、または煩わしくなく、かつ当技術分野に公知であるか、もしくは当業者に有用な一般的参照テキストもしくは文献において入手しやすい、提供された手順に修飾することによって作製してもよい。さらに、本明細書で考察した手順に加えて、当業者が適切な修飾を行って具体的に例示されていない範囲の化合物に到着するのをさらに補助するであろう、詳細な実施例が提供される。

【0117】

<機能の実証>

本発明の化合物が、MCHR1 の機能に結合して阻害する能力を有することを証明するために、結合および機能的アッセイ法を確立した。これらのアッセイ法に使用される全てのリガンド、放射性リガンド、溶媒、および試薬は、市販の供与源から容易に入手可能か、または当業者によって容易に調製することができる。

【0118】

ヒト MCHR1 の全長 cDNA は、以下のプライマー：センス (5'-GCCACCA TGGACCT GGAAGCCTCGCTGC-3')、アンチセンス (5'-TGG

50

TGCCCTGACTTGGAGGTGTGC-3')を使用する標準的なポリメラーゼ連鎖反応法(PCR)法によってヒト成体脳cDNAライブラリー(Edge Biosystems, Cat. 38356)からクローン化した。PCR反応は、5μlの10×原液のPCR緩衝液、1μlの10mM dNTP混合物(200μM最終)、2μlの50mM Mg(SO₄)(2mM最終)、0.5μlのそれぞれのプライマー(0.2μM最終)の20μM溶液、0.5ngのDNAを含む5μlの鋳型cDNA、0.5μlのPlatinum Taq High Fidelity DNAポリメラーゼ(Gibco Life Technologies)、および36μlのH₂Oを含む50μl最終体積で行った。PCR増幅は、Perkin Elmer 9600サーモサイクラーで行った。94℃での90秒間の変性、94℃25秒間、55℃25秒間、および72℃2分間からなる増幅順序を30回繰り返し、72℃10分間で最終伸長工程を行った。所望のPCR産物(1.1Kb)をアガロースゲル電気泳動によって確認し、製造業者の説明書に従ってGeneclean(Bio101)によってゲルからバンドを抽出した。抽出に続いて、cDNA断片をpCR2.1-TOPOプラスミド(Invitrogen)にクローン化して、同一性および配列を確認した。

【0119】

次いで、MCHR1を安定に発現する株化細胞を作製するために、挿入断片をpcDNA(+)-3.1-ネオマイシン(Invitrogen)のXbaIおよびNotI部位にサブクローニングした。Qiagen Maxi-prep kit(QIAGEN, Inc.)による精製の後、Fugene 6(Roche Applied Science)によって、乱交雑Gタンパク質G₁₅を事前にトランスフェクトしたAV12細胞にプラスミドをトランスフェクトした。トランスフェクト細胞をG418(800μg/ml)によって10~14日間選択し、単一コロニーを培養プレートから単離した。蛍光定量的イメージングプレートリーダー(FLIPR, Molecular Devices)でMCH刺激されたCa²⁺過渡応答を測定することによって、G418耐性コロニーをMCHR1発現についてさらに選択した。

【0120】

典型的には、個々のクローンを、100μlの増殖培地(ダルベッコ修飾イーグル培地(DMEM)、5% ウシ胎児血清、2mM L-グルタミン、10mM HEPES、1mM ピルビン酸ナトリウム、0.5mg/ml ゼオシン、および0.5mg/ml ジェネテシン)において、ウェルにつき60,000細胞で96ウェル・プレートにプレートにまく。37℃において24時間後、培地を除去して50μlの色素添加緩衝液(25mM HEPES、0.04% Plurionate 127、およびMolecular Probesからの8μM Fluo3 Bothを含むハックス液(HBSS))と置き換える。室温での60分の添加期間の後、色素添加緩衝液を吸引して、100μlのHEPES/HBBSと置き換える。プレートをFLIPRに配置して、基礎の読みを10秒間行い、その時点で、2μM MCH(1M最終)を含む100μlの緩衝液を添加し、105秒にわたって測定を行う。ウェルあたりの細胞数のクローン間の変動を修正するために、MCH反応を、エピネフリンによって誘導される反応に対して規準化する。

【0121】

¹²⁵I-MCH結合アッセイおよび機能的GTPγ³⁵S結合アッセイの両方を、クローン43と命名したクローンから単離した膜に使用した。典型的には、20個のコンフルエントなT225フラスコからの細胞を、冷却リン酸塩緩衝食塩水(PBS)中で単層を洗浄すること、細胞を同じ溶液中で搔爬すること、並びに細胞ペレットを35mlの250mM ショ糖、50mM HEPES、pH 7.5、1mM MgCl₂、24μg/ml DNase I、およびプロテアーゼ阻害剤(調製した50mlの緩衝液につき、1Complete(登録商標)錠剤、Roche Diagnostics)に再懸濁することによってプロセスする。氷上で5分間インキュベーション後、細胞を20~25ストロークのオーバーヘッドモーター付攪拌機に付着されたテフロン/ガラスホモジ

ナイザーで破壊し、ホモジネートを Beckman Type 70.1 Ti 回転子において 40,000 rpm で遠心した。ペレットを、テフロン/ガラス均質化により、250 mM のショ糖、50 mM HEPES、pH 7.5、1.5 mM CaCl_2 、1 mM MgSO_4 、およびプロテアーゼ阻害剤に再懸濁し、 $\sim 3 \sim 5 \text{ mg/ml}$ （標準としてウシ血清アルブミンでの Pierce BCA アッセイ法）のタンパク質濃度を達成した。一定分量を -70°C に貯蔵した。

【0122】

MCHR1 に対する化合物の結合は、 ^{125}I -MCH、化合物、およびクロン43膜を使用する競合結合アッセイ法で評価した。簡単には、アッセイ法は、96 ウェル Costar 3632 白色不透明プレートにおいて、25 mM HEPES、pH 7.5、10 mM CaCl_2 、2 mg/ml ウシ血清アルブミン、0.5% ジメチルスルホキシド (DMSO)、4 μg のクロン43膜、100 pM ^{125}I -MCH (NEN)、1.0 mg コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ (WGA-SPA ビーズ、Amersham)、および段階的用量の試験化合物を含む 200 μl の総容積で実施する。非特異的結合は、1 μM の非ラベル MCH の存在下において評価する。結合した ^{125}I -MCH は、Microbeta Trilux (Wallac) に密封したプレートを配置すること、および 5 時間遅れた後に計数することによって決定する。

10

【0123】

IC_{50} 値 (50% まで ^{125}I -MCH の特異的な結合を減少させるために必要とされる試験化合物濃度として定義される) は、Excel を使用して 4 つのパラメーター・モデルに対して濃度-反応データ (最大反応、最小反応、ヒル係数、 IC_{50}) をフィッティングすることによって決定される。Ki 値は、Cheng et al. (Relationship between the inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC_{50}) of an enzymatic reaction, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108 (1973)) に記載されている、Cheng-Prusoff 近似値を使用して、 IC_{50} 値から算出される。 ^{125}I -MCH についての Kd は、飽和結合等温式から独立して決定される。

20

30

【0124】

MCH 活性の機能的拮抗は、試験化合物が MCH で刺激されるクロン43膜に対する $\text{GTP}\gamma^35\text{S}$ の結合を阻害する能力を測定することによって評価する。簡単には、アッセイ法は、Costar 3632 白色不透明プレートにおいて、25 mM HEPES、pH 7.5、5 mM MgCl_2 、10 $\mu\text{g/ml}$ サポニン、100 mM NaCl、3 μM GDP、0.3 nM $\text{GTP}\gamma^35\text{S}$ 、40 nM MCH (EC_{90} とほぼ等しい)、20 μg クロン43膜、1.0 mg コムギ胚芽凝集素シンチレーション近接アッセイ法ビーズ (WGA-SPA ビーズ、Amersham)、および段階的用量の試験化合物を含む 200 μl の総容積で実施する。プレートを封着し、 4°C にて 16~18 時間放置する。1 時間遅れた後にプレートを外界温度に平衡化させて、結合した $\text{GTP}\gamma^35\text{S}$ を Microbeta Trilux (Wallac) において計数することによって決定する。

40

【0125】

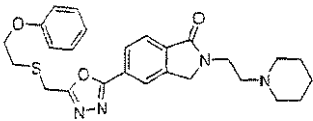
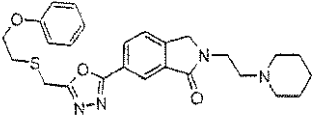
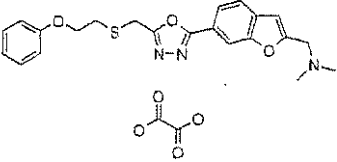
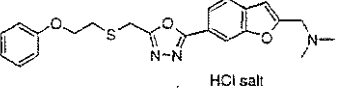
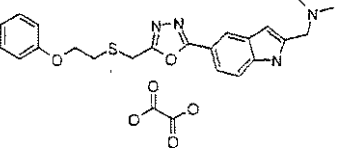
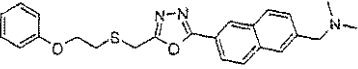
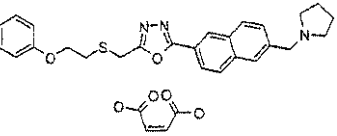
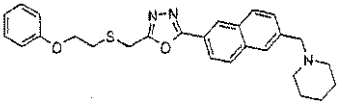
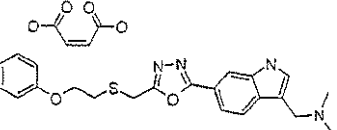
IC_{50} 値 (50% まで MCH で刺激される $\text{GTP}\gamma^35\text{S}$ 結合を減少させるために必要とされる試験化合物濃度として定義される) は、Excel を使用して 4 つのパラメーター・モデルに対して濃度-反応データ (最大反応、最小反応、ヒル係数、 IC_{50}) をフィッティングすることによって決定される。Kb 値は、シルト解析により競合的拮抗を検査した後に、Leff および Dougal (Further concerns over Cheng-Prusoff analysis, Trends Pharmacol. Sci. 14: 110-112 (1993)) に記載されている Chen

50

g - P r u s o f f 近似値を一部修正したものを使用して IC_{50} 値から算出される。MCH 単独についての EC_{50} は、独立して決定される。オキサジアゾールシリーズ（二回試験した）における 24 個の化合物の MCH R 1 結合および機能的活性を表 1 に示してある。

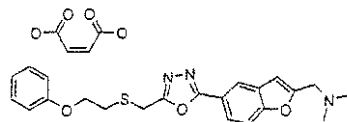
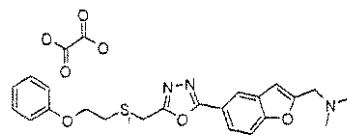
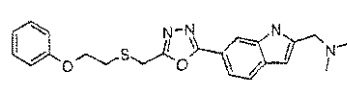
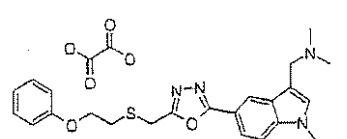
【 0 1 2 6 】

【表 1 - 1】

構 造	K _i (nM)	K _b (nM)
	1066	-
	2000	-
	372.1	-
	383.3	-
	189.7	-
	8.2	11.8
	7.3	7.0
	17.6	58.4
	682.4	-

【 0 1 2 7 】

【表 1 - 2】

	234.6	-
	153.1	-
	34.6	-
	11085.9	-

10

20

【0128】

<有用性>

MCHR1 結合のアンタゴニストとして、本発明の化合物は、MCHR1 受容体が役割を果たすことが証明されたヒトおよびヒト以外の動物における症状を治療する際に有用である。本発明の化合物が、治療または予防に有用である疾患、障害、もしくは症状は、糖尿病、高血糖、高脂血症、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、冠状血管アテローム性動脈硬化症、脳血管および末梢動脈の動脈瘤、消化性潰瘍を含む胃腸障害、食道炎、胃炎および十二指腸炎（H. ピロリ起因性のものを含む）、腸管潰瘍形成（炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、および直腸炎を含む）、並びに胃腸潰瘍形成、咳、喘息を含む気道の神経原性炎症、うつ病、良性前立腺過形成などの前立腺疾患、過敏性大腸症候群および腸運動性の減少を必要とするその他の障害、糖尿病性網膜症、神経障害性膀胱機能障害、眼内圧の上昇および緑内障、並びに非特異的下痢ダンピング症候群を含む。MCH活動を阻害することにより、本発明の化合物は、単独で、またはその他の有効な体重減少薬および／または運動と組み合わせて、重量減少薬として食欲減退作用を提供する。すなわち、本発明の化合物は、食欲抑止剤および／または体重減少薬として有用である。また、本発明の化合物は、MCHRのR² アイソフォームに対していくらかの親和性を示した。また、本発明の化合物は、肥満症および関連疾患の治療および／または予防のためのその他の承認された治療薬と組み合わせて使用してもよい。この形式において、本発明の化合物は、このような併用化合物のより低用量の潜在的な要求により、このような承認された併用治療においてポジティブな効果を示し、一方で副作用を最小にする。このような併用療法は、個々に、または併用製剤で送達してもよい。式 I の化合物との併用に潜在的に有用な化合物の例は、体重減少薬（メビディア（Mevidia）（商標）、ゼニカル（Xenical）（商標））、コレステロール低下薬、グルコースレベル制御薬または調整薬等を含む。

30

40

【0129】

非ヒト、非コンパニオン・アニマルにおいては、本発明の化合物は、重量増加を減少させて、および／または飼料利用効率を改善して、および／または除脂肪体重を増大するために有用である。

【0130】

<製剤>

50

式 I の化合物は、好ましくは、投与前に単位用量形態で処方される。したがって、本発明のさらにもう一つの態様は、式 I の化合物と薬学的担体とを含む薬学的製剤である。

【0131】

本薬学的製剤は、周知の容易に利用できる成分を使用して公知の手順によって調製される。本発明の製剤を作製する際に、活性成分（式 I の化合物）は、通常、担体と混合されるか、または担体によって希釈されるか、または液体、錠剤、カプセル、サッシェ、紙もしくはその他の容器の形態であってもよい担体内に封入されている。担体が希釈液として役立つときには、これは、活性成分のための媒体、賦形剤、もしくは培地として作用する固体、半固体、または液状物質であってもよい。したがって、組成物が、錠剤、ピル、粉末、ロゼンジ、サッシェ、カッシェ剤、エリキシル、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体培地中）、軟および硬ゼラチンカプセル、坐薬、無菌注射用溶液、および無菌包装粉末の形態であることができる。

10

【0132】

適切な担体、賦形剤、および希釈液のいくつかの例は、乳糖、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビア・ゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカンタ、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油を含む。製剤は、加えて、滑沢剤、湿潤剤、乳化および懸濁剤、保存剤、甘味料、または香料を含むことができる。本発明の組成物は、患者に投与後に活性成分の迅速、徐放性、または遅放性を提供する

20

【0133】

製剤実施例

製剤 1

錠剤

成分	量 (mg / 錠剤)
活性成分	5 - 500
セルロース、微結晶性	200 - 650
二酸化ケイ素、	10 - 650
ステアリン酸	5 - 15

30

成分を混合して、圧縮して、錠剤を形成する。

【0134】

製剤 2

懸濁液

成分	量 (mg / 5 ml)
活性成分	5 - 500 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 mg
安息香酸溶液	0.10 mL
香味	q. v.
着色	q. v.
精製水	5 ml

40

医薬を No. 45 メッシュ U. S. ふるい（口径約 355 ミクロン）を通し、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して、平滑なペーストを形成する。安息香酸溶液、香味、および着色をいくらかの水で希釈して、攪拌しながら添加する。次いで、必要とされる体積を生じさせるために十分な水を添加する。

50

【0135】

製剤3

静脈注射用溶液

成分	量
活性成分	25 mg
等張性食塩水	1,000 ml

上記成分の溶液を毎分約1mlの割合で患者に静脈内投与する。

【0136】

10

用量

投与される具体的用量は、それぞれの状況を囲む特定の状況によって決定される。これらの状況は、投与の経路、レシピエントの従来の病歴、治療される病状または徴候、治療される症状／徴候の重篤さ、並びにレシピエントの年齢および性を含む。しかし、投与される治療用量は、関連した状況に照らして医師によって、または非ヒトレシピエントについては獣医師によって決定されることが理解される。

【0137】

一般に、式Iの化合物の有効な最小1日量は、約5、10、15、または20mgである。典型的には、有効最大量は、約500、100、60、50、または40mgである。最も典型的には、用量は、5mg～60mgの間の範囲である。正確な用量は、レシピエントの「用量滴定(dose titrating)」の医術における標準的実務に従って、すなわち、最初に低用量の化合物を投与して、所望の治療的効果が観察されるまで段階的に増大して決定してもよい。

20

【0138】

投与の経路

化合物は、経口、直腸、経皮、皮下、局所的、静脈内、筋肉内、または鼻腔内経路を含む種々の経路によって投与してもよい。

【0139】

併用療法

式Iの化合物は、式Iの化合物が有用な疾患もしくは症状の治療／予防／抑制または回復に使用されるその他の薬剤または療法と組み合わせて使用してもよい。このような他剤は、一般に使用される経路により、および量で、したがって、式Iの化合物と同時にまたは経時的に投与してもよい。式Iの化合物が1つまたは複数の他剤と同時に使用されるときは、式Iの化合物に加えて、このような他剤を含む薬学的単位用量形態が好ましい。したがって、本発明の薬学的組成物は、式Iの化合物に加えて、1つまたは複数のその他の活性成分も含むものを含む。式Iの化合物と組み合わせられてもよいその他の活性成分の例は、別々に、または同じ薬学的組成物において投与され、以下のものを含むが、これらに限定されるわけではない。

30

(a) (i) グリタゾン（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、BRL49653など）などのPPAR γ アゴニスト、並びに国際公開第97/27857号明細書、第97/28115号明細書、第97/28137号明細書、および第97/27847号明細書に開示された化合物、(ii) ビグアナイド（例えば、メトホルミンおよびフェンホルミン）を含むインスリン感作物質

40

(b) インスリンまたはインスリン擬態

(c) トルブタミドおよびグリピジドなどのスルホニル尿素

(d) 糖分解酵素阻害薬（アカルボースなど）

(e) 以下のものなどのコレステロール低下薬

i. HMG-CoAレダクターゼ阻害剤（ロバスタチン、シンバスタチン、およびプラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン（atorvastatin）、およびその他のスタチン）、

50

i i. 隔離剤（コレスチラミン、コレスチポール、および架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、

i i i. ニコチンアルコールニコチン酸、またはこれらの塩、

i v. 増殖因子－活性化因子受容体アゴニスト（例えば、フェノフィブリン酸（*fenofibric acid*）誘導体（ゲムフィブログル、クロフィブラート（*clofibrate*）、フェノフィブラート、およびベンザフィブラート（*benzafibrate*））、

v. コレステロール吸収の阻害剤、例えば β －シトステロール、および（アシル Co A：レステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害剤、例えばメリナミド、

v i. プロブコール、

v i i. ビタミン E、並びに、

v i i i. チロ擬態（*thyromimetics*）

（f）国際公開第 97/28149 号明細書に開示されたものなどの PPAR δ アゴニスト

（g）フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン（*dexfenfluramine*）、フェンテルミン、シブトラミン、オルリスタット、およびその他の β 3 アドレナリン受容体アゴニストなどの抗肥満症化合物

（h）国際公開第 97/19682 号明細書、国際公開第 97/20820 号明細書、国際公開第 97/20821 号明細書、国際公開公報第 97/20822 号明細書、および国際公開第 97/20823 号明細書に開示したものなどのニューロペプチド Y アンタゴニスト（例えば神経ペプチド Y 5）などの摂食行動改変薬

（i）グラクソによる国際公開公 97/36579 号明細書に記載されているものなどの PPAR α アゴニスト

（j）国際公開第 97/10813 号明細書に記載されているような PPAR γ アゴニスト

（k）フルオキセチンおよびセルトラリンなどのセロトニン再取り込み阻害剤

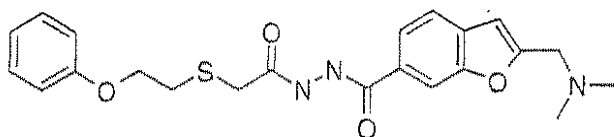
（l）例えばオランザピン（*olanzapine*）などの精神病薬。

【0140】

実験の節

2－ジメチルアミノメチル－ベンゾフラン－6－カルボン酸 N'－[2－（2－フェノキシ－エチルスルファニル）－アセチル]－ヒドラジド

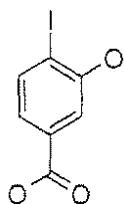
【化 36】



【0141】

a) 3－ヒドロキシ－4－ヨード－安息香酸

【化 37】



化合物 3－ヒドロキシ－4－ヨード－安息香酸は、J. C. S. Perkin I 1995, 1103-1113 に記載されているように合成して、生じた後に白色固体を得た。

【0142】

b) 3－ヒドロキシ－4－ヨード安息香酸メチルエステル

10

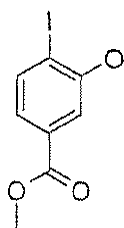
20

30

40

50

【化 38】

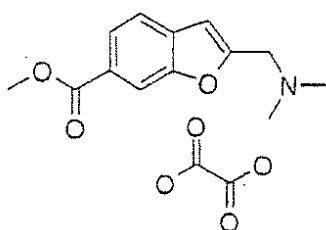


化合物 3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチルエステルは、J. C. S. P
e r k i n I 1995, 1103-1113に記載されているように合成して、生 10
じた後に褐色固体を得た。

【0143】

c) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸メチルエステルオキサ
ラート

【化 39】



20

3-ヒドロキシ-4-ヨード安息香酸メチルエステル (1.5 g、5.39 mmol、1当量) の無水物アセトニトリル溶液をヨウ化銅 (I) (0.26 g、1.35 mmol、0.25当量)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.38 g、0.54 mmol、0.1当量)、トリエチルアミン (5 mL)、および1-ジメチルアミノ-2-プロピン (1.34 g、16.17 mmol、1.74 mL、3当量) で処理した。反応を70℃にて一晩攪拌した。溶媒を真空中で除去し、生じる油を移動相として2.5%のMeOHのCHCl₃溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを経て精製し、オレンジ/褐色油として2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6 30
-カルボン酸を得た。

【0144】

1.2当量のシュウ酸 (0.58 g) のアセトン溶液をアミンのアセトン溶液に滴状に添加することによって油をシュウ酸塩に変換し、黄褐色固体として2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸メチルエステルオキサラート (1.6372 g、94%収率) を得た。

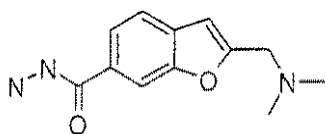
【0145】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (s, 6H)。IR (KBr, cm⁻¹ 40
) 3385.5, 3118.4, 2990.1, 2949.6, 2694.1, 2605.4, 1704.8, 1625.7, 1433.8, 1285.3, 1225.6, 1194.7, 989.3, 764.6, 702.9。MS (ES⁺) m/z 234 [M+H]⁺, 189 [M-N(CH₃)₂]⁺。組成物の解析 (C₁₅H₁₇NO₇) 計算値: C, 55.73; H, 5.30; N, 4.33 実測値: C, 55.95; H, 5.31; N, 4.33。M. P. 185-187℃。

【0146】

d) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジド

【化 40】



2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸メチルエステル (4.2 g、17.98 mmol、1 当量) のメタノール溶液をヒドラジン (2.88 g、89.9 mmol、5 当量) で処理して、還流のために加熱した。反応が完了したときに、溶媒を真空下で除去して、残渣を酢酸エチルに溶解して、水および次いでブラインで 2 × 150 mL 洗浄した。有機層を収集し、MgSO₄ を通して乾燥し、濾過して、溶媒を除去してオレンジ油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、真空中で溶媒を除去した後にオレンジ油として 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジド (2.13 g、51% 収率) を残す。

10

【0147】

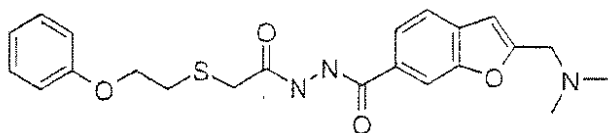
¹H NMR (d6-DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 234 [M+H]⁺, 189 [M-N(CH₃)₂]⁺。

【0148】

e) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

20

【化 41】



(2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (1.87 g、8.79 mmol、1 当量) の 20% THF の AcCN 溶液を EEDQ (2.39 g、9.67 mmol、1.1 当量) で処理し、溶液を室温で 1 時間攪拌させた。次いで、この溶液を固体として 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジド (2.05 g、8.79 mmol、1 当量) で処理して、生じる溶液を室温で一晩攪拌させた。

30

【0149】

真空下で溶媒を除去してオレンジ油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製して、オレンジ油として 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを残す (2.03 g、54% 収率)。

【0150】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.95 (m, 3H), 4.21 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.06 (t, 2H, J = 7 Hz), 2.60 (s, 6H)。IR (KBr, cm⁻¹) 3426.9, 3262.1, 3037.4, 1696.1, 1659.5, 1496.5, 1290.2, 1242.9, 947.9, 756.9, 693.3。MS (ES⁺) m/z 428 [M+H]⁺。MS (ES⁻) m/z 426 [M-H]⁻。M. P. 162-164 °C。

40

【0151】

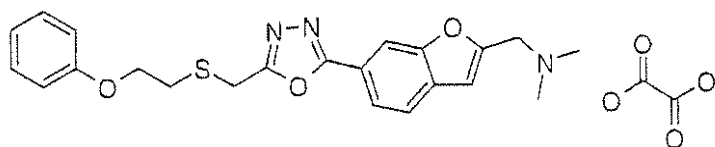
実施例 1

ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミノオキサ

50

ートの調製

【化 4 2】



2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸 N' - [2 - (2 - フェノキシエチルスルファニル) - アセチル] - ヒドラジド (2.2 g、5.15 mmol、1 当量) の THF 溶液をトリエチルアミン (1.88 g、18.54 mmol、2.58 mL、3.6 当量)、トリフェニルホスフィン (1.49 g、5.67 mmol、1.1 当量)、および炭素テトラブロミド (2.05 g、6.18 mmol、1.2 当量) で処理した。溶液を室温で一晩攪拌させた。

【0152】

溶媒を懸濁液から除去して、褐色油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、トリフェニルホスフィンオキシドが混入したオレンジ油としてジメチル- {6 - [5 - (2 - フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - ベンゾフラン-2-イルメチル} - アミンを残した。シュウ酸のアセトン溶液をアミンのアセトン溶液に添加することによって油をシュウ酸塩に変換した。濾過によって、オフホワイトの固体としてジメチル- {6 - [5 - (2 - フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - ベンゾフラン-2-イルメチル} - アミンオキサラートを得た (0.5244 g、43% 収率)。

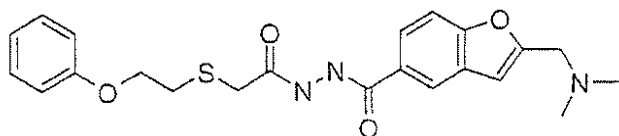
【0153】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.14 (s, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 4.21 (m, 6H), 3.05 (t, 2H, $J=7$ Hz), 2.60 (s, 6H)。IR (KBr, cm^{-1}) 3395.1, 3022.9, 2981.5, 2545.6, 1719.3, 1600.6, 1553.4, 1459.9, 1190.8, 702.9。MS (ES⁺) m/z 410 [M+H]⁺。組成物の解析 (C₂₄H₂₅N₃O₇S) 計算値: C, 57.70 H, 5.04; N, 8.41。実測値: C, 57.42; H, 4.96; N, 8.40。解析 HPLC 100% 純度。M. P. 150°C で軟化、次いで 161-162°C。

【0154】

2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸 N' - [2 - (2 - フェノキシエチルスルファニル) - アセチル] - ヒドラジドの調整

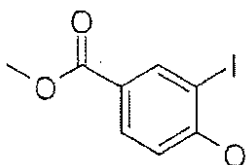
【化 4 3】



【0155】

a) 4-ヒドロキシ-3-インド-安息香酸メチルエステル

【化 4 4】



メチル 4-ヒドロキシ安息香酸 (15.22 g、100 mmol、1 当量)、ヨウ化ナ

トリウム (14.99 g、100 mmol、1 当量)、および水酸化ナトリウム (4.0 g、100 mmol、1 当量) を 250 mL の冷却メタノールに溶解し、次亜塩素酸ナトリウム (5.25 % 水溶液、142 mL、100 mmol、1 当量) で処理して、温度を 3 °C 以下に保持した。次亜塩素酸ナトリウムの添加が完了したときに、反応を 0 °C にて攪拌させた。1 時間後、100 mL の 10 % チオ硫酸ナトリウムを添加し、続いて pH が約 2 となるまで 5 M の HCl 水溶液で反応の pH を調整した。生じる白色固体を濾過によって収集し、水で洗浄して 4-ヒドロキシ-3-ヨード-安息香酸メチルエステルを残した (19.52 g、70 % 収率)。

【0156】

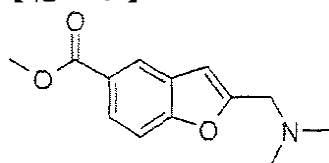
¹H NMR (d6-DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 6.96 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 3.79 (s, 3H)。MS (TOF MS EI⁺) m/z 278 [M⁺]。10

IR (CHCl₃; cm⁻¹) 3579.3, 3486.7, 3209.0, 3032.6, 2954.5, 1716.4, 1594.9, 1436.7, 1283.4, 1183.1, 1115.6, 972.0。M. P. 142-150 °C。

【0157】

b) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルエステル

【化45】



20

4-ヒドロキシ-3-ヨード-安息香酸メチルエステル (7.70 g、27.69 mmol、1 当量) の DMF 溶液を 1-ジメチルアミノ-2-プロピン (3.45 g、4.47 mL、41.54 mmol、1.5 当量)、銅 (I) ヨウ化物 (0.42 g、2.22 mmol、0.08 当量)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.97 g、1.38 mmol、0.05 当量)、およびトリエチルアミンで処理して 75 °C まで 2 時間加熱した。反応をジエチルエーテルで希釈して、水および次いで 50 % ブラインで洗浄した。有機層を収集して、乾燥して、濾過して、溶媒を除去し、濃褐色の油を残し、これを移動相として 2 M NH₃ のメタノール溶液の段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィーを精製し、褐色の油として 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルエステルを得た (5.58 g、86 % 収率)。

30

【0158】

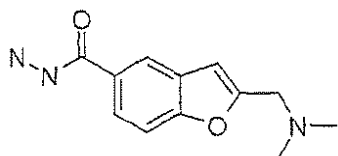
¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.35 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.71 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.15 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.58 (s, 6H)。MS (ESI⁺) m/z 234 [M+H]⁺, 189 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3390.3, 3010.2, 2954.7, 2642.8, 2604.2, 2477.7, 1713.7, 1618.9, 1427.0, 1303.8, 1242.8, 1191.3, 1143.2, 1086.4, 954.0, 840.0, 764.9, 720.7。分析用 LC/MS は、100 % の純度を示す (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 182-184 °C で徐々に暗くなって融解。

40

【0159】

c) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸ヒドラジド

【化 4 6】



2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸メチルエステル (5.0 g、21.43 mmol、1 当量) のエタノール溶液をヒドラジン (3.43 g、107.15 mmol、5 当量) で処理し、溶液を還流するために加熱した。反応が完了したときに、溶媒を真空下で除去して、黄色の残渣を順相クロマトグラフィーを経て精製し、オレンジ油として2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸ヒドラジドを残した (4.43 g、89% 収率)。

10

【0160】

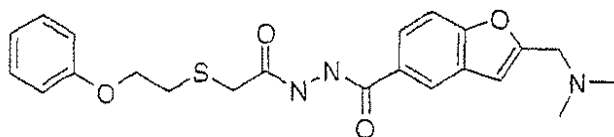
^1H NMR (d6-DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.57 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.84 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 234 [M+H]⁺, 189 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (CHCl₃, cm^{-1}) 3668.0, 3449.1, 3329.8, 3009.6, 2950.9, 2827.3, 2781.0, 1666.0, 1627.2, 1495.9, 1458.5, 1317.1, 1268.9, 1022.3, 845.8。M. P. 75°Cで軟化、次いで82-92°Cで融解。

20

【0161】

d) 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

【化 4 7】



30

(2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (3.64 g、17.15 mmol、1 当量) の20% THFのAcCN 溶液をEEDQ (4.66 g、18.86 mmol、1.1 当量) で処理し、溶液を室温にて1時間攪拌した。次いで、この溶液を2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸ヒドラジド (4.0 g、17.15 mmol、1 当量) で処理し、生じる溶液を室温で一晩攪拌させた。

【0162】

真空下で溶媒を除去して褐色油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、オレンジ油として2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを残した (4.98 g、68% 収率)。化合物の少しの部分をマレイン酸塩に変換した。

40

【0163】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.37 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.26 (m, 3H), 6.92 (m, 3H), 6.08 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.80 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 428 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3431.8, 3284.2, 3206.2, 3020.2, 1704.7, 1661.4, 1582.2, 1497.1, 1364.4, 1297.6, 1237.1, 1180.2,

50

1 1 1 4. 7, 1 0 1 4. 5, 8 7 4. 8, 7 5 3. 2。組成物の解析 ($C_{26}H_{29}N_3O_8S$) 計算値: C, 57.45; H, 5.40; N, 7.73 実測値: C, 57.27; H, 5.41; N, 7.73 実測値: C, 57.27; H, 5.41, N, 7.74。分析用 LC/MS: 100%の純度 (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 127-129°C。

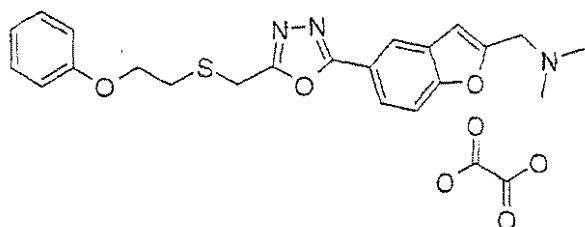
【0164】

実施例 2

ジメチルー {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンオキサラートの調製

10

【化 48】



2-ジメチルアミノメチルーベンゾフラン-5-カルボン酸 N' - [2- (2-フェノキシエチルスルファニル) -アセチル] -ヒドラジド (4.0 g、9.36 mmol、1当量) の THF 溶液をトリエチルアミン (3.41 g、33.7 mmol、4.7 mL、3.6当量)、トリフェニルホスフィン (2.70 g、10.3 mmol、1.1当量)、および炭素テトラプロミド (3.72 g、11.23 mmol、1.2当量) で処理した。溶液を室温で一晩攪拌させた。

20

【0165】

溶媒を懸濁液から除去して、褐色油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、トリフェニルホスフィンオキシドの混入したオレンジ油としてジメチルー {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンを残した。シュウ酸のアセトン溶液をアミンのアセトン溶液に添加することによって油をシュウ酸塩に変換した。濾過により、オフホワイトの固体としてジメチルー {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンオキサラートを得た。濾過によってジメチルー {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ベンゾフラン-2-イルメチル} -アミンオキサラート (2.1557 g、46%収率) を得た。

30

【0166】

^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8.37 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 7.26 (m, 3H), 6.92 (m, 3H), 6.07 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.79 (s, 6H)。MS (ES^+) m/z 410 $[M+H]^+$ 。IR (KBr, cm^{-1}) 3432.8, 2989.4, 2940.2, 1704.4, 1582.6, 1462.3, 1383.0, 1354.3, 1244.9, 1171.7, 1074.6, 1016.0, 969.5, 866.7, 819.6, 758.4。分析用 LC/MS: 100%の純度 (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 138-140°C。

40

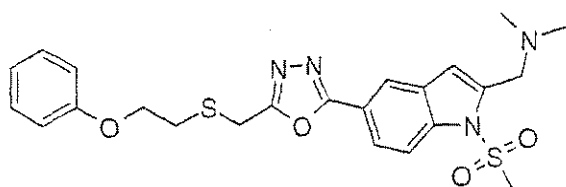
【0167】

{1-メタンスルホニル-5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -1H-インドール-2-イルメチル} -

50

ジメチルーアミンの調製

【化 49】

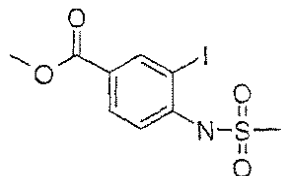


【0168】

a) 3-ヨード-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル

10

【化 50】



メチル 4-アミノ-3-ヨード安息香酸 (10 g、36.09 mmol、1 当量) のピリジン溶液を塩化メタンスルホニル (6.20 g、4.2 mL、54.14 mmol、1.5 当量) で滴状に処理し、反応を一晚を撹拌した。ピリジンを真空中で除去して、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を合わせて、 MgSO_4 を通して乾燥し、濾過し、溶媒を真空中で除去し、 CH_2Cl_2 / ヘキサンから再結晶させて、オレンジ色固体を残した。濾過によってオレンジ固体を収集することによって 3-ヨード-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル (12.79 g、99% 収率) が得られた。

20

【0169】

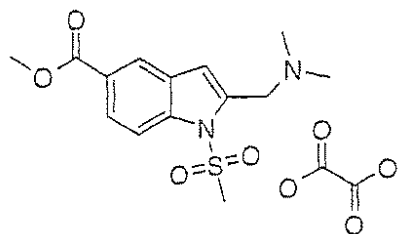
^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.47 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, $J=8.4$), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H)。MS (ES⁻) m/z 354 [M-H]⁻。

【0170】

b) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルオキサラート

30

【化 51】



3-ヨード-4-メタンスルホニルアミノ安息香酸メチルエステル (6.8 g、19.15 mmol、1 当量) の DMF 溶液を 1-ジメチルアミノ-2-プロピン (2.39 g、28.73 mmol、1.5 mmol)、銅 (I) ヨウ化物 (0.29 g、1.53 mmol、0.08 mmol)、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (0.67 g、0.96 mmol、0.05 mmol)、およびトリエチルアミン (8 mL) で処理し、暗反応を 80 °C にて一晚撹拌させた。セライトを通して反応液を濾過し、Pd を除去して、濾液をジエチルエーテルで希釈した。有機層を水および次いで 50% ブラインで洗浄した。有機層は収集し、 MgSO_4 を通して乾燥し、濾過して、溶媒を真空中で除去してオレンジ油を残した。

40

【0171】

油を酢酸エチルのヘキサンの段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィーを経て精製

50

し、オレンジ／褐色の油として 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルを残し (4.55 g、77% 収率)、これを静置して強固させた。

【0172】

2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルの少しの部分をシュウ酸塩に変換し、白色固体として 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルオキサラートを収集した。

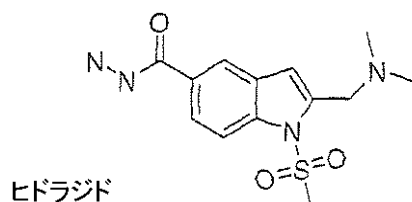
【0173】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺, 266 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3408.6, 3027.7, 3013.3, 1711.1, 1612.0, 1433.6, 1367.7, 1306.6, 1267.0, 1215.0, 1168.3, 1127.9, 975.2, 774.9。組成物の解析 (C₁₆H₂₀N₂O₈S (シュウ酸塩)) 計算値: C, 48.00; H, 5.03; N, 7.00。実測値: C, 47.63; H, 5.03; N, 6.91。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 190-193°C。

【0174】

c) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド

【化52】



2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル (5.93 g、19.11 mmol、1 当量) を 2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジドについて記載したものと同様の方法で 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドを得た (4.77 g、80% 収率)。

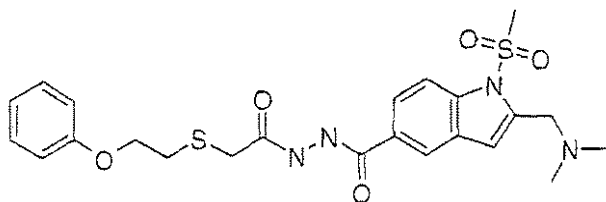
【0175】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (3H), 2.21 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺, 266 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3319.0, 3278.4, 3096.2, 3029.7, 2950.6, 2820.4, 2773.2, 1653.7, 1609.8, 1530.8, 1346.3, 1224.3, 1166.1, 1140.1, 1054.1, 978.1, 967.1, 775.0。

【0176】

d) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

【化 5 3】



(2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸(2.59g、12.21mmol、1当量)を、2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載したものと同様の方法でEEDQ(3.32g、13.43mmol、1.1当量)および2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド(3.79g、12.21mmol、1当量)で処理して、オレンジ油として2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た(5.57g、90%収率)。

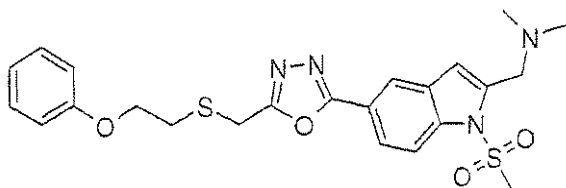
【 0 1 7 7 】

^1H NMR (d 6-DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (m, 3H), 4.21 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.06 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.56 (s, 6H)。MS (ESI) m/z 505 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【 0 1 7 8 】

e) {1-メタンスルホニル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミン

【化 5 4】



2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド (5.17 g、10.25 mmol、1 当量) をジメチル- {6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミンについて記載したとおりに {1-メタンスルホニル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミンに変換した

【 0 1 7 9 】

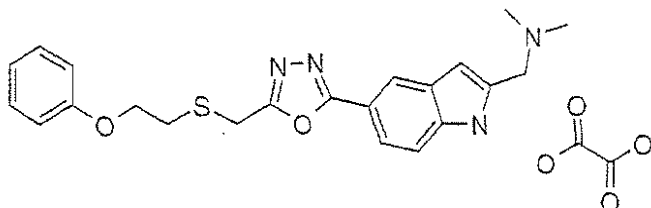
¹H NMR (d 6-DMSO) δ 8.33 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.63 (s, 3H), 3.04 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.63 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 487 [M+H]⁺。分析用 LC/MS: 100%の純度 (ダイオードアレイ検出器)。

【0180】

実施例 3

ジメチル- {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1H-インドール-2-イルメチル} - アミンオキサラートの調製

【化55】



10

{1-メタンスルホニル-5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1H-インドール-2-イルメチル} - ジメチル-アミン (3.68 g、7.56 mmol、1当量) の THF 溶液をフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M の THF 溶液、8.3 mL、8.3 mmol、1.1 当量) で処理して、生じる溶液を還流するために加熱した。3 時間後に、真空中で THF を除去し、酢酸エチルで残渣を希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を収集し、MgSO₄ を通して乾燥させ、濾過して、真空中で乾燥させ、フラスコにオレンジ油を残して、これを順相クロマトグラフィーを経て精製してオレンジ油を残した。遊離アミンをシュウ酸塩に変換し、ジメチル- {5- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1H-インドール-2-イルメチル} - アミンオキサラートを得た (0.71 g、19% 収率)。

20

【0181】

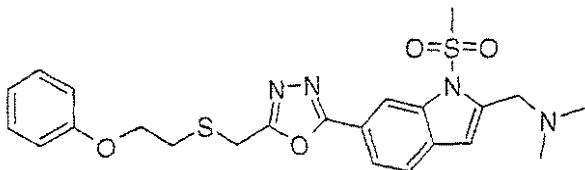
¹H NMR (d6-DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.04 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 2.67 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 409 [M+H]⁺; 364 [M-N(CH₃)₂]⁺。MS (ES⁻) m/z 407 [M-H]⁻。IR (KBr, cm⁻¹) 3395.1, 3256.3, 1724.1, 1617.4, 1586.4, 1599.6, 1561.1, 1535.4, 1490.8, 1456.7, 1239.6, 1225.9, 711.1。分析用 LC/MS: 100% の純度 (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 147-150 °C。

30

【0182】

{1-メタンスルホニル-6- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1H-インドール-2-イルメチル} - ジメチル-アミンの調製

【化56】

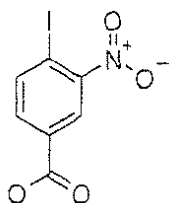


40

【0183】

a) 4-ヨード3-ニトロ安息香酸

【化 5 7】



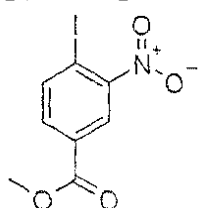
4-アミノ-3-ニトロ安息香酸 (25 g、137.26 mmol、1 当量) のアセトン溶液を氷浴中で冷却し、亜硝酸ナトリウム (10.42 g、150.99 mmol、1.1 当量) の水溶液で処理して、反応を30分間攪拌した。次いで、反応をヨウ化カリウム (23.01 g、138.63 mmol、1.01 当量) の水溶液で処理して、反応を40℃に加熱した。2時間後に、アセトンを真空中で除去して、反応を酢酸エチル 2×250 mL で抽出した。有機物を5 M の HCl 水溶液で洗浄し、次いで収集し、乾燥させて、濾過し、溶媒を真空中で除去した。残渣を移動相として酢酸エチルのヘキサン溶液の段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィーによって精製し、オレンジの固体として4-ヨード-3-ニトロ安息香酸を得た。この物質をそのままエステル化反応させた。

10

【0184】

b) 4-ヨード-3-ニトロ安息香酸メチルエステル

【化 5 8】



20

4-ヨード-3-ニトロ安息香酸 (10.0 g、34.13 mmol、1 当量) のメタノール溶液を濃硫酸 (7 mL) で処理して、反応を還流するために加熱した。6時間後に、酸を固体の炭酸水素ナトリウムで中和して、メタノールを真空中で除去した。残油を水で希釈して、ジエチルエーテルで抽出した。有機物を合わせて、ブラインで洗浄し、乾燥させて、濾過して、真空中で溶媒を除去し、オレンジ油を残して、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、黄色固体として4-ヨード-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (8.08 g、77% 収率) を残した。

30

【0185】

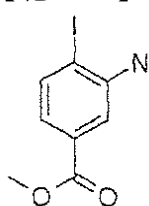
^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.37 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。MS (TOF EI⁺) m/z 307 [M]⁺。IR (CHCl₃, cm^{-1}) 3026.8, 2955.4, 1729.9, 1599.7, 1539.9, 1437.7, 1290.2, 1243.9, 1119.5, 1023。

【0186】

c) 3-アミノ-4-ヨード安息香酸メチルエステル

40

【化 5 9】



4-ヨード-3-ニトロ安息香酸メチルエステル (17.6 g、57.32 mmol、1 当量) の酢酸エチル溶液を炭素上の5%硫化した白金を通して水素付加し、3-アミノ-4-ヨード安息香酸メチルエステル (14.3 g、90% 収率) を得た。

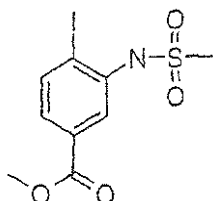
50

MS (EI⁺) m/z 277 [M]⁺; 246 [M-OCH₃]⁺.

【0187】

d) 4-ヨード-3-メタンスルホニルアミノ-安息香酸メチルエステル

【化60】



10

3-アミノ-4-ヨード-安息香酸メチルエステル (4.25 g、15.34 mmol、1当量) のピリジン溶液を、3-ヨード-4-メタンスルホニルアミノ-安息香酸メチルエステルの合成のために記載したように塩化メタンスルホニルで処理して、黄褐色の固体として4-ヨード-3-メタンスルホニルアミノ-安息香酸メチルエステル (5.16 g、95%収率) を得た。

【0188】

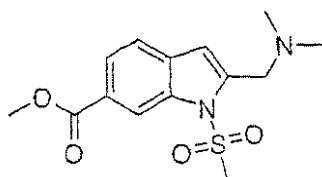
¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.20 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。MS (ES⁻) m/z 354 [M-H]⁻。IR (KBr, cm⁻¹) 3014.8, 2936.5, 1718.9, 1588.9, 1436.5, 1370.8, 1290.4, 1248.2, 1159.2, 1115.2, 1008.6, 966.6, 927.3, 871.5, 760.7, 698.9。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。

20

【0189】

e) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル

【化61】



30

4-ヨード-3-メタンスルホニルアミノ-安息香酸メチルエステル (4.75 g、13.37 mmol、1当量) を2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルについて記載したものと同一方法でインドールに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (3.02 g、73%収率) を得た。構造決定は、マレイン酸塩に対して行った。

【0190】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.59 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.71 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺; 266 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3408.6, 3039.2, 1717.0, 1621.6, 1575.9, 1476.6, 1370.4, 1299.9, 1205.9, 1174.2, 1160.4, 1091.2, 1046.8, 962.1, 866.8, 759.6。組成物の解析 (C₂₀H₂₂N₂O₈S) 計算値: C, 50.70; H, 5.20; N, 6.57。実測値: C, 50.36; H, 5.01; N, 6.50。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ)

40

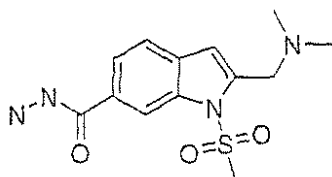
50

イ検出器)。M. P. 158℃で軟化および次いで161–162℃。

【0191】

f) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジド

【化62】



10

2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (2.80 g、9.02 mmol、1当量) を、2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジドについて記載したものと同一方法で2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジドに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジドを得た (2.42 g、87%収率)。

【0192】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 311 [M+H]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3305.4, 3149.1, 2947.0, 2823.4, 2782.6, 1630.7, 1606.3, 1523.3, 1471.1, 1375.4, 1355.0, 1330.6, 1292.9, 1169.7, 1141.4, 1052.7, 959.8, 771.1。組成物の解析 (C₁₃H₁₈N₄O₃S) 計算値: C, 50.31; H, 5.85; N, 18.05。実測値: C, 49.98; H, 5.54; N, 17.71。M. P. 170–173℃。

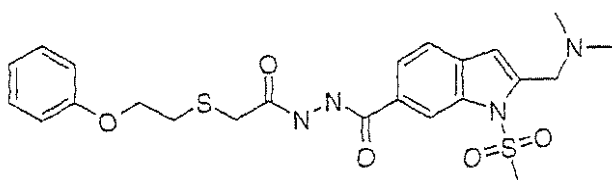
20

【0193】

g) 2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

30

【化63】



2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (1.45 g、6.83 mmol、1当量) を2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載されているように、EEDQ (2.53 g、10.25 mmol、1.5当量) および2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジド (2.12 g、6.83 mmol、1当量) で処理し、黄色の泡として2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た (3.20 g、93%収率)。

40

【0194】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.28 (m, 2

50

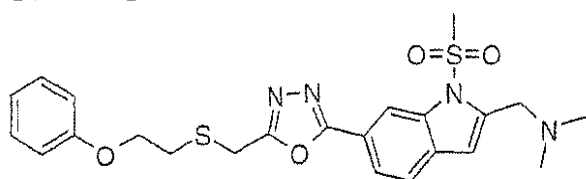
H), 6.94 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.20 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.70 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.05 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.21 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 505 [M+H]⁺。IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3237.3, 3019.0, 2949.1, 2823.1, 2777.6, 1635.2, 1497.6, 1456.7, 1367.8, 1287.7, 1243.2, 1171.9, 1053.4, 1020.7, 968.3, 852.0。組成物の解析 (C₂₃H₂₈N₄O₅S₂) 計算値: C, 54.74; H, 5.59; N, 11.10。実測値: C, 55.00; H, 5.54; N, 10.92。M. P. 57℃で軟化、および次いで64-67℃。

10

【0195】

h) {1-メタンスルホニル-6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミン

【化64】



20

2-ジメチルアミノメチル-1-メタンスルホニル-1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド (3.0g、5.94mmol、1当量)を、ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミンについて記載されているようにオキサジアゾールに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄褐色の固体として{1-メタンスルホニル-6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミンを得た。

【0196】

30

¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.57 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.90 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.71 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.02 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.23 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 487 [M+H]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 2942.1, 2824.0, 2769.7, 1584.9, 1561.7, 1464.9, 1359.0, 1290.4, 1228.4, 1171.2, 1052.1, 1027.3, 990.9, 837.3, 759.4。組成物の解析 (C₂₃H₂₆N₄O₄S₂) 計算値: C, 56.77; H, 5.39; N, 11.51。実測値: C, 56.59; H, 5.31; N, 11.31。M. P. 127-129.5℃。

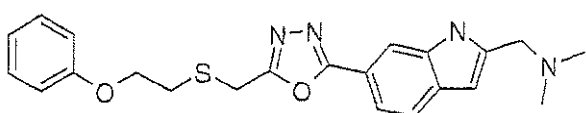
40

【0197】

実施例4

ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-アミンの調製

【化65】



50

{1-メタンスルホニル-6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミン(1.25 g、2.57 mmol、1当量)のスルホニル基を、ジメチル-{5-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-アミンの合成について記載されているものと同様の方法で除去した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後、黄色の結晶質固体としてジメチル-{6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-アミンを得た(0.55 g、52%収率)。

【0198】

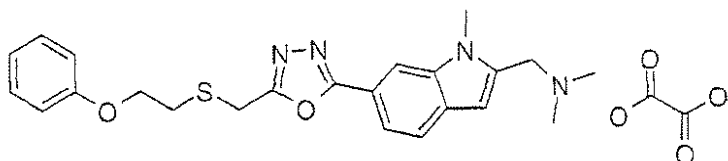
¹H NMR (d6-DMSO) δ 11.46 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 6.39 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.59 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.20 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 409 [M+H]⁺; 364 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3230.3, 3061.9, 2945.7, 2912.2, 2816.2, 2766.5, 1602.7, 1587.1, 1554.9, 1499.3, 1456.6, 1405.6, 1355.2, 1250.3, 1212.8, 1173.5, 1032.7, 818.7, 752.9。分析用LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 128-130℃。

【0199】

実施例5

ジメチル-{1-メチル-6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-アミンオキサラートの調製

【化66】



{1-メタンスルホニル-6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミンを、Tetrahedron Letters 1995, 36, 2029に概説されたとおりの手順に従ってアルキル化した。メタノール(0.14 g、0.17 mL、4.31 mmol、1.4当量)のトルエン溶液を固体の炭酸カリウム(0.85 g、6.16 mmol、2当量)および水素化ナトリウム(0.15 g、4.0 mmol、1.3当量)で処理し、30分間室温で攪拌した。{1-メタンスルホニル-6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-ジメチル-アミンをトルエンの懸濁液として導入し、反応を100℃で攪拌した。2時間後に、反応を酢酸エチルと水とに分けた。有機層を収集し、溶媒を真空中で除去し、赤褐色の固体を残し、これを順相クロマトグラフィーによって精製してオレンジ油を残し、これをシュウ酸塩に変換して、黄色の固体としてジメチル-{1-メチル-6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-2-イルメチル}-アミンオキサラートを得た(0.27 g、17%収率)。

【0200】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.91 (m, 3H), 6.69 (s, 1H)

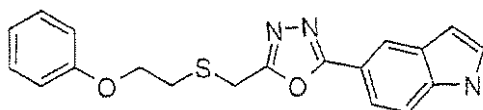
), 4.21 (m, 6H), 3.86 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, $J = 6.6$ Hz), 2.58 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 423 [M+H]⁺; 378 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3442.3, 3037.8, 2928.1, 2710.6, 1724.0, 1600.2, 1558.6, 1496.0, 1470.6, 1408.1, 1354.6, 1240.8, 1172.7, 1016.2, 942.6, 824.0, 755.3, 706.5。組成物の解析 (C₂₅H₂₈N₄O₆S) 計算値: C, 58.58; H, 5.51; N, 10.93。実測値: C, 58.37; H, 5.43; N, 10.81。M. P. 125.5–129℃。

【0201】

10

5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール

【化67】

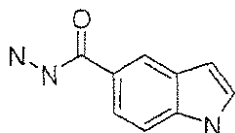


【0202】

a) 1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド

【化68】

20



インドール-5-カルボン酸 (3.22 g、20 mmol、1当量) のDMF溶液を固体のテトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (5.28 g、20 mmol、1当量) で処理して、溶液を氷浴中で15分間冷却した。トリエチルアミン (4.05 g、5.58 mL、40 mmol、2当量) を注射器を経て添加し、続いて水和ヒドラジン (2.0 g、40 mmol、2当量) を添加した。氷浴を取り出して、溶液を25分間攪拌させた。100 mLの氷水を添加し、EtOAcで抽出した。有機層を収集し、濾過して、乾燥し、真空中で溶媒を除去してオレンジ油を残した。油を移動相として10% 2M NH₃のMeOHのクロロホルム溶液を使用する順相クロマトグラフィー精製し、オレンジ結晶質固体として1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドを得た (0.85 g、24%収率)。

30

【0203】

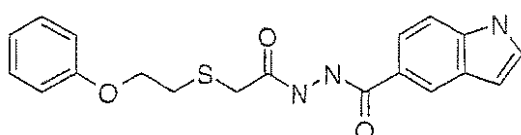
¹H NMR (d6-DMSO) δ 11.29 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 4.41 (m, 2H)。MS (ES⁺) m/z 176 [M+H]⁺。M. P. 169℃で軟化および次いで173–177℃。

40

【0204】

b) 1H-インドール-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

【化69】



2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (3.63 g、17.12 mmol、1当量) を2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-

50

フェノキシエチルスルファニル)ーアセチル]ーヒドラジドについて記載されているように E E D Q (4.66 g、18.83 mmol、1.1 当量) および 1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド (3.0 g、17.12 mmol、1 当量) で処理し、移動相として Et O A c のヘキサン溶液の段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィー後に、黄色の油として 1H-インドール-5-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)ーアセチル]ーヒドラジドを得た (5.20 g、82% 収率)。

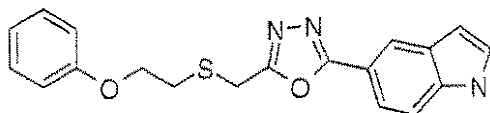
MS (ES⁺) m/z 370 [M+H]⁺。

【0205】

c) 5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)ー[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]ー1H-インドール

10

【化70】



1H-インドール-5-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)ーアセチル]ーヒドラジド (5.0 g、13.53 mmol、1 当量) を、上記ジメチル- {6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)ー[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]ーベンゾフラン-2-イルメチル}ーアミンについて記載されているものと同じ方法で 5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)ー[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]ー1H-インドールに環化した。順相クロマトグラフィーの後に、白色固体として生成物 (1.85 g、39% 収率) を得た。

20

【0206】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 11.51 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.04 (t, 2H, J=6.6 Hz)。MS (ES⁺) m/z 352 [M+H]⁺。IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3475.8, 2998.8, 1619.9, 1600.7, 1587.4, 1558.8, 1497.6, 1463.6, 1450.8, 1243.8。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 130-132°C。

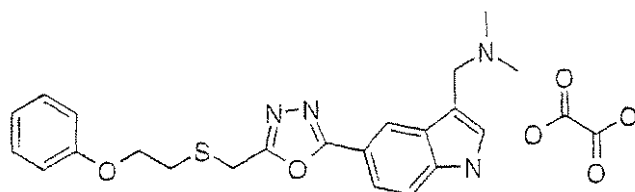
30

【0207】

実施例 6

ジメチル- {5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)ー[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]ー1H-インドール-3-イルメチル}ーアミノキサラートの調製

【化71】



40

5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)ー[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]ー1H-インドール (1.47 g、4.18 mmol、1 当量) のジクロロエタン溶液を固体として N, N-ジメチルメチレンアンモニウム塩化物 (0.47 g、5.02 mmol、1.2 当量) で処理し、溶液を 80°C に加熱した。反応が完了したときに、ジクロロメタンで反応を希釈して、1M NaOH 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を収集して、乾燥して、濾過し、溶媒を除去して、フラスコにオレンジ油を残し、移動相として 10% 2M NH₃ のメタノール溶液の Et₂O 溶液を使用す

50

る順相クロマトグラフィーを経て精製した。溶媒を除去し、黄色の油としてジメチルー {5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンを残した(1.64g、96%収率)。

【0208】

油を、1.1当量のシュウ酸の酢酸エチル溶液をアミンの酢酸エチル溶液に添加することによってシュウ酸塩に変換した。生じる白色固体をメタノールから再結晶されて、オフホワイトの固体としてジメチルー {5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンオキサラートを残した。

10

【0209】

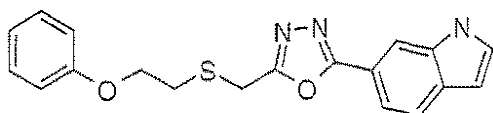
^1H NMR (d6-DMSO) δ 11.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 4.46 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.03 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.71 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 409 [M+H]⁺; 364 [M-N(CH₃)₂]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3218.7, 3027.7, 1722.5, 1621.3, 1601.4, 1585.9, 1554.7, 1489.6, 1465.9, 1454.9, 1251.5, 758.4。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 159-163°C。

20

【0210】

6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドールの調製

【化72】

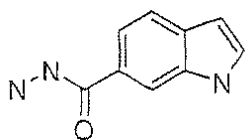


【0211】

a) 1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジド

30

【化73】



インドール-6-カルボン酸(7.4g、45.92mmol、1当量)を、1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドについて記載されているものと同じ方法で1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジドに変換し、生じさせて、精製の後に、黄褐色の固体として1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジド(3.29g、41%)を得た。

40

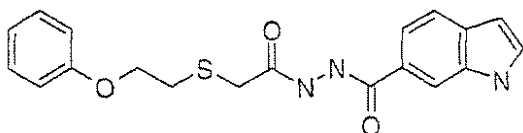
【0212】

MS (ES⁺) m/z 176 [M+H]⁺。

【0213】

b) 1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

【化74】



50

(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-酢酸(3.88g、18.27mmol、1当量)を、2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載されているように EEDQ(4.97g、20.10mmol、1.1当量)および1H-インドール-6-カルボン酸ヒドラジド(3.2g、18.27mmol、1当量)で処理して、移動相としてEtOAcのヘキサン溶液の段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィーの後に、黄色の油として1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た(4.75g、70%収率)。

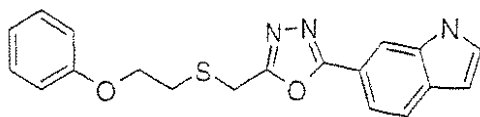
【0214】

MS(ES⁺) m/z 370 [M+H]⁺。

【0215】

c) 6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール

【化75】



1H-インドール-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド(4.7g、12.72mmol、1当量)を、ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミンについて記載されているものと同じ方法で6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドールに環化した。順相クロマトグラフィーおよび酢酸エチルからの再結晶の後に、茶色の固体として生成物(3.12g、70%収率)を得た。

【0216】

¹H NMR(d6-DMSO) δ 11.50(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.72(m, 1H), 7.61(m, 2H), 7.26(m, 2H), 6.92(m, 3H), 6.56(s, 1H), 4.20(m, 4H), 3.04(t, 2H, J=6.6 Hz)。MS(ES⁺) m/z 352 [M+H]⁺。MS(ES⁻) m/z 350 [M-H]⁻。IR(KBr, cm⁻¹) 3456.1, 3275.6, 2984.6, 2926.1, 2878.0, 1728.9, 1602.8, 1585.2, 1553.9, 1499.2, 1356.5, 1245.0, 1173.6, 1035.9, 822.2, 755.9, 730.4。分析用LC/MS:100%(ダイオードアレイ検出器)。M.P.162-164℃。

【0217】

実施例7

ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンマレートの調製

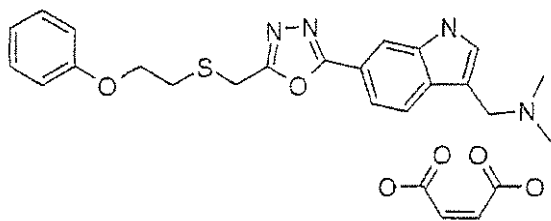
10

20

30

40

【化 7 6】



6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール (2.0 g、5.69 mmol、1当量) を、ジメチル- {5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンについて記載されているものと同じ様式でジメチル- {6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として生成物を得た。マレイン酸の酢酸エチル溶液を添加することによってマレイン酸塩に変換し、オレンジ固体として、ジメチル- {6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンマレートを得た (0.6912 g、23% 収率)。

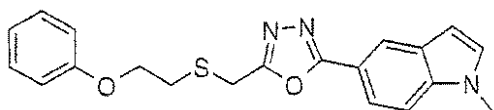
【0218】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 11.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.02 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.76 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 409 [M+H]⁺。MS (ES⁻) m/z 407 [M-H]⁻。IR (KBr, cm^{-1}) 3126.8, 3057.2, 2997.1, 2943.9, 2912.4, 1624.2, 1585.5, 1490.4, 1463.9, 1427.8, 1357.4, 1238.7, 1118.7, 1063.5, 973.9, 927.8, 860.6, 757.2, 725.2。分析用 LC/MS: 91% (ダイオードアレイ検出器)。M. P. 加熱するにつれて段階的に暗くなり、127-129°Cで溶解する。

【0219】

1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドールの調製

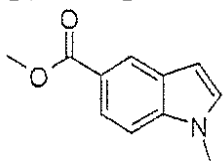
【化 7 7】



【0220】

a) 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル

【化 7 8】



メチルインドール-5-カルボキシラート (5.0 g、28.54 mmol、1当量)

のDMF溶液を氷浴中で冷却し、次いで水素化ナトリウム（1.37 g、34.29 mmol、1.2当量）で処理した。0℃で20分後に、反応をヨウ化メチル（6.08 g、2.7 mL、42.81 mmol、1.5当量）で処理した。4時間の攪拌の後、反応を水でクエンチした。反応を150 mLの酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて、乾燥し、濾過して、溶媒を真空中で除去して、黄色の油を残し、これをヘキサンで粉末にして、黄褐色の固体として1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステルを得た（5.22 g、97%収率）。

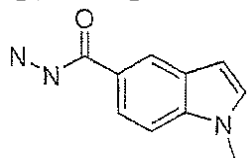
【0221】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z 190 [M+H]⁺; 158 [M-OCH₃]⁺。IR (CHCl₃, cm⁻¹) 3019.1, 2951.8, 1707.6, 1614.6, 1515.9, 1437.6, 1344.7, 1309.9, 1268.6, 1197.1, 1108.5, 1082.8。組成物の解析 (C₁₁H₁₁NO₂) 計算値: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40。実測値: C, 69.85; H, 5.73; N, 7.36。M. P. 108-110℃。

【0222】

b) 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド

【化79】



1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸メチルエステル（4.5 g、23.78 mmol、1当量）を、2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸ヒドラジドについて記載されているものと同じ方法で1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドに変換した。生成物をピンクの固体として得て、これをジクロロメタンから再結晶し、オフホワイトの固体として1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドを得た（3.46 g、77%収率）。

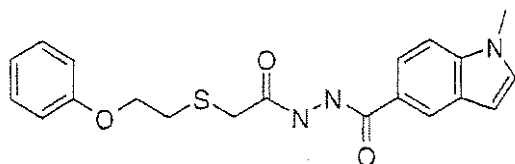
【0223】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 9.58 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.81 (s, 3H)。MS (ES⁺) m/z 190 [M+H]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 3312.9, 1662.2, 1610.1, 1540.7, 1487.2, 1341.8, 1245.5, 1145.7, 1074.5, 963.5, 894.9, 735.7, 720.8, 683.1。組成物の解析 (C₁₀H₁₁N₃O) 計算値: C, 63.48; H, 5.86; N, 22.21。実測値: C, 63.48; H, 5.81; N, 22.24。M. P. 140-141℃。

【0224】

c) 1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチル)スルファニル]-アセチル]-ヒドラジド

【化80】



2-フェノキシ-エチルスルファニル)-酢酸(3.36g、15.85mmol、1当量)を、2-ジメチルアミノメチル-ベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載されているようにEEDQ(5.88g、23.78mmol、1.5当量)および1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジド(3.0g、15.85mmol、1当量)で処理して、移動相としてEtOAcのヘキサン溶液の段階的勾配を使用する順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た(3.54g、58%収率)。

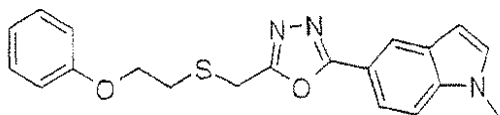
【0225】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.96 (m, 3H), 6.55 (m, 1H), 4.21 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.83 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 3.06 (t, 2H, $J=6.6$ Hz)。MS (ES⁺) m/z 384 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3292.1, 3218.8, 3006.0, 1688.0, 1631.2, 1598.9, 1515.6, 1486.12, 1329.5, 1281.5, 1251.1, 1169.5, 1113.7, 1031.4, 887.7, 750.7, 722.8, 690.6。組成物の解析(C₂₀H₂₁N₃O₃S) 計算値: C, 62.64; H, 5.52; N, 10.96。実測値: C, 62.39; H, 5.18; N, 10.82。M. P. 134-137°C。

【0226】

d) 1-メチル-5-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール

【化81】



1-メチル-1H-インドール-5-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシ-エチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド(3.2g、8.34mmol、1当量)を、ジメチル-{6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミンについて記載されているものと同じ方法で1-メチル-5-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドールに環化した。順相クロマトグラフィーの後に、黄色の固体として生成物を得た(2.28g、75%収率)。

【0227】

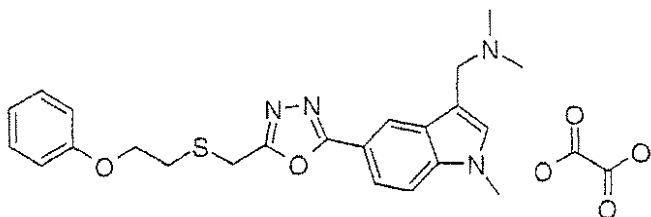
^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.18 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 6.59 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (t, 2H, $J=6.6$ Hz)。MS (ES⁺) m/z 366 [M+H]⁺。IR (CHCl₃, cm^{-1}) 3009.1, 1601.1, 1588.0, 1558.2, 1497.5, 1480.2, 1423.6, 1343.1, 1295.2, 1244.9, 1223.4, 1212.1, 1173.2, 1081.6, 1033.6。組成物の解析(C₂₀H₁₉N₃O₂S) 計算値: C, 65.73; H, 5.24; N, 11.50。実測値: C, 65.34; H, 5.12; N, 11.29。M. P. 136-139°C。

【0228】

実施例 8

ジメチル- {1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンオキサラートの調製

【化82】



10

1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール (2.0 g、5.47 mmol、1当量) を、ジメチル- {5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンに記載されているものと同じ様式で、ジメチル- {1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンに変換した。生じさせて、順相クロマトグラフィーの後に、黄色の油としてジメチル- {1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンを得た。シュウ酸のアセトン溶液を添加することによってシュウ酸塩に変換し、オフホワイトの固体として、ジメチル- {1-メチル-5-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-1H-インドール-3-イルメチル}-アミンオキサラートを得た (0.45 g、16% 収率)。

20

【0229】

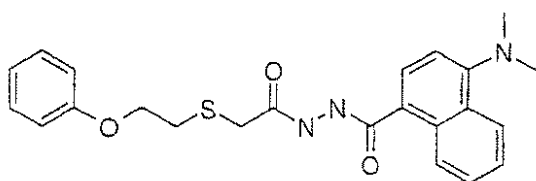
^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.89 (s, 3H), 3.03 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.71 (s, 6H)。MS (ES $^+$) m/z 423 [M+H] $^+$; 378 [M-N(CH $_3$) $_2$] $^+$ 。IR KBr, cm^{-1}) 3041.0, 2938.1, 2704.3, 1721.4, 1622.8, 1601.3, 1557.5, 1483.0, 1393.9, 1307.6, 1247.8, 1204.9, 1083.4, 1057.5, 1011.2, 929.0, 803.2, 753.7, 702.8。組成物の解析 (C $_{25}$ H $_{28}$ N $_4$ O $_6$ S) 計算値: C, 58.58; H, 5.51; N, 10.93。実測値: C, 58.41; H, 5.38; N, 10.81。M. P. 151–154°C。

40

【0230】

4-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-カルボン酸 N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドの調製

【化83】

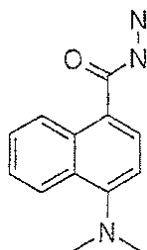


50

【0231】

a) 4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸ヒドラジド

【化84】



10

4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸 (5.05 g、23.46 mmol、1当量) を、1H-インドール-5-カルボン酸ヒドラジドについて記載されているものと同様の方法で、4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸ヒドラジドに変換した。移動相として10% 2M NH₃ のメタノールのジエチルエーテル溶液を使用する順相クロマトグラフィーの後に、オレンジ油として4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸ヒドラジドを得た。

【0232】

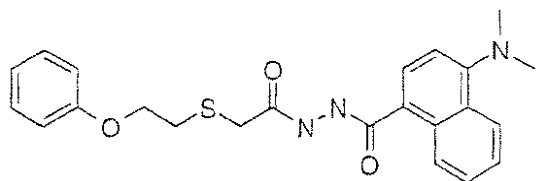
MS (ES⁺) m/z 230 [M+H]⁺。

【0233】

b) 4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

20

【化85】



(2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (2.74 g、12.91 mmol、1当量) を、2-ジメチルアミノメチルベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載されているように、EEDQ (3.51 g、14.20 mmol、1.1当量) および4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸ヒドラジド (2.96 g、12.91 mmol、1当量) で処理して、反応の生じた後に、黄色の油として4-ジメチルアミノナフタレン-1-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た (4.09 g、75%収率)。

30

【0234】

¹H NMR (d6-DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 6.96 (m, 3H), 4.22 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.36 (s, 2H), 3.07 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.88 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 424 [M+H]⁺。

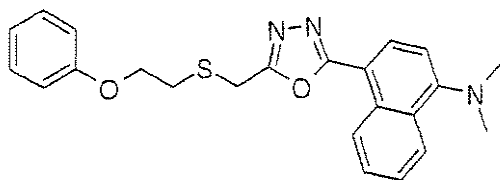
40

【0235】

実施例9

ジメチル- {4-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-1-イル}-アミンの調製

【化 8 6】



4-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-カルボン酸 N' - [2 - (2-フェノキシ-エチルスルファニル) - アセチル] - ヒドラジド (4.0 g、9.44 mmol、1 当量) を、ジメチル- {6 - [5 - (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - ベンゾフラン-2-イルメチル} - アミンについて記載されたものと同様の方法で環化した。溶媒の除去の後に、濃褐色の油を得て、これを移動相として 15% の酢酸エチルのヘキサン溶液を使用して順相クロマトグラフィー精製した。溶媒を除去することにより、褐色油としてジメチル- {4 - [5 - (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - ナフタレン-1-イル} - アミンを残した (2.44 g、64% 収率)。

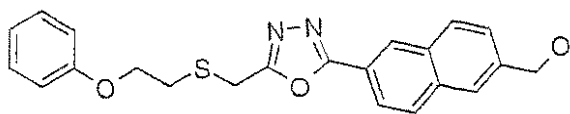
【0 2 3 6】

^1H NMR (d6-DMSO) $\square$ 9.09 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 8.25 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.03 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.91 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 2.94 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 406 [M+H]⁺。IR (CHCl₃, cm^{-1}) 3010.2, 2946.8, 2838.8, 1600.7, 1577.1, 1530.2, 1497.6, 1455.8, 1400.3, 1243.6, 1030.8, 750.4, 672.0。分析用 LC/MS: 100% (ダイオードアレイ検出器)。

【0 2 3 7】

{6 - [5 - (2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - ナフタレン-2-イル} - メタノールの調製

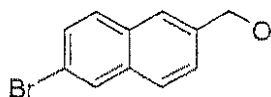
【化 8 7】



【0 2 3 8】

a) (6-ブロモ-ナフタレン-2-イル) - メタノール

【化 8 8】



6-ブロモ-2-ナフトエ酸 (3.5 g、13.94 mmol、1 当量) の THF 溶液を氷浴中で 0℃ に冷却し、注射器を経て、ボラン-THF 錯体 (1 M の THF 溶液、16.7 mL、16.7 mmol、1.2 当量) を滴状に処置した。添加を完了した後、反応を段階的に室温に加熱して、一晚その温度で攪拌させた。残りのボランをクエンチするために、数ミリリットルの水を反応に添加した。反応を水で希釈して酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、次いで 1 M NaOH 水溶液および次いでブラインで洗浄した。次いで、有機層を収集し、MgSO₄ を通して乾燥し、濾過して、溶媒を真空中で除去して、フラスコに白色固体として (6-ブロモ-ナフタレン-2-イル) - メタノールを残した (2.56 g、77% 収率)。

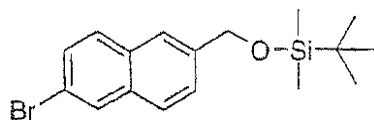
【0 2 3 9】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.17 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 5.36 (t, 1H, $J=5.9$ Hz), 4.65 (m, 2H)。MS (TOF EI⁺) m/z 236, 238 [M]⁺。

【0240】

b) (6-ブロモナフタレン-2-イルメトキシ)-tert-ブチルジメチルサルリン

【化89】



10

(6-ブロモナフタレン-2-イル)-メタノール (0.88 g、3.71 mmol、1当量) およびイミダゾール (0.51 g、7.42 mmol、2当量) の CH_2Cl_2 溶液を tert-ブチルジメチルシリルクロライド (0.61 g、4.08 mmol、1.1当量) で処理し、溶液を室温にて攪拌した。4時間後に、反応を水および次いでブラインで洗浄した。有機層を収集し、 MgSO_4 を通して乾燥し、濾過して、溶媒を真空中で除去し、白い半固体として、(6-ブロモナフタレン-2-イルメトキシ)-tert-ブチルジメチルサルリンを残した (1.42 g、いくらかの tert-ブチルジメチルシリルクロライドを含む)。

20

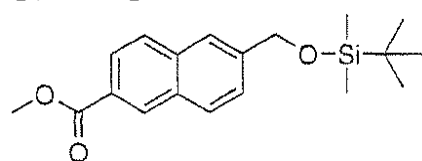
【0241】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.07 (m, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。MS (FAB+) m/z 349, 351 [M-H]⁺。

【0242】

c) 6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル

【化90】



30

(6-ブロモナフタレン-2-イルメトキシ)-tert-ブチルジメチルサルリン (3.78 g、10.75 mmol、1当量) の DMSO 溶液を酢酸パラジウム (0.24 g、1.08 mmol、10 mol%)、トリフェニルホスフィン (0.57 g、2.16 mmol、20 mol%)、トリエチルアミン (2.5 mL)、およびメタノール (5 mL) で処理した。フラスコを空にして、一酸化炭素で満たした。反応を 85℃ まで加熱して、CO バルーン下でその温度にて一晩攪拌した。反応をジエチルエーテルで希釈し、水および次いでブラインで2回洗浄した。有機層を収集し、 MgSO_4 を通して乾燥し、濾過して、溶媒を真空中で除去し、褐色油を残し、これを酢酸エチルのヘキサン溶液の段階的勾配を使用して順相クロマトグラフィー精製し、白色固体として 6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステルを残した (4.17 g、87% 収率)。

40

【0243】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.49 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。MS (TOF EI⁺) m/z 330 [M]⁺。IR

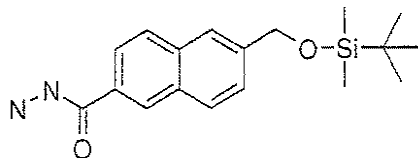
50

(CHCl_3 , cm^{-1}) 2954.8, 2930.3, 2857.7, 1716.8, 1437.0, 1283.4, 1253.9, 1239.8, 1199.2, 1127.7, 1097.9, 839.4。組成物の解析 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$) 計算値: C, 69.05; H, 7.93; N, 0。実測値: C, 69.07; H, 7.99; N, 0.05。M. P. 51–54℃。

【0244】

d) 6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸ヒドラジド

【化91】



10

6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル (3.53 g、10.68 mmol、1当量) のエタノール懸濁液をヒドラジン (1.71 g、53.40 mmol、1.68 mL、5当量) で処理して、反応を還流で撹拌した。反応が完了したときに、反応を冷却して、白い懸濁液を水で処理し、濾過によって白色固体を収集し、水で洗浄した。固体を室温で減圧下において乾燥し、白色固体として6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸ヒドラジドを残した (3.092 g、88%収率)。

20

【0245】

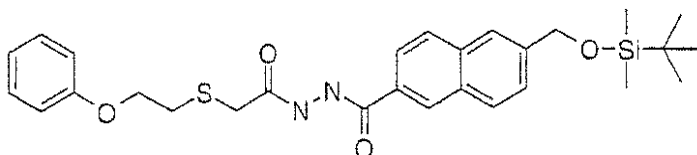
^1H NMR (d6-DMSO) δ 9.89 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.93 (m, 4H), 7.51 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.11 (s, 6H)。MS (ES^+) m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。IR (KBr, cm^{-1}) 3311.3, 3256.6, 3196.8, 2955.3, 2892.6, 2856.1, 1653.8, 1626.4, 1538.3, 1253.8, 1087.7, 842.9, 776.9。組成物の解析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) 計算値: C, 65.42; H, 7.93; N, 8.48。実測値: C, 65.42; H, 7.93; N, 8.47。実測値: C, 65.80; H, 8.06; N, 8.01。

30

【0246】

e) 6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド

【化92】



40

(2-フェノキシエチルスルファニル)-酢酸 (1.86 g、8.77 mmol、1当量) を、2-ジメチルアミノメチルベンゾフラン-6-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドについて記載されているように、EEDQ (2.39 g、9.65 mmol、1.1当量) および6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸ヒドラジド (2.90 g、8.77 mmol、1当量) で処理して、白色固体として6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジドを得た (3.6 g

50

、78%収率)。

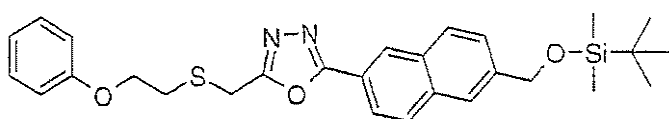
【0247】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 10.46 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.83 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 4.09 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.19 (s, 2H), 2.94 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 525 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3222.2, 3018.7, 2956.4, 2927.5, 2857.1, 1681.0, 1641.3, 1524.2, 1496.9, 1299.8, 1245.4, 1096.9, 855.7, 776.7, 753.0, 690.4。組成物の解析 (C₂₈H₃₆N₂O₄SSi) 計算値: C, 64.09; H, 6.92; N, 5.34。実測値: C, 63.75; H, 6.46; N, 5.30。M. P. 124–126℃。

【0248】

f) 2-[6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-イル]-5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール

【化93】



6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-カルボン酸N'-[2-(2-フェノキシエチルスルファニル)-アセチル]-ヒドラジド (3.28 g、6.25 mmol、1当量)を、ジメチル{6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ベンゾフラン-2-イルメチル}-アミンについて記載されているものと同様の方法で環化した。生じさせた後に褐色油を得て、酢酸エチルのヘキサン溶液の段階的勾配を使用して順相クロマトグラフィー精製し、茶色の固体として2-[6-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-ナフタレン-2-イル]-5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾールを得た (3.14 g、99%収率)。

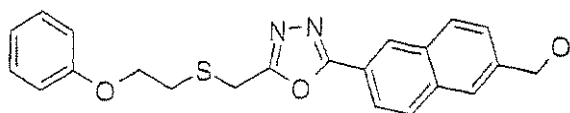
【0249】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.92 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.05 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 0.94 (s, 9H), 0.13 (s, 6H)。MS (ES⁺) m/z 507 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3442.5, 2953.4, 2926.9, 2855.9, 1602.8, 1585.2, 1558.4, 1499.7, 1461.7, 1256.1, 1066.6, 853.2, 841.5, 776.3。組成物の解析 (C₂₈H₃₄N₂O₃SSi) 計算値: C, 66.37; H, 6.76; N, 5.53。実測値: C, 66.36; H, 6.76; N, 5.66。

【0250】

g) {6-[5-(2-フェノキシエチルスルファニルメチル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イル}-メタノール

【化 9 4】



2-[6-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-naphthalen-2-yl]-5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]oxasazazole (3.0 g、5.92 mmol、1 当量) のメタノールの溶液を p-トルエンスルホン酸-水和物 (0.06 g、2 % の出発原料) で処理した。反応が完了するときに、ここで黄色の懸濁液を真空中で濃縮し、白色固体を濾過によって収集し、{6-[5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]oxasazazol-2-yl]-naphthalen-2-yl}-methanol を残した (2.18 g、94 % 収率) た。

10

【0251】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.55 (s, 1H), 8.05 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 5.42 (t, 1H, $J=5.5$ Hz), 4.71 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 4.27 (s, 2H), 4.21 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.06 (t, 2H, $J=6.6$ Hz)。MS (ES⁺) m/z 393 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3381.9, 2980.7, 2930.4, 2866.2, 1602.0, 1572.3, 1546.5, 1498.3, 1464.2, 1385.6, 1252.4, 1157.2, 1045.3, 883.1, 823.8, 753.0, 694.2。組成物の解析 (C₂₂H₂₀N₂O₃S) 計算値: C, 67.33; H, 5.14; N, 7.14。実測値: C, 67.18; H, 4.99; N, 7.12。M. P. 132-133 °C。

20

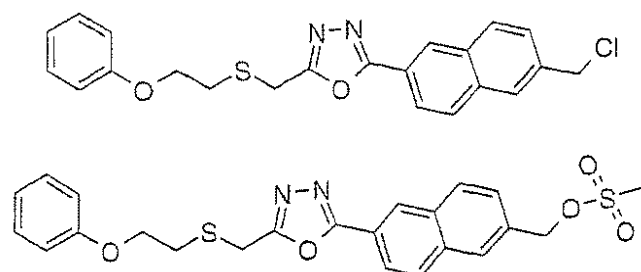
【0252】

実施例 10

2-(6-chloromethyl-naphthalen-2-yl)-5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]oxasazazole およびメタンスルホン酸 6-[5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]oxasazazol-2-yl]-naphthalen-2-yl methyl ester の調製

30

【化 9 5】



40

{6-[5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]oxasazazol-2-yl]-naphthalen-2-yl}-methanol (1.8 g、4.59 mmol、1 当量) のジクロロメタン懸濁液をトリエチルアミン (0.56 g、5.51 mmol、0.77 mL、1.2 当量) およびメタンスルホンクロリド (0.63 g、5.51 mmol、0.43 mL、1.2 当量) で処理した。反応を室温にて攪拌させて、黄色溶液にした。完了したときに、反応を 0.1 M の HCl 水溶液で洗浄した。有機層を収集し、MgSO₄ を通して乾燥して、濾過し、溶媒を除去して黄色の油を残し、これを順相クロマトグラフィーを経て精製し、白色固体として 2-(6-chloromethyl-naphthalen-2-yl)-5-(2-phenoxyethylsulfanylmethyl)-[1,3,4]

50

〕オキサジアゾール（0.71 g）を、および白色固体としてメタンスルホン酸 6-〔5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル〕-ナフタレン-2-イルメチルエステル（1.05 g）を残した。

【0253】

2-（6-クロロメチル-ナフタレン-2-イル）-5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール：¹H NMR（d6-DMSO） δ 8.59（s, 1H）, 8.12（m, 4H）, 7.68（m, 1H）, 7.26（m, 2H）, 6.93（m, 3H）, 4.98（s, 2H）, 4.28（s, 2H）, 4.22（t, 2H, $J=6.6$ Hz）, 3.06（t, 2H, $J=6.6$ Hz）。MS（ES⁺） m/z 411 [M+H]⁺ 10。

【0254】

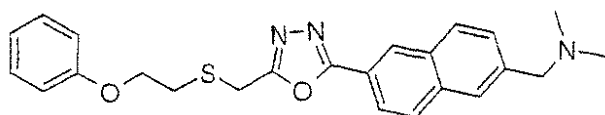
メタンスルホン酸 6-〔5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル〕-ナフタレン-2-イルメチルエステル：¹H NMR（d6-DMSO） δ 8.61（s, 1H）, 8.16（m, 4H）, 7.68（m, 1H）, 7.26（m, 2H）, 6.92（m, 3H）, 5.48（s, 2H）, 4.28（s, 2H）, 4.22（t, 2H, $J=6.6$ Hz）, 3.31（s, 3H）, 3.06（t, 2H, $J=6.6$ Hz）。MS（ES⁺） m/z 471 [M+H]⁺。

【0255】

実施例 11

ジメチル-〔6-〔5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル〕-ナフタレン-2-イルメチル〕-アミンの調製

【化96】



メタンスルホン酸 6-〔5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル〕-ナフタレン-2-イルメチルエステル（0.5 g、1.06 mmol、1当量）のTHF溶液をジメチルアミン（2 M THF溶液、1.11 mL、2.23 mmol、2.1当量）で処理し、65℃にて攪拌した。完了したときに、反応をジクロロメタンで希釈し、0.1 MのNaOH水溶液で洗浄した。有機層を収集し、乾燥して、濾過し、溶媒を真空中で除去して、移動相として3.5% 2 M NH₃のMeOH溶液のクロロホルム溶液を使用して順相クロマトグラフィー精製し、黄色の油を残した。透明な油を得て、ジエチルエーテルで粉末にし、白色固体としてジメチル-〔6-〔5-（2-フェノキシエチルスルファニルメチル）-〔1, 3, 4〕オキサジアゾール-2-イル〕-ナフタレン-2-イルメチル〕-アミンを得た（0.1429 g、32%収率）。

【0256】

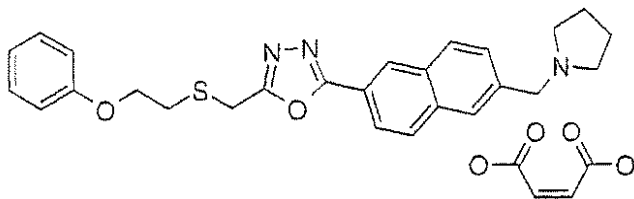
¹H NMR（d6-DMSO） δ 8.55（s, 1H）, 8.08（m, 3H）, 7.90（s, 1H）, 7.59（m, 1H）, 7.26（m, 2H）, 6.93（m, 3H）, 4.28（s, 2H）, 4.22（t, 2H, $J=6.6$ Hz）, 3.59（s, 2H）, 3.06（t, 2H, $J=6.6$ Hz）, 2.21（s, 6H）。MS（ES⁺） m/z 420 [M+H]⁺。IR（KBr, cm^{-1} ）3413.4, 2968.3, 2928.2, 2825.6, 2777.6, 1599.4, 1545.6, 1498.7, 1467.9, 1241.4, 1027.6, 903.3, 834.0, 762.9。組成物の解析（C₂₄H₂₅N₃O₂S）計算値：C, 68.71； H, 6.01； N, 10.02。実測値：C, 68.50； H, 6.04； N, 10.02。 40 30 40

9. 92. M. P. 95-96°C.

【0257】

実施例12

2-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-5-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ナフタレン-2-イル)-[1, 3, 4]オキサジアゾールマレアートの調製【化97】



10

メタンスルホン酸 6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イルメチルエステル (0.5 g、1.06 mmol、1 当量) の THF 溶液を、ジメチル- {6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イルメチル}-アミンについて記載されているように、ピロリジン (0.16 g、0.19 mL、2.23 mmol、2.1 当量) で処理し、精製後に淡黄色油を得た。油を、マレイン酸の酢酸エチル溶液をアミンの酢酸エチル溶液に添加することによってマレイン酸塩に変換し、白色固体として 2-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-5-(6-ピロリジン-1-イルメチル-ナフタレン-2-イル)-[1, 3, 4]オキサジアゾールマレートを得て (0.5572 g、93% 収率)、濾過することによって収集した。

20

【0258】

^1H NMR (d6-DMSO) δ 8.64 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.14 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.03 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 3.23 (m, 4H), 3.06 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 1.95 (m, 4H)。MS (ES⁺) m/z 446 [M+H]⁺。IR (KBr, cm^{-1}) 3408.6, 2970.1, 2930.2, 2907.5, 2478.5, 1700.2, 1584.5, 1469.4, 1446.0, 1379.1, 1353.9, 1239.0, 1193.0, 1073.7, 1020.4, 864.3, 755.6, 722.3。組成物の解析 (C₃₀H₃₁N₃O₆S) 計算値: C, 64.16; H, 5.56; N, 7.48。実測値: C, 63.77; H, 5.51; N, 7.38。M. P. 133-135°C。

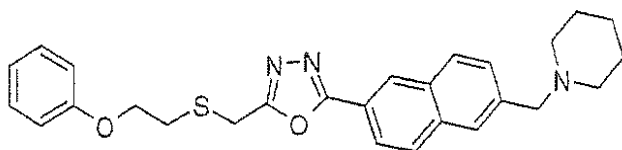
30

【0259】

実施例13

1-{6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イルメチル}-ピペリジンの調製【化98】

40



2-(6-クロロメチル-ナフタレン-2-イル)-5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール (0.68 g、1.65 mmol、1 当量) の THF 溶液を、ジメチル- {6-[5-(2-フェノキシ-エチルスルファニルメチル)-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル]-ナフタレン-2-イルメ

50

チル}ーアミンについて記載されているように、ピペリジン (0.30 g、0.34 mmol、3.47 mmol、2.1 当量) で処理し、精製後に透明な油を得て、これをジエチルエーテルで粉末にして、白色固体として 1- {6- [5- (2-フェノキシエチルスルファニルメチル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] -ナフタレン-2-イルメチル} -ピペリジンを生成した (0.5081 g、67% 収率)。

【0260】

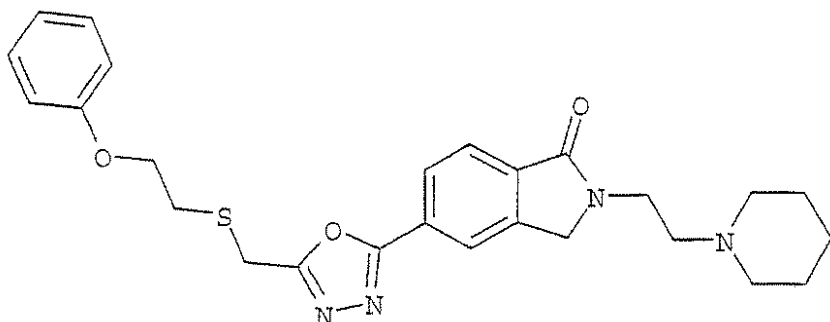
¹H NMR (d6-DMSO) δ 8.54 (s, 1H), 8.07 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.93 (m, 3H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (t, 2H, J=6.6 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.06 (t, 2H, J=6.6 Hz), 2.37 (m, 4H), 1.52 (m, 4H), 1.40 (m, 2H)。MS (ES⁺) m/z 460 [M+H]⁺。IR (KBr, cm⁻¹) 2929.0, 2849.8, 2795.4, 2748.9, 1604.0, 1545.1, 1499.4, 1467.9, 1297.7, 1245.8, 1174.5, 1111.4, 1034.5, 894.9, 833.4, 748.3。組成物の解析 (C₂₇H₂₉N₃O₂S) 計算値: C, 70.56; H, 6.36; N, 9.14。実測値: C, 70.31; H, 6.36; N, 9.11。M. P. 93-94℃。

【0261】

実施例 14

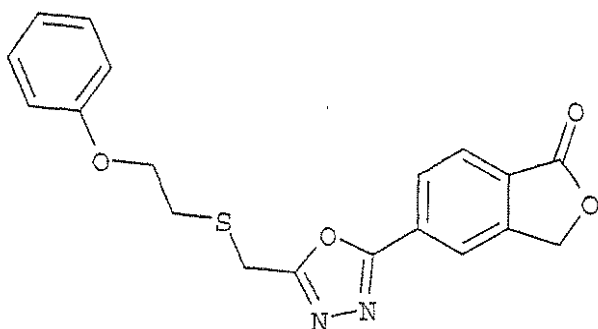
2- (2-ピペリジノエチル) -5- {2- [((2-フェノキシエチル) チオ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル} イソインドリン-1-オン

【化99】



a) 5- {2- [((2-フェノキシエチル) チオ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル} フタリド

【化100】



4-カルボキシフタリド (178 mg、1 mmol)、2-フェノキシチオアセチックヒドラジドヒドロクロライド (316 mg、1.2 mmol)、4- (N, N-ジメチルアミノ) フェニルジフェニルホスフィン (917 mg、3 mmol)、およびトリエチルアミン (607 mg、6 mmol) の混合物のアセトニトリル (10 mmol) 溶液に四塩化炭素 (770 mg、5 mmol) を添加した。生じる混合物を室温にて一

晩攪拌して濃縮した。残渣をエーテル（50 mL）と2 M のHCl（30 mL）とに分けた。有機層を2 M HCl（5×20 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。残渣を塩化メチレンおよびヘキサンから粉末にし、白色固体（186 mg、51%）を得た。反応を3 mmolスケールで繰り返し、同じに生成物を得た（652 mg、59%）。

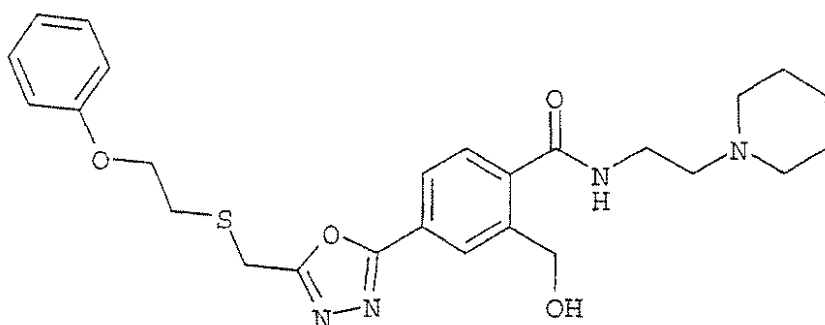
【0262】

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.16 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.22–7.26 (m, 2H), 6.93 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.86 (d, 2H, J=8.0 Hz), 5.37 (s, 2H), 4.20 (t, 2H, J=5.8 Hz), 4.09 (s, 2H), 3.05 (t, 2H, J=5.9 Hz)。MS (ES⁺) m/e 369 (M+1)。

【0263】

b) 2- { [(2-フェノキシエチル) チオ] メチル} -5- {3-ヒドロキシメチル-4- [((2-ピペリジノエチル) アミノ) カルボニル] フェニル} -1, 3, 4-オキサジアゾロ

【化101】



水素化アルミニウムリチウム（1 Mエーテル溶液、1 mL、1 mmol）をテトラヒドロフラン（1 mL）で希釈し、N-（2-アミノエチル）ピペリジン（641 mg、5 mmol）のテトラヒドロフラン（1 mL）溶液を3分にわたって滴状に添加した。生じる混合物を室温で2時間攪拌し、テトラヒドロフラン（4 mL）で希釈して、5- {2- [((2-フェノキシエチル) チオ) メチル] -1, 3, 4-オキサジアゾール-5-イル} フタリド（368 mg、1 mmol）を添加した。攪拌を室温で一晩続けて、テトラヒドロフラン（5 mL）、続いて2 M NaOH（5 mL）を添加した。混合物を30分間攪拌し、水（15 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×15 mL）で抽出した。合わせた酢酸エチル抽出物をブライン（15 mL）で洗浄し、乾燥し（MgSO₄）、濃縮した。残渣を塩化メチレンおよびヘキサン（1：1）から再結晶し、白色固体を得た（280 mg、56%）。

【0264】

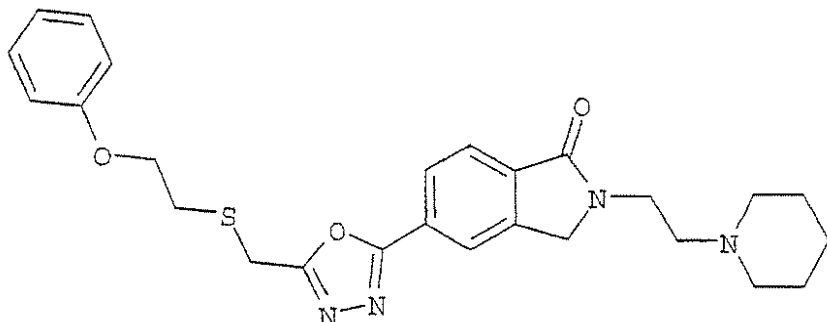
¹H NMR (CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 8.0 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.64 (d, 1H, J=7.7 Hz), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.10 (br s, 1H), 6.92 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.87 (d, 2H, J=8.4 Hz), 4.64 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.05 (s, 2H), 3.59 (dd, 2H, J=8.2, 5.5 Hz), 3.04 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.60 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.4–2.52 (m, 4H), 1.60–1.66 (m, 4H), 1.47–1.50 (m, 2H)。IR (KBr, cm⁻¹) 3465, 3310, 2940, 2888, 2854, 1638, 1556, 1496, 1420, 1297, 1020, 750。MS (ES⁺) m/e 497 (M+1)。解析 (C₂₆H₃₂N₄O₄S) 計算値：C, 62.88; H, 6.49; N, 11.28

; S, 6.46。実測値: C, 63.27; H, 6.46; N, 11.14; S, 6.28。

【0265】

2-(2-ピペリジノエチル)-5-{2-[(2-フェノキシエチル)チオ]メチル}-1,3,4-オキサジアゾール-5-イル}イソインドリン-1-オンの調製

【化102】



10

2-{[(2-フェノキシエチル)チオ]メチル}-5-{3-ヒドロキシメチル-4-[(2-ピペリジノエチル)アミノ]カルボニル}フェニル}-1,3,4-オキサジアゾロ(50mg、0.1mmol)およびトリフェニルホスフィン(53mg、0.2mmol)の混合物のメチレン塩化物(1mL)溶液を0℃に冷却し、アゾジカルボン酸ジエチル(35mg、0.2mmol)の塩化メチレン(0.5mL)溶液を添加した。15分後、冷却浴を取り除いた。混合物を室温にて一晩攪拌し、濃縮して、クロマトグラフィー(シリカゲル、10%メタノール/塩化メチレン)によって精製し、所望の生成物(10mg、21%)を得て、ベンジルアルコールから回収した(21mg、42%)。

20

【0266】

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.93 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.22–7.26 (m, 2H), 6.92 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 6.86 (d, 2H, $J=8.0$ Hz), 4.58 (s, 2H), 4.19 (t, 2H, $J=6.2$ Hz), 4.06 (s, 2H), 3.75 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 3.04 (t, 2H, $J=6.0$ Hz), 2.60 (t, 2H, $J=5.7$ Hz), 2.39–2.45 (m, 4H), 1.52–1.60 (m, 4H), 1.39–1.43 (m, 2H)。MS (ES^+) m/e 479 ($M+1$)。解析 ($\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$) 計算値: C, 65.25; H, 6.32; N, 11.71; S, 6.70。実測値: C, 65.17; H, 6.31; N, 11.59; S, 6.52。

30

【国際調査報告】

60601330057



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
PCT/US2004/032314

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D271/10 C07D413/04 A61K31/42 A61K31/422 A61P3/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/21577 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 29 March 2001 (2001-03-29) cited in the application page 1, line 10 - page 2, line 12; claims; examples	1-20
P,Y	WO 03/097047 A (ELI LILLY AND COMPANY) 27 November 2003 (2003-11-27) page 1, line 1 - page 5, line 4; claims; examples	1-20
P,Y	WO 03/087046 A (7TM PHARMA) 23 October 2003 (2003-10-23) page 23, line 5 - line 6; claims; examples	1-20
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 August 2006		Date of mailing of the international search report 08/08/2006
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Helps, I 07.11.2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/032314

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16-18(part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-18 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US2004/032314

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0121577	A	29-03-2001	AU 7315700 A CA 2386474 A1 EP 1218336 A2	24-04-2001 29-03-2001 03-07-2002
WO 2003097047	A	27-11-2003	AU 2003222648 A1 CA 2484233 A1 EP 1505968 A1 JP 2005529923 T	02-12-2003 27-11-2003 16-02-2005 06-10-2005
WO 2003087046	A	23-10-2003	AU 2003226928 A1	27-10-2003

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
			A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マイケル・ディーン・キニック
アメリカ合衆国46217インディアナ州インディアナポリス、サウス、サウスクリーク・ドライブ343番

(72)発明者 ジョン・マイケル・モリン・ジュニア
アメリカ合衆国46112インディアナ州ブラウンズバーグ、ローズローン・アベニュー9番

(72)発明者 アントニオ・ナバロ・マルティネス
アメリカ合衆国46074インディアナ州ウエストフィールド、スミスフィールド・ドライブ15533番