

(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2012-505836

(P2012-505836A)

(43) 公表日 平成24年3月8日(2012.3.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 215/16 (2006.01)	C O 7 C 215/16	4 C O 2 3
C O 7 D 257/04 (2006.01)	C O 7 D 257/04 C S P C	4 C O 3 7
C O 7 D 295/14 (2006.01)	C O 7 D 295/14 A	4 C O 5 0
C O 7 D 233/70 (2006.01)	C O 7 D 233/70	4 C O 6 3
C O 7 D 333/58 (2006.01)	C O 7 D 333/58	4 C O 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 124 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-531305 (P2011-531305)	(71) 出願人	511095827
(86) (22) 出願日	平成21年10月19日 (2009.10.19)		アカール ファーマ ビーティーワイ リ
(85) 翻訳文提出日	平成23年6月10日 (2011.6.10)		ミテッド
(86) 国際出願番号	PCT/AU2009/001371		オーストラリア国 3086 ビクトリア
(87) 国際公開番号	W02010/043000		、バンドーラ、ラ トローブ ユニバーシ
(87) 国際公開日	平成22年4月22日 (2010.4.22)		ティ ー バンドーラ キャンパス、ケミ
(31) 優先権主張番号	2008905369		ストリー ディパートメント、レベル 3
(32) 優先日	平成20年10月17日 (2008.10.17)		、309-10
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)	(74) 代理人	110000855
(31) 優先権主張番号	2009903644		特許業務法人浅村特許事務所
(32) 優先日	平成21年8月5日 (2009.8.5)	(74) 代理人	100066692
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		弁理士 浅村 皓
		(74) 代理人	100072040
			弁理士 浅村 肇
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 S 1 P 受容体モジュレーターおよびそれらの使用

(57) 【要約】

本発明は、S 1 P 受容体モジュレート活性を有する新規の化合物に関する。さらに、本発明は、不適切な S 1 P 受容体モジュレート活性または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患および/または病態、例えば、自己免疫応答の治療のための本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる製薬に関する。本発明のさらなる態様は、不適切な S 1 P 受容体モジュレート活性または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患および/または病態、例えば、自己免疫応答の治療のための医薬品の製造のための本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる製薬の使用に関する。

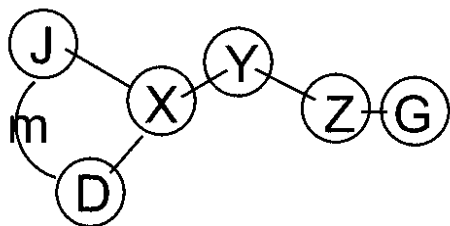
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



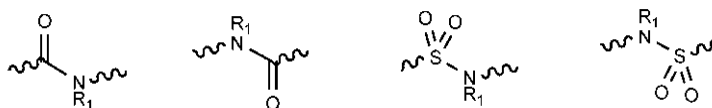
10

(I)

(ここで、Gは、任意の組み合わせで、1個以上の窒素、酸素または硫黄原子を含んでなる有機置換基を表し、Zは、少なくとも1つ芳香族中心を含んでなる有機部分を表し、XおよびYは、個別に、もしくは組み合わせで、アルキル、アルキル・アミノ、アルコキシ、O、N、S、SO、SO₂、ハロゲンのうちの1個以上を含有するアルキル鎖、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、炭素 - ヘテロ原子二重結合、炭素環、ヘテロ環または以下から選択される基であり :

20

【化 2】



ここで、R₁は、Hまたはアルキルから選択され、アスタリスクは、式 (I) 内の付着を示し ;

ならびにここで、基 J、mおよびDは、個別に、もしくは任意の組み合わせで、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ (=O)、イミノ (=NR)、シアノ、アリール、ヘテロ環、炭素環、場合により、炭素 - 炭素多重結合、炭素 - ヘテロ多重結合を含有する1 ~ 15個の炭素原子のアルキル鎖から選択され、ここで、1個以上の炭素原子を、独立して、酸素、硫黄、SO、SO₂、NR' (ここで、R'は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から選択される)、炭素環ならびにヘテロ環で置き換えることができる)

30

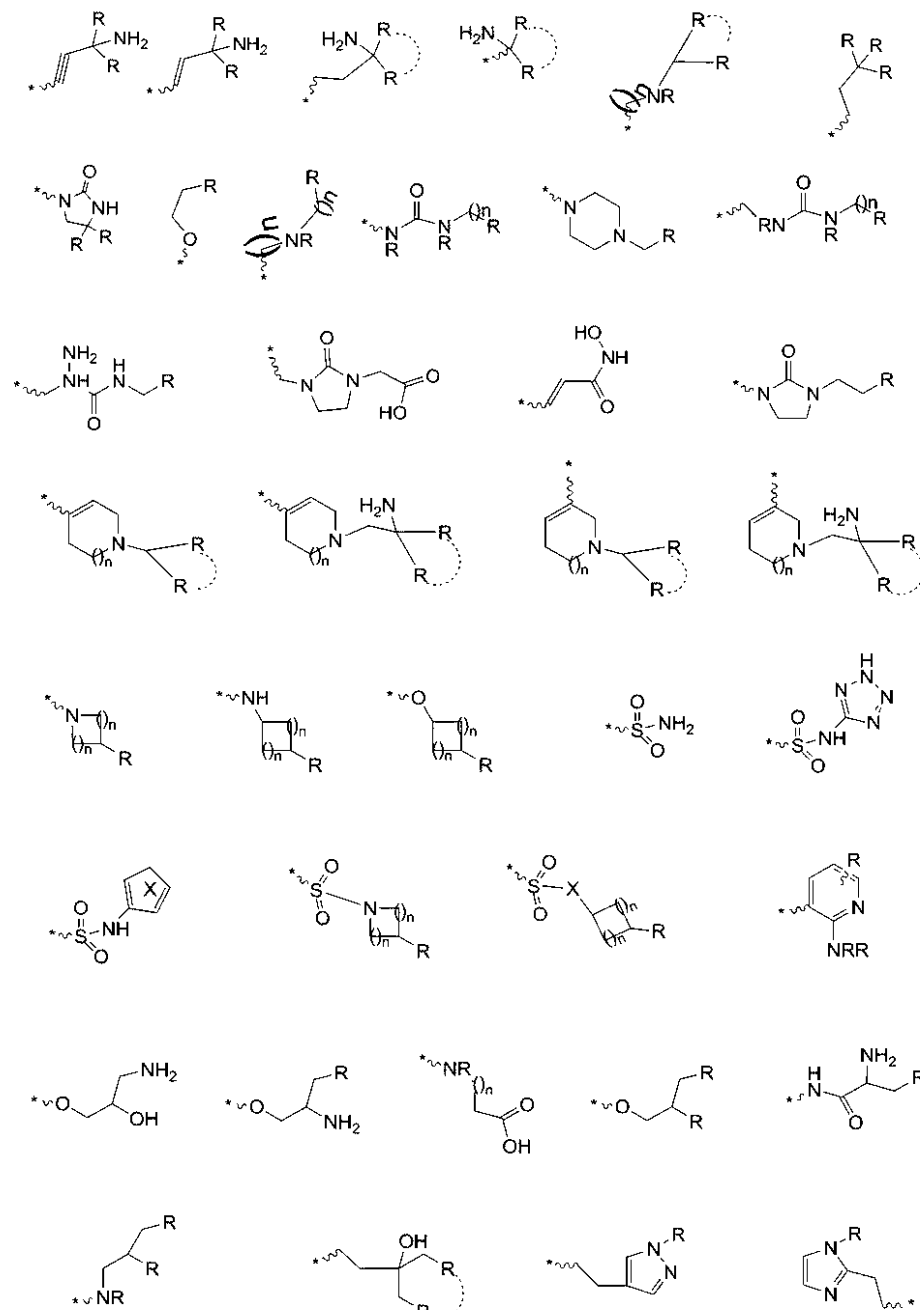
の化合物。

【請求項 2】

Gは、以下から選択される基であり :

40

【化 3】



10

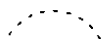
20

30

ここで、Rは、独立して、H、重水素、CN、アミノ、アルキルアミノ、 CH_2OH 、アルコキシ、 CF_3 、場合により、重水素、O、 $\text{NR}'\text{R}''$ （ここで、 R' および R'' は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から選択される）、S、SO、 SO_2 、ハロゲンのうちの1個以上を含有するアルキル鎖、炭素-炭素二重結合、炭素-炭素三重結合、炭素-ヘテロ原子二重結合または炭素-ヘテロ原子三重結合、炭素環、ヘテロ環、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 COOH 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、環式ホスフェート、環式ホスホネートおよび/または塩、テトラゾールから選択され、そしてnは0~4であるが、但し、アミノ基が基GのRと同じ炭素原子上に存在する場合、Rはヒドロキシルではなく、

40

【化 4】



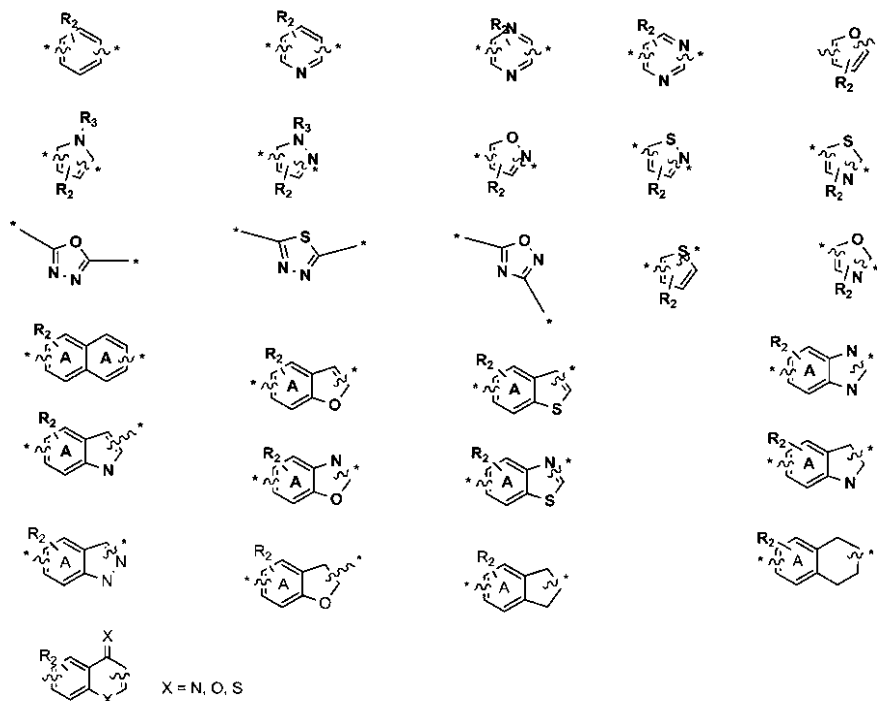
は、任意選択的な架橋基を表し；
 アスタリスクは、式（I）内の付着を示す
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X、Y および Z は、個別に、もしくは任意の組み合わせで、以下から選択され：

10

【化 5】



20

30

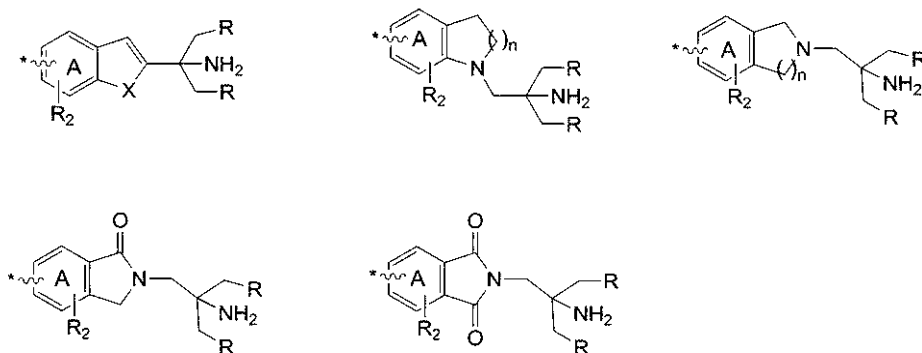
ここで、アスタリスクは、式（I）内の付着を示し、 R_2 は、ハロゲン、H、重水素、C N、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、 CF_3 、場合により、重水素、O、 $NR'R''$ （ここで、 R' および R'' は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から選択される）、S、SO、 SO_2 、ハロゲンのうちの 1 個以上を含有するアルキル鎖（20 個までの炭素原子）、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、炭素 - ヘテロ原子二重結合または炭素 - ヘテロ原子三重結合、炭素環、ヘテロ環、アミド、スルホンアミドから選択され、そして A は、C、N、O、S、CO、 $C=NR$ 、SO もしくは SO_2 からなる群から独立して選択される 1 個以上の環原子または基を表し、 R_3 は、連結基またはアルキル、アリール、ヘテロ環もしくは場合により置換されるアルキル鎖であり得る
 請求項 1 または 2 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

Z および G は、組み合わせで、以下の基から選択され：

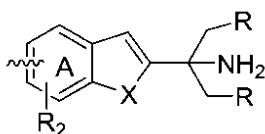
【化 6】



10

ここで、Rは、請求項1において基Gについて定義されるとおりであり、ここで、Aは、請求項3に記載のとおりに定義され、そしてXは、ヘテロ原子またはO、N、S、SO、SO₂、COもしくはC=NRのような種を含有するヘテロ原子からなる群から選択され、そしてR₂は、請求項3において定義されるとおりであり、アスタリスクは、式(I)内の付着を示し、

【化 7】



20

ここで、Aは、請求項3において定義されるとおりであり、そしてXおよびYは、ヘテロ原子またはO、N、S、SO、SO₂、COもしくはC=NRのような種を含有するヘテロ原子からなる群から独立して選択され、そしてR₂は、請求項3に記載のとおりに定義され、アスタリスクは、式(I)内の付着を示す

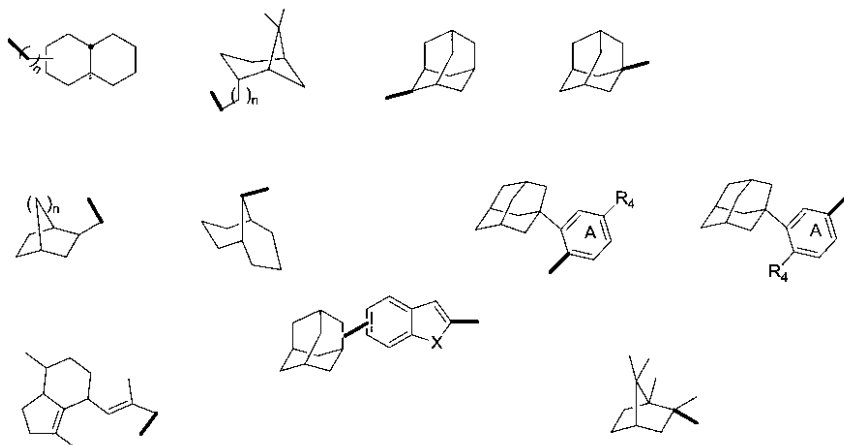
請求項1または2に記載の化合物。

30

【請求項 5】

基Jは、H、アルキルまたは以下の基のうちの1つから選択され：

【化 8】



40

ここで、Aは、請求項3において定義されるとおりであり、nは0～10であり、R₄は、ハロゲン、CN、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、CF₃、O、N、S、SO、SO₂のうちの1個以上を含有するアルキル鎖、炭素-炭素二重結合、炭素-炭素三重結合、炭素-ヘテロ原子二重結合または炭素-ヘテロ原子三重結合である

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 6】

基 D は、H、重水素、アルキル、アリール、ヘテロ環またはシクロアルキルから選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

基 m は、非置換もしくは置換アリール、炭素環またはヘテロ環から選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

以下：

- 5 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 10
- 1 - ((5 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸
- N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル - 4 - オクチルベンジルアミン
- N - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - n - オクチルアニリン
- 2 - (4 - オクチルフェニルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオール
- 2 - ((4 - n - オクチルベンジルアミノ) メチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール
- 2 - ((メチル (4 - オクチルベンジル) アミノ) メチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール
- 4 , 4 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1 - (4 - オクチルフェニル) イミダゾリジン - 2 - オン
- 2 - (4 - (4 - n - オクチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) 酢酸 20
- 2 - (4 - オクチルフェネチル) プロパン - 1 , 2 , 3 - トリオール
- 3 - (3 - (4 - n - オクチルフェニル) ウレイド) プロパン酸
- 3 - (3 - メチル - 3 - (4 - オクチルフェニル) ウレイド) プロパン酸
- 3 - (3 - (4 - オクチルフェニル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) プロパン酸
- 2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) ウレイド) 酢酸
- 2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) 酢酸
- 2 - (1 - (4 - オクチルベンジル) ヒドラジン - カルボキサミド) 酢酸
- 3 - (5 - オクチルインドリン - 1 - カルボキサミド) プロパン酸
- 4 - (4 - (N - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) スルファモイル) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート : 30
- 4 - (4 - (3 - (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) プロピル) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート
- 4 - (4 - (2 - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エトキシ) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート
- 2 - (4 - (2 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) エチル) フェノキシ) エタノール
- 2 - ((4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) エタノール
- 2 - (4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンジルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオール 40
- 2 - (4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) プロピル) ベンジルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオールヒドロクロリド
- 1 - ((4 ' - (N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸
- 2 - (((4 ' - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) 酢酸
- 1 - ((4 ' - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 :
- 1 - (4 - (4 - オキソ - 4 - (3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - エン - 50

2 - イル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

1 - ((4' - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタ - 2 - エノイル) ピ
フェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (4 - (4 - オキソ - 2 - フェニル - 4 H - クロメン - 6 - イル) ベンジル) アゼチ
ジン - 3 - カルボン酸 :

3' - (1 - アドマンタニル) - 4' メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジ
ン - 3 - カルボン酸 :

1 - (4 - (3 - (1 - アドマントニル) - 4 - メトキシベンジルオキシ) ベンジル) ア
ゼチジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (4 - (2 - (6, 6 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エト
キシ) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (4 - (12 - オキソ - 12 H - クロメノ [2 , 3 - b] キノリン - 2 - イル) ベン
ジル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 :

1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アゼチジン -
3 - カルボン酸

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 -
オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール
(E) - 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - メチルスチリル) - 1 , 2 , 4 - オキサジ
アゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロモ - 3 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキ
サジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - (チオフェン - 3 - イル) フェニル)
- 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 ,
3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジ
アゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロボキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1 , 2 , 4
- オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール
5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンゾフラン - 5 - イル) - 1
, 2 , 4 - オキサジアゾール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 -
オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ
ール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾ
ール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (6 - クロロ - 5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オ
キサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (1 - ブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 , 2 ,
4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオー
ール

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - ニトロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 -
オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

5 - (3 - (2 - (2 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンゾフラ
ン - 5 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - プロボキシベンゾニ
トリル

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - プロモ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 -
オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

2 - アミノ - 2 - (5 - オクチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3
- ジオール

10

20

30

40

50

2 - アミノ - 2 - (5 - オクチルベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール
2 - (4 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
- イル) インドリン - 1 - カルボキサミド) 酢酸
3 - (4 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3
- イル) インドリン - 1 - カルボキサミド) プロパン酸
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

化合物は、S 1 P 受容体活性および / または発現をモジュレートする、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

薬学的に許容できるキャリアまたは賦形剤を伴うその立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物を含んでなる製剤。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物の調製のための方法。

【請求項 12】

S 1 P 受容体活性および / または発現のモジュレーションのための製薬の生成のための、その立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 13】

自己免疫疾患のような不適切な S 1 P 受容体モジュレート活性または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患ならびに / あるいは病態の治療のための医薬品の製造のための、その立体異性または同位体形態あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物を含んでなる製薬の使用。

【請求項 14】

不適切な S 1 P 受容体モジュレート活性および / または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患ならびに / あるいは病態の治療のための、その立体異性および / または同位体形態あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 15】

癌、固形腫瘍、血液障害、感染、免疫学的小および免疫仲介障害、疼痛、脈管系、循環器系、肝疾患 / 損傷、肺の病状 / 損傷、低酸素症および / または同種移植片もしくは自家移植片拒絶の治療ならびに / あるいは免疫療法のための、その立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 16】

組織および / または器官の再生のための前駆細胞 / 幹細胞の動員のための、その立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 17】

ワクチン接種 / 免疫化のためのアジュバントとしての、その立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

感染および／または感染性疾患の治療のための、その立体異性および／または同位体形態ならびに／あるいは生理学的に認容性および／または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1～8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

【請求項 19】

プリオンおよび寄生体のようなウイルス、細菌または真菌感染以外の病原体の免疫療法のための、その立体異性および／または同位体形態ならびに／あるいは生理学的に認容性および／または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける請求項 1～8 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物の使用。

10

【請求項 20】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、S1P 受容体活性および／または発現のモジュレーションの方法。

【請求項 21】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、不適切な S1P 受容体モジュレート活性または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患ならびに／あるいは病態の治療のための方法。

20

【請求項 22】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、免疫学的障害および／または免疫仲介障害あるいは移植片／同種移植片／自家移植片を治療する方法。

【請求項 23】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、癌の予防および／または治療および／または免疫療法の方法。

30

【請求項 24】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、ウイルス、細菌または真菌感染の防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法の方法。

【請求項 25】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、プリオンおよび寄生体のようなウイルス、細菌または真菌感染以外の病原体の防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法の方法。

40

【請求項 26】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、増殖系および門脈系の病状／損傷、循環器系の病状／損傷、肝臓の病状／損傷、肺の病状／損傷、低酸素症および疼痛の防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法の方法。

【請求項 27】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要と

50

する被験体に投与することによる、免疫化／ワクチン接種の作用を促進する方法。

【請求項 28】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物あるいは立体異性体および／または同位体形態または薬学的に許容できる塩および／またはそれらの誘導体の有効量をそれを必要とする被験体に投与することによる、標的器官への薬物送達を改善する方法。

【請求項 29】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の S 1 P 受容体活性および／または発現のモジュレーター。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、S 1 P 受容体モジュレート活性を有する新規の化合物および不適切な S 1 P 受容体活性に関連する疾患を治療するためのそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

スフィンゴシン 1 - ホスフェート (S 1 P) は、多くのタイプの細胞における分子内メッセンジャーおよび細胞外シグナリング分子として機能する天然のスフィンゴ脂質である (最近のレビューについては、Cooke et al, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2007, 42, pp 245 - 263 および該文献に記載の参考文献を参照のこと)。S 1 P によって誘導される細胞効果は、血小板凝集、細胞形態学および増殖、腫瘍細胞浸潤、内皮細胞化学走性およびインビトロでの血管新生に関連する。細胞外シグナリングは、S 1 P と G タンパク質共役受容体 S 1 P 1、S 1 P 2、S 1 P 3、S 1 P 4 および S 1 P 5 との相互作用を介して生じる。S 1 P およびモジュレーターの細胞内活性については、十分に調査されている。S 1 P およびその標的は、二次リンパ器官、例えば、脾臓、リンパ節ならびに粘膜関連組織、例えば、扁桃腺およびパイエル板を介するリンパ球遊走において本質的な役割を果たす。リンパ球は、免疫応答を生じるために、末梢循環からリンパ節および粘膜関連組織に移動する。T および B リンパ球は、胸腺および二次リンパ組織内に効果的に隔離される。本質的に、S 1 P およびその受容体サブタイプ - 1 は、リンパ球が胸腺および二次リンパ器官から出るのに必要である。

20

30

【0003】

S 1 P タイプ分子モジュレーターは、複数の動物疾患モデルにおいて有効であることが示されている。主に、その受容体サブタイプ - 1 を介する S 1 P シグナリングは、T_H1 応答を停止するのに重要であり、そして癌および感染性疾患の免疫療法に推奨されている (Liu, G., et al, Nature Immunology, 2009, 10, 769 - 777; Wolf, A. M., et al, J. Immunology, 2009, 183, 3751 - 60)。インスリン受容体の S 1 P 仲介トランス活性化は、インスリン抵抗性および 2 型糖尿病を治療するのに役立つことが報告されている (Rapizzi E. et al, Cell Mol Life Sci, 2009, 66, 3207 - 18)。S 1 P 1 受容体軸は、神経幹細胞の脊髄損傷部位への遊走において役割を果たす (Kimura, A., et al, Stem Cells, 2007, 25, 115 - 24)。S 1 P およびそのモジュレーターは、造血前駆細胞の輸送を支持し、そして心筋梗塞における組織修復に役立ち (Seitz, G., et al, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2005, 1044, 84 - 89; Kimura, et al, Blood, 2004, 103, 4478 - 86)、そして再生医療において極めて強力なアプリケーションを有する。S 1 P 受容体は、内皮バリア増強および血管成熟において極めて重要な役割を果たす (McVerry, B. J., et al, Journal of Cellular Biochemistry, 2004, 1075 - 85; Allende, M. L., et al, Blood, 2003, 102, pp 3665 - 7; Paik, J., et al, Genes and Development, 2

40

50

004, 18, 2392 - 2403; Garcia, J. G. N., et al, J. Clinical Investigation, 2001, 689 - 701)。血管正常化は、細胞障害性T細胞が腫瘍の遠位部および内部にアクセスするのに役立つ(Hamzah J. et al, Nature, 2008, 453, pp410 - 414)。リンパ球放出および内皮バリア機能は、S1P1受容体を介して仲介される(Brinkmann, et al, American J. of transplantation, 2004, 4, 1019 - 25; McVerry B. J. et al, Cellular Signalling, 2005, 17, pp131 - 39)。S1Pタイプのモジュレーションにより、虚血再灌流損傷が減少する(Lein, Y. H., et al, Kidney International, 2006, 69, 1601 - 8; Tsukada, Y. T. et al, J Cardiovascular Pharmacol, 2007, 50, 660 - 9)。S1P1シグナリングは、炎症により誘導される血管漏出を防止するのに極めて重要である(Niessen, F. et al; Blood, 2009, 113, 2859 - 66; Wang L et al, Microvascula Research, 2009, 77, 39 - 45; Lee, J. F., et al, Am. J. Physiol Heart Circ Physiol, 2009, 296, H33 - H42)。それはまた、急性肺損傷のモデルにおける血管漏出も減少する(McVerry, B. J., et al, Am J of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 170, 987 - 93)。一酸化窒素およびプロスタサイクリンによって仲介されるS1P血管保護効果(Rodríguez C et al, Thromb Haemost, 2009, 101, 66 - 73)は、動脈硬化病変の発達を防止する(Nofer, J. R. et al, Circulation, 2007, 115, 501 - 8; Tolle, M., et al, European J Clin Inv, 2007, 37, 17 - 9; Keul, P., et al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, 2007, 27, 607 - 13)。S1Pは、関節硬化症および炎症性疾患の病理学に關与する内皮細胞への腫瘍壊死因子 仲介単球の接着を防止する(Bolick, D. T. et al, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol, 2005, 25, 976 - 81)。最近報告されたS1Pの標的として、エビジェネティックにおけるそれらの役割が公知であるヒストンデアシラーゼ(HDAC)のファミリーが挙げられる(Hait, N. C., et al, Science, 2009, 325, 125 - 7)。S1Pは、抗原のプロセッシングおよび提示を促進することによって、潜伏性のマイコバクテリウム(Mycobacterium)結核感染の治療に役立つことが報告されている(Santucci, M. B. et al, Biochem Biophys Res Comm, 2007, 361, 687 - 93)。さらに、S1Pおよびそのモジュレーターは、心臓保護効果を有し(Means, C. K., et al, Cardiovascular Research; 2009, 82, 193 - 200; Hofmann, U., et al, Cardiovascular Research, 2009, 83, 285 - 93; Tao, R., et al, J Cardiovasc Pharmacol, 2009, 53, 486 - 94)、そしてS1Pのシグナリング軸は、心筋梗塞の治療において重要である(Yeh, C. C., et al, Am J Physiol Heart Circ Physiol; 2009, 296, H1193 - 9)。それ故、S1P様分子モジュレーターは、広範な循環器系医療における開発の可能性が極めて高い。侵害受容のモジュレートにおけるS1P受容体サブタイプ-1の役割については、最近記載されている(Selley S M J et al, Journal of Neurochemistry, 2009, 110, pp1191 - 1202)。

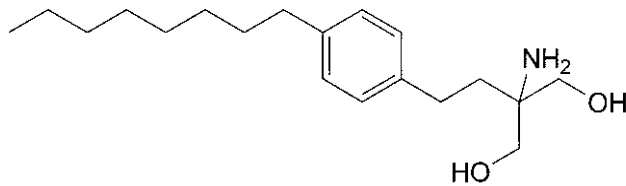
【0004】

フィンゴリモド(2 - アミノ - 2 - (2 - [4 - オクチルフェニル]エチル) - 1, 3 - プロパンジオール)(FTY - 720)は、S1Pの構造的アナログに代謝され、そしてS1P受容体に影響を及ぼすことが見出されている。FTY - 720の発見、ならびに

多くの自己免疫疾患および癌治療に関連する動物モデルおよび臨床研究におけるその効率のため、S1P受容体への研究努力が費やされてきた。

【0005】

【化1】



FTY-720

10

FTY-720は、免疫細胞のエフェクター機能を損なうことなく、可逆的に、末梢血リンパ球数を減少する（リンパ球減少症）（Pinschewer, D. et al, J. Immunology, 2000, 164, 5761-70）。FTY-720は、多発性硬化症（MS）に対する新たな新規の薬物であり（Kieseier, B. C., et al, Pharmacological Research, 2009, 60, 207-11; Brown, B. A., The Annals of Pharmacotherapy, 2007, 41, 1660-8）、そしてオリゴデンドロサイト前駆細胞において直接的な細胞保護効果およびプロセス拡張効果を有する（Coelho, R. P. et al, J. Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, 323, 626-35; Miron, V. E. et al, Ann Neurol, 2008, 63, 61-71）。それは、1型糖尿病（Yang, Z., et al, Clin Immunology, 2003, 107, 30-5）、関節炎（Matsuura, et al, Inflamm Res, 2000, 49, 404-10）およびオキサゾロン刺激大腸炎（Daniel, et al, Molecular Immunology, 2007, 44, 3305-16）のような自己免疫関連の病状に対して有効である。FTY-720のサイトゾルホスホリパーゼA2との相互作用およびエイコサノイド合成のモジュレーション（Payne S. G. et al; Blood, 2007, 109, pp1077-1085）は、抗炎症剤および抗侵害剤および安全な鎮痛剤としてのその能力を示す（Coste, O., et al, J. Cell Mol. Med., 2008, Vol 12, 995-1004）。FTY-720の抗癌活性については、インビトロでのアポトーシス活性研究ならびに多数の動物モデル研究によって良好に記録されている。肝細胞癌細胞系統において観察されるアポトーシス機構は、プロテインキナーゼC（PKC-）の活性化に関連する（Hung, J. H., et al, 2008, 68, 1204-12）。慢性骨髄白血病およびフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するFTY-720のアポトーシス活性は、そのプロテインホスフェート2A（Protein Phosphates 2A）（PP2A）の制御によることが報告された（Neviani et al, J of Clinical Investigation, 2007, 117, 24-21）。FTY-720のリン酸化形態は、抗転移薬であると推測される（Meeteren, et al, Cancer Lett., 2008, 266, 203-8）。FTY-720は、動物モデルにおける抗癌および抗転移性効果（Azuma, H., et al, Cancer Res, 2002, 1410-19; Chua, C-W., et al, Int. J Cancer, 2005, 117, 1039-48; LaMontagne, K. et al, 2006, 66, 221-31）に関連して、血管内皮細胞増殖因子によって誘導される血管透過性を阻害する（Sanchez, T., et al, J. Biological Chem., 2003, 278, 47281-90）。S1P受容

20

30

40

50

体サブタイプ - 1 との相互作用を介する FTY - 720 の抗血管新生効果については、最近記載された (Schmid, G., et al, J Cellular Biochem, 2007, 101, 259 - 70)。FTY - 720 は、好適な中枢神経系 (CNS) 遺伝子発現に役立ち、そして血液脳関門機能を改善する (Foster, C. A., et al, Brain Pathology, 2009, 19, 254 - 66)。FTY - 720 で数日間治療すると、リンパ球性脈絡髄膜炎の慢性ウイルス感染が完全に根絶される (Lanier, et al, Nature, 2008, 894 - 899)。その抗線維活性が、最近報告された (Brunati, A. M., et al, Biochem Biophys Acta, 2008, 1783, 347 - 59; Delbridge, M. S., et al, Transplantation Proceedings, 2007, 39, 2992 - 6)。FTY720 は、低密度リポタンパク質受容体欠損マウスにおけるアテローム硬化症の発達を阻害する (Nofer, J. R., et al, Circulation, 2007, 115, 501 - 8; Tolle, M. et al, European J Clinical Investigation, 2007, 37, 171 - 79)。FTY720 は、マウスモデルにおける脳虚血の治療に有効であり (Czech, B., et al, Biochem Biophys Res Comm, 2009, online)、広範な循環器系医療における S1P 受容体モジュレーターの顕著な能力を示す。FTY - 720 の誘導体は、肺障壁エンハンサー、それ故、クリティカルケア医薬の開発のための潜在的薬剤として報告された (Camp, S. M., et al, J Pharmacol Experimental Therapeutics, 2009, online)。

10

20

【0006】

S1P の古典的な模倣物のうち、アミノアルコールおよびそれらのそれぞれのモノホスフェート、アミノホスホネート、アミノ酸、アルコキシアミノアルコール、アルキルカルボキシレートは、最も有効な S1P 受容体モジュレーターであると思われる。FTY720 の水酸基のインビボでのリン酸化は、最も有効な細胞外シグナリングおよび S1P1 - 5 への結合時のアゴニスト効果に必要であると思われる一方、アポトーシス効果は、その非リン酸化形態に限定される。

【0007】

FTY - 720 に対する代替物、特に、改善された特性および / または活性を伴う代替的化合物を提供することが所望される。例えば、これには、より広範な活性、変更されたもしくは増強された特異性、改善された薬理学的特性または副作用の減少を伴う化合物が含まれ得る。

30

【0008】

本明細書を通して、用語「含んでなる」もしくは「含んでなっている」またはそれらの文法的バリエーションの使用は、説明される特徴、完全体、工程または成分の存在を指定するために講じられるべきであるが、具体的に述べられていない 1 つ以上の他の特徴、完全体、工程、成分またはそれらの群の存在あるいは追加を排除しない。

【発明の概要】

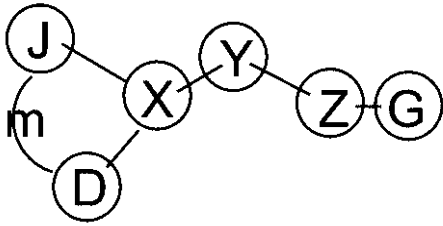
【課題を解決するための手段】

40

【0009】

本発明の 1 つの態様では、以下の式 (I) の化合物が提供される：

【化 2】

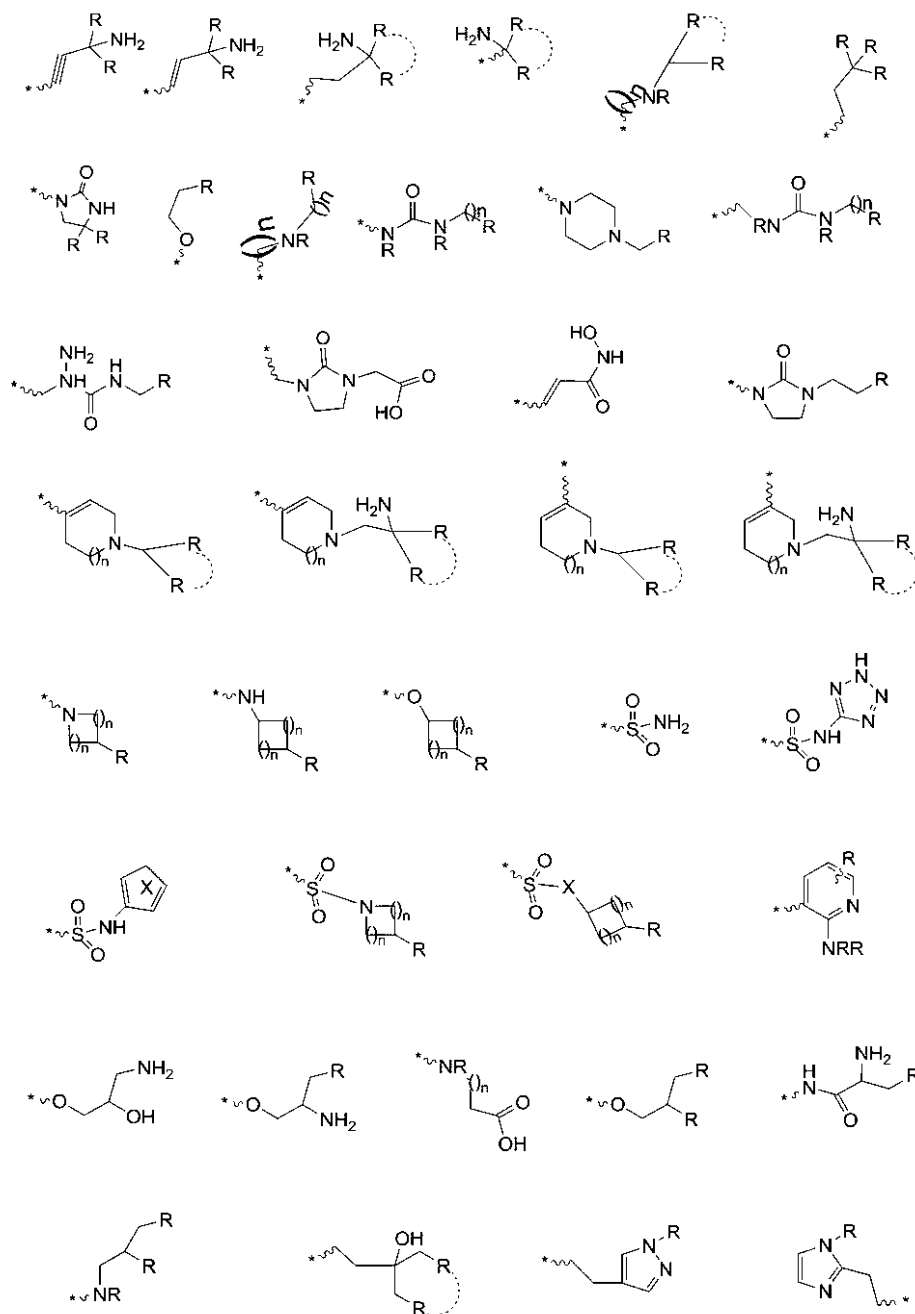


(I)

10

ここで、Gは、任意の組み合わせで1つ以上の窒素、酸素または硫黄原子を含んでなる有機置換基を表す。本発明のこの態様の一実施形態では、Gは、以下から選択される基であり：

【化 3】



10

20

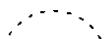
30

40

ここで、Rは、独立して、H、重水素、CN、アミノ、アルキルアミノ、 CH_2OH 、アルコキシ、 CF_3 、場合により、重水素、O、 $\text{NR}'\text{R}''$ （ここで、 R' および R'' は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリー

ル、置換アリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から選択される）、S、SO、 SO_2 、ハロゲンのうちの1個以上を含有するアルキル鎖、炭素-炭素二重結合、炭素-炭素三重結合、炭素-ヘテロ原子二重結合または炭素-ヘテロ原子三重結合、炭素環、ヘテロ環、アミド、スルホンアミド、ヒドロキシル、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、環式ホスフェート、環式ホスホネートおよび/または塩、テトラゾールから選択され、そしてnは0~4であるが、但し、アミノ基が基GのRと同じ炭素原子上に存在する場合、Rはヒドロキシルではなく、

【化 4】

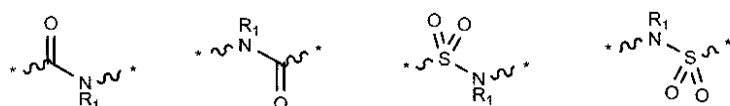


は、任意選択的な架橋基を表し；
 アスタリスクは、式（I）内の付着を示す。

【0010】

式（I）の化合物では、Zは、少なくとも1つの芳香族中心を含んでなる有機部分を表す。XおよびYは、個別に、もしくは組み合わせで、アルキル、アルキル・アミノ、アル
 コキシ、O、N、S、SO、SO₂、ハロゲンのうちの1個以上を含有するアルキル鎖、
 炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、炭素 - ヘテロ原子二重結合、炭素環、ヘテロ
 環または以下から選択される基であり：

【化 5】



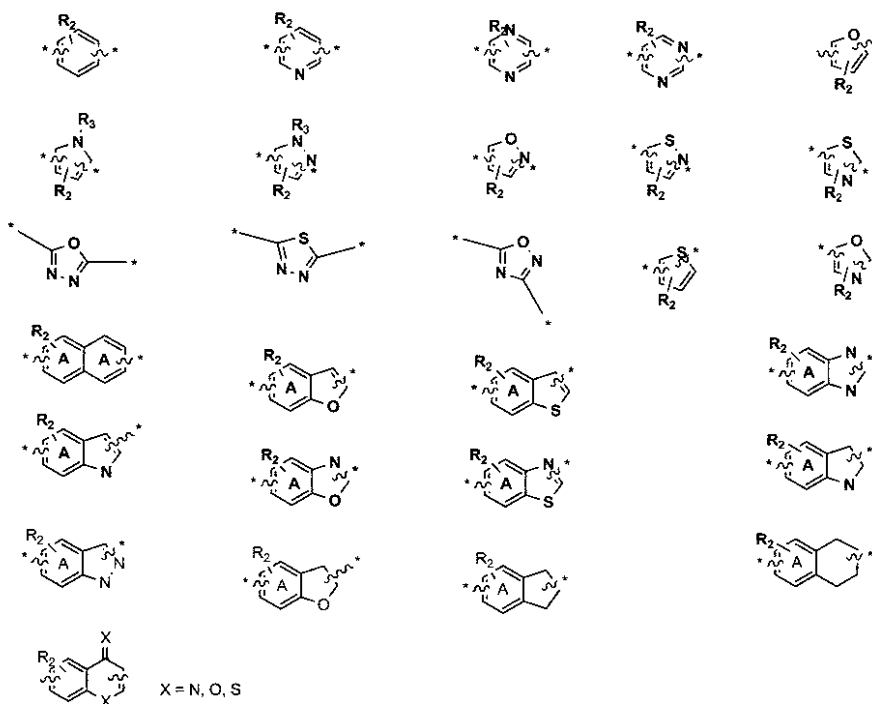
20

ここで、R₁は、Hまたはアルキルから選択され、アスタリスクは、式（I）内の付着を示す。

【0011】

本発明のこの態様の代替的なさらなる好適な実施形態では、X、YおよびZは、個別に、もしくは任意の組み合わせで、以下から選択される

【化 6】



30

40

ここで、アスタリスクは、式（I）内の付着を示し、R₂は、ハロゲン、H、重水素、C
 N、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、CF₃、場合により、重水素、OH、NR'
 R'（ここで、R'およびR'は、独立して、アルキル、置換アルキル、シクロアル

50

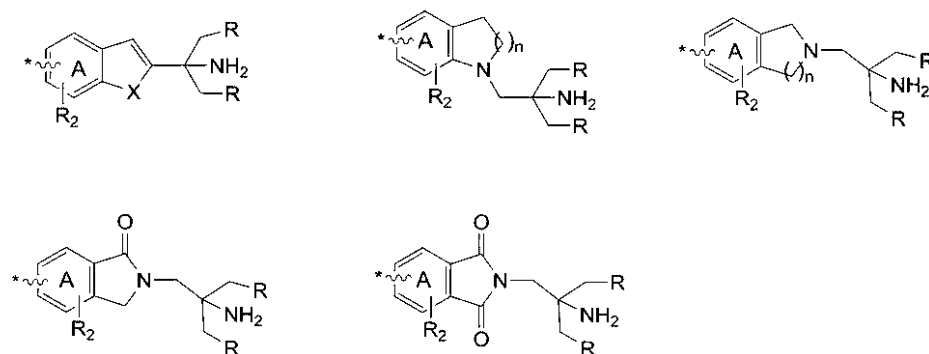
キル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロ環および置換ヘテロ環から選択される)、O、N、S、SO、SO₂、ハロゲンのうちの1個以上を含有するアルキル鎖(20個までの炭素原子)、炭素-炭素二重結合、炭素-炭素三重結合、炭素-ヘテロ原子二重結合または炭素-ヘテロ原子三重結合、炭素環、ヘテロ環、アミド、スルホンアミドから選択され、そしてAは、C、N、O、S、CO、C=NR、SOもしくはSO₂からなる群から独立して選択される1個以上の環原子または基を表し、R₃は、連結基またはアルキル、アリール、ヘテロ環もしくは場合により置換されるアルキル鎖であり得る。

【0012】

本発明のこの態様のさらなる代替実施形態では、ZおよびGは、組み合わせで、以下の基から選択される：

10

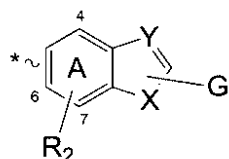
【化7】



20

ここで、Rは、基Gについて定義されるとおりであり、ここで、Aは、上記のとおりに定義され、そしてXは、ヘテロ原子またはO、N、S、SO、SO₂、COもしくはC=NRのような種を含有するヘテロ原子からなる群から独立して選択され、そしてR₂は、上記のとおりに定義され、アスタリスクは、式(I)内の付着を示し、

【化8】



30

ここで、Aは、上記のとおりに定義され、そしてXおよびYは、ヘテロ原子またはO、N、S、SO、SO₂、COもしくはC=NRのような種を含有するヘテロ原子からなる群から独立して選択され、そしてR₂は、上記のとおりに定義され、アスタリスクは、式(I)内の付着を示す。

【0013】

40

式(I)の化合物では、基J、mおよびDは、個別に、もしくは任意の組み合わせで、水素、重水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、オキソ(=O)、イミノ(=NR)、シアノ、アリール、様々に置換されたアリール、様々に置換されたヘテロ環、様々に置換された炭素環、場合により、炭素-炭素多重結合、炭素-ヘテロ多重結合を含有する1~15個の炭素原子のアルキル鎖から選択され、ここで、1個以上の炭素原子を、独立して、酸素、硫黄、SO、SO₂、NR(ここで、Rは置換基である)、炭素環ならびにヘテロ環で置き換えることができる。

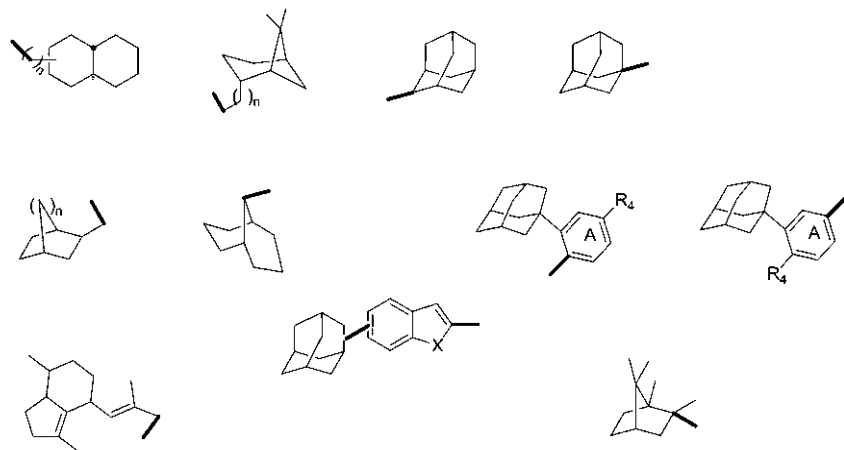
【0014】

一実施形態では、基Dは、存在する場合、H、重水素、アルキル、アリール、ヘテロ環またはシクロアルキルから選択される。さらなる実施形態では、基mは、存在する場合、

50

非置換もしくは置換アリール、炭素環またはヘテロ環から選択される。なおさらなる実施形態では、基 J は、存在する場合、H、アルキルまたは以下の基のいずれか 1 つから選択される：

【化 9】



10

ここで、n は 0 ~ 10 であり、A は、上記で定義されるとおりであり、R₄ は、ハロゲン、CN、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、CF₃、O、N、S、SO、SO₂ のうちの 1 個以上を含有するアルキル鎖、炭素 - 炭素二重結合、炭素 - 炭素三重結合、炭素 - ヘテロ原子二重結合または炭素 - ヘテロ原子三重結合である。

20

【0015】

本発明のさらなる態様では、標的細胞に対する S 1 P 受容体モジュレート活性および / または発現を有する化合物が提供される。

【0016】

本発明のなおさらなる態様は、薬学的に許容できるキャリアおよび / または賦形剤を伴うその立体異性および / または同位体形態あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける本明細書に記載の少なくとも 1 つの化合物を含んでなる製剤を提供する。

30

【0017】

さらなる態様では、本発明は、S 1 P 受容体活性および / または標的細胞に対する発現のモジュレーションのための製薬の生成のための、その立体異性および / または同位体形態ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれか 1 つにおける本発明の化合物の使用を提供する。

【0018】

さらなる態様では、本発明は、S 1 P 受容体（細胞外および / または細胞内バインダー）活性および / または発現のモジュレーションのための製薬の生成のための、その立体異性および / または同位体形態ならびに任意の割合のそれらの混合物ならびに / あるいは生理学的に認容性および / または治療有効な塩のいずれか 1 つにおける本発明の化合物の使用を提供する。

40

【0019】

S 1 P 受容体は、既知の受容体亜型 1、2、3、4、5 を含む細胞表面受容体であり、そして S 1 P 受容体として本明細書において認識される。これらの細胞外 S 1 P 受容体は、細胞内のゴルジ体上などに存在してもよい。S 1 P が相互作用し、そして S 1 P 受容体として認識される他の細胞内受容体、標的、タンパク質、酵素も存在する。本発明の化合物は、S 1 P のリン酸化を担い、そして S 1 P 受容体として認識される SK 1 および SK 2 のようなスフィンゴシンキナーゼの基質として機能し得る。ヒストンデアシラーゼ（HDAC）は、S 1 P の既知の核内受容体であり、それ故、S 1 P 受容体として認識される。広範な用語では、本発明は、任意の受容体バインダー、アゴニストもしくはアンタゴニ

50

スト、またはS 1 Pの直接的およびまたは間接的効果を担い、そしてS 1 P受容体としてそれらを認識するS 1 P 1、S 1 P 2、S 1 P 3、S 1 P 4およびS 1 P 5を含むS 1 P受容体ファミリーのインバースアゴニストを含む。

【0020】

さらに、本発明は、その立体異性体および/または同位体形態あるいは生理学的に認容性および/または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる製薬の使用に関する。

【0021】

さらに、本発明は、不適切なS 1 P受容体モジュレート活性および/または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患ならびに/あるいは病態、例えば、自己免疫疾患の治療のための、その立体異性および/または同位体形態あるいは生理学的に認容性および/または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる製薬の使用に関する。

10

【0022】

本発明のさらなる態様は、不適切なS 1 P受容体モジュレート活性および/または発現によって生じるもしくはそれに関連する疾患ならびに/あるいは病態、例えば、自己免疫疾患の治療のための医薬品の製造のための、その立体異性および/または同位体形態あるいは生理学的に認容性および/または治療有効な塩あるいは任意の割合のそれらの混合物のいずれかにおける本発明の少なくとも1つの化合物を含んでなる製薬の使用に関する。

20

【0023】

本発明のなおさらなる態様では、本発明の化合物は、ウイルス、細菌、真菌、寄生体、プリオンおよび/または他の任意の病原体によって生じる任意の感染を含む感染性疾患の防止および/または予防および/または治療および/または免疫療法に使用することができる。

30

【0024】

ヒト免疫不全ウイルス、肝炎(HAV、HBV、HCV)、H1N1型インフルエンザ、水痘、サイトメガロウイルス感染、デング熱、エボラ出血熱、手足口病、単純ヘルペス、带状疱疹、HPV、インフルエンザ(Flu)、ラッサ熱、麻疹、マールブルグ出血熱、伝染性単核症、耳下腺炎、ノロウイルス、ポリオ、進行性多病巣性白質脳症(progressive multifocal Leu-encephalopathy)、狂犬病、風疹、SARS、天然痘(痘瘡)、ウイルス性脳炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス性髄膜炎、ウイルス性肺炎、西ナイル疾患および黄熱病を含むが、これらに限定されないウイルス感染。

30

【0025】

放線菌症、アナプラズマ病、炭疽、細菌性髄膜炎、ボツリヌス中毒、ブルセラ症、バークホルデリア感染、カンピロバクター症、蜂窩織炎、クラミジア類感染、コレラ、クロストリジウム感染、コクシジオイデス症、ジフテリア、エールリヒア症、蓄膿症、淋病、膿痂疹、類鼻疽、レジオネラ症(impetigomelioidosis legionellosis)、らい病(ハンセン病)、レプトスピラ症、リステリア症、ライム病、細菌性心内膜炎、眼内炎、偽膜性大腸炎、丹毒、大腸菌(E.coli)感染、壊死性筋膜炎、フルニエ壊疽、フルンケル症、紡錘菌感染、グラム陰性細菌感染、グラム陽性細菌感染、鼠径肉芽腫、化膿性汗腺炎、ヒストプラズマ症、麦粒腫、膿痂疹、クレブシエラ感染、ルートヴィヒアングナ、性病性リンパ肉芽腫、マズラミコーシス、マイコバクテリウム感染、MSA感染、マイコプラズマ感染、ノカルジア感染、爪真菌症、骨髄炎、爪囲炎、骨盤炎症性疾患、ペスト、肺炎球菌感染(plague pneumococcal infection)、シュードモナス感染、オウム病、産褥感染、呼吸器感染、咽後膿瘍、リウマチ熱、鼻硬腫、リケッチア感染、ロッキーマウンテン病、サルモネラ感染、猩紅熱、ツツガムシ病、副鼻腔炎、細菌性赤痢、紅斑熱、細菌性皮膚疾患、ブドウ球菌感染、連鎖球菌感染、梅毒、破傷風、トラコーマ、ダニ媒介疾患、発疹チフス、結核、野兔病、腸チフス、尿路感染、ウィップル病、百日咳、ピブリオ感染、エルシニア感染、人畜共

40

50

通伝染病、および接合真菌症を含むが、これらに限定されない細菌感染。

【0026】

アスペルギルス症、プラストミセス症、カンジタ症、コクシジオイデス真菌症、クリプトコッカス症、足白癬およびヒストプラズマ症を含むが、これらに限定されない真菌感染。

【0027】

伝達性海綿状脳症、ウシ海綿状脳症、クロイツフェルト-ヤコブ病、クールー病 (Kururū)、致死性家族性不眠症およびアルパーズ症候群を含むが、これらに限定されないプリオン感染。

【0028】

本発明のさらなる態様では、本発明の化合物は、癌ならびに免疫関連および炎症性疾患を含む免疫仲介疾患；自己免疫疾患；アレルギー症状；疼痛；中枢神経系疾患；神経変性疾患、循環器系疾患；血液学的病状の防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法のために使用することができる。例えば、多発性硬化症、アルツハイマー病、認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、シリアック病、炎症性腸疾患、クローン病、大腸炎、エリテマトーデス、ループス腎炎、骨関節炎、乾癬、掻痒、関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、シェーグレン症候群、ぶどう膜炎、喘息、枯草熱、睡眠障害、黄斑変性、緑内障、1型および2型糖尿病、重症筋無力症、非系球体性ネフローゼ、自己免疫性肝炎、ベーチェット病、糸球体腎炎、慢性血小板減少性紫斑病 (chronic thrombocytopenia purpura)、溶血性貧血、ウェゲナー肉芽腫症および線維症、神経系 (痙縮)、脊髄損傷、脊髄小脳性運動失調、遅延性ジスキネジア、認知障害。

【0029】

本発明の化合物は、ダウン症候群、統合失調症、双極性障害、薬物依存、ウェルニッケ-コルサコフ症候群、摂食障害、感染から生じる鬱、肝性脳症、肺疾患、例えば、穀物取扱人病、ヘルマンズキー-パドラック症候群、ならびに成人呼吸促進症候群 (ARDS)、肥満、消化器疾患、不安、痛覚過敏、片頭痛、てんかんおよび神経筋障害のあるいはそれらにおける防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法に使用することができる。

【0030】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、低酸素症、アテローム硬化症、炎症のような糖尿病性血管疾患、高血管新生関連障害、例えば、癌および新生物、心不全、心筋梗塞、心筋炎、虚血、低血圧、高血圧症、再灌流障害、狭心症、冠動脈疾患、脳卒中、血栓症、動脈/静脈遮断または閉塞、糖尿病網膜症、敗血症および腎不全、再灌流または損傷を含むが、これらに限定されない血管系および／または循環器系疾患の予防および／または治療に使用することができる。

【0031】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、肝硬変、ウイルス肝臓感染、自己免疫性肝炎、肝不全、門脈圧亢進、ヘモクロマトーシス、ウィルソン病、ゴーシェ病、ヘパトーム、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、サルコイドーシスおよびツェルベルガー症候群を含むが、これらに限定されない肝疾患の防止および／または予防および／または治療および／または免疫療法に使用することができる。

【0032】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、急性B細胞白血病、リンパ腫、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病、急性顆粒球性白血病、急性骨髄性白血病、肺癌、副腎癌、星細胞腫、神経膠腫、脳癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、腸癌、大腸癌、乳癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、食道癌、黒色腫、胆嚢癌、カポジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、肝臓癌、中皮腫、前立腺癌、肉腫、皮膚癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、甲状腺癌、および膵臓癌を含むが、これらに限定されない固形および／または血液癌ならびに腫瘍転移の予防および／または治療および／または免疫療法に

10

20

30

40

50

使用することができる。

【0033】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、体因性（器官性）または心因性のいずれかであり得る慢性疼痛を含む疼痛の予防および／または治療および／または免疫療法に使用することができる。体因性の疼痛は、侵害受容性、炎症性およびまたは神経因性起源であり得る。侵害受容性疼痛、末梢神経障害、中枢神経障害、神経痛、片頭痛、精神病、炎症およびまたは神経障害に関連する疼痛。

【0034】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、臓器移植および／または同種移植片および／または自家移植片、例えば、腎臓、肝臓、肺、心臓、皮膚、幹細胞もしくは骨髄移植に、ならびに移植片対宿主病の治療において使用することができる。

10

【0035】

もう1つの実施形態では、開示した分子は、バイオテロリズム因子によって生じる病状の予防および／または治療および／または免疫療法に使用することができる。

【0036】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、ワクチンおよび／または免疫因子の作用を促進および／または増強するための、ならびに／あるいは免疫化のため；例えば、細胞障害性細胞、ヘルパーT細胞および樹状細胞の免疫応答を促進する抗原、腫瘍細胞溶解物、B細胞ワクチン、T細胞ワクチン、樹状細胞ワクチン、ならびに免疫関連疾患および他の予防可能な疾患、例えば、水痘、コレラ、ジフテリア、百日咳、髄膜炎菌性疾患、肝炎、

20

【0037】

もう1つの実施形態では、本発明の化合物は、前駆細胞／幹細胞を、好ましくは、損傷、虚血、脳卒中などの部位に動員することができる。化合物は、宿主／患者が、任意の器官損傷を修復する、筋肉、神経、血管などのような器官を増殖させる、および免疫細胞数を増加するのに役立ち得る細胞保護剤、心臓保護剤、神経保護剤ならびに再生剤として、使用することができる。

【0038】

本明細書において使用する「治療」は、治療しようとする病態、疾患または障害の改善をもたらす軽減、減少、モジュレートおよび／または排除のような任意の効果を含む。

30

【0039】

治療における適切な濃度レベルは、0.01 nM ~ 1 Molarである。

【0040】

本発明の化合物および組成物は、当該技術分野において公知の安定化剤、キャリアおよび／またはカプセル化処方物を含む多様な薬学的賦形剤との組み合わせで、投与してもよい。

【0041】

自己免疫および炎症性疾患の治療の場合、本発明の化合物は、単独で、または任意の適切なアジュバントとの組み合わせで使用することができ、アジュバントの非制限的例として、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、アザチオプリン、シクロホスファミドデキサメタゾン、フルニソリド、プレドニゾロン、プレドニゾン、アムシノミド、デソニド、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロンおよびアルクロメタゾンのような既知の免疫抑制薬が挙げられる。

40

【0042】

感染およびまたは癌の治療の場合、本発明の化合物は、単独で、または任意の適切なアジュバントとの組み合わせで使用することができ、アジュバントの非制限的例として、他の抗癌剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、および／または任意の抗病原体剤、遅延型過敏応答を生じ得る化合物が挙げられる。

【0043】

50

ワクチン接種およびまたは免疫化中、本発明の分子または化合物は、T細胞、B細胞、樹状細胞、抗原、タンパク質、タンパク質コンジュゲートおよびまたはそのような免疫化目的のために使用し得るようなものと共に使用してもよい。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、治療後のリンパ球数を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0045】

発明の詳細な説明

用語「化合物」、「薬剤」、「活性な薬剤」、「化学的薬剤」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性物」、「分子」および「薬物」は、本明細書において交換可能に使用され、所望される薬理学的および/または生理学的効果を誘導する化学的化合物を指す。用語はまた、本明細書において具体的に述べるそれらの活性な薬剤/化合物および塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性な代謝物、アナログなどを含むがそれらに限定されない本発明の化合物の薬学的に許容できるおよび薬理学的に有効な成分を包含する。用語「化合物」、「薬剤」、「活性な薬剤」、「化学的薬剤」、「薬理学的に活性な薬剤」、「医薬品」、「活性物」および「薬物」を使用する場合、これは、活性な薬剤自体ならびに薬学的に許容できるおよび/または薬理学的に活性な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、代謝物、アナログなどを含むことが理解されるべきである。

【0046】

本明細書において使用される薬剤/化合物および本発明の化合物の用語「有効量」および「治療有効量」は、所望される治療または生理学的効果または結果を提供するのに十分な化合物の量を意味する。実施者は、どれが適切な「有効量」であるかを決定するのに、潜在的な危険性に対して潜在的な有益性を均衡させる。要求される正確な量は、被験体の種、年齢および全身状態、投与形態などに依存して、被験体によって変動する。

【0047】

「薬学的に許容できる」キャリア、賦形剤または希釈剤は、生物学的に活性ではない、またはそうでなければ所望されない材料、即ち、あらゆるおよび/または実質的な有害反応を引き起こさずに選択された活性な薬剤と共に被験体に投与され得る材料からなる薬学的ビヒクルを含み得る。キャリアは、賦形剤、および希釈剤、界面活性剤、着色剤、湿潤または乳化剤、pH緩衝化剤、保存剤などのような他の添加物を含んでもよい。

【0048】

本発明の組成物および併用療法は、安定化剤、キャリアまたはカプセル化処方物を含む多様な薬学的賦形剤との組み合わせで、投与してもよい。有効な組み合わせは、薬剤単独より良好な治療および/または予防および/または免疫療法を支援する好適な相乗効果を提供する組み合わせである。

【0049】

本明細書において使用する用語「場合により置換される」は、次から選択される1つもしくは複数の基によって置き換えられ得る1個以上水素原子を意味する：-D、-F、-Cl、-Br、-I、-CF₃、-OH、-OR⁷、-NH₂、-NHR⁷、-NR⁷R⁸、-CN、-NO₂、-SH、-SR⁷、-SOR⁷、-SO₂R⁷、=O、=S、=NOH、=NOR⁷、-NHOH、-NHOR⁷、-CHO、ここで、R⁷およびR⁸は、独立して(C₁-C₁₈)アルキル、典型的に(C₁-C₁₂)アルキル；(C₃-C₁₈)シクロアルキル、典型的に(C₃-C₁₂)シクロアルキル；(C₃-C₁₈)シクロアルキル(C₁-C₁₈)アルキル、典型的に(C₃-C₁₂)シクロアルキル(C₁-C₆)アルキル；(C₆-C₂₄)アリール、典型的に(C₆-C₁₆)アリール；(C₇-C₂₅)アラルキル、典型的に(C₇-C₁₆)アラルキル；(C₂-C₁₈)アルケニル、典型的に(C₂-C₁₂)アルケニル；(C₈-C₂₆)アラルケニル、典型的に(C₈-C₁₆)アラルケニル；(C₂-C₁₈)アルキニル、典型的に(C₂-C₁₂)アルキニル；(C₈-C₂₆)アラルキニル、典型的に(C₈-C₁₆)アラ

10

20

30

40

50

ルキニル；またはヘテロ環。

【 0 0 5 0 】

本明細書において使用する用語「アルキル」は、その意味内に直鎖および分岐鎖アルキル基を含む。そのような基の例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、アミル、イソアミル、sec-アミル、1, 2-ジメチルプロピル、1, 1-ジメチル-プロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1, 1, 2-トリメチルプロピル、ヘブチル、5-メチルヘキシル、1-メチルヘキシル、2, 2-ジメチルペンチル、3, 3-ジメチルペンチル、4, 4-ジメチルペンチル、1, 2-ジメチルペンチル、1, 3-ジメチルペンチル、1, 4-ジメチル-ペンチル、1, 2, 3-トリメチルブチル、1, 1, 2-トリメチルブチル、1, 1, 3-トリメチルブチル、オクチル、6-メチルヘブチル、1-メチルヘブチル、1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル、ノニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-もしくは7-メチル-オクチル、1-, 2-, 3-, 4-もしくは5-エチルヘブチル、1-, 2-もしくは3-プロピルヘキシル、デシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-メチルノニル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-もしくは6-エチルオクチル、1-, 2-, 3-もしくは4-プロピルヘブチル、ウンデシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-もしくは9-メチルデシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5, 6-もしくは7-エチルノニル、1-, 2-, 3-, 4-もしくは5-プロピルオクチル、1-, 2-もしくは3-ブチルヘブチル、1-ペンチルヘキシル、ドデシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-もしくは10-メチルウンデシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-もしくは8-エチルデシル、1-, 2-, 3-, 4-, 5-もしくは6-プロピルノニル、1-, 2-, 3-もしくは4-ブチルオクチル、1-もしくは2-ペンチルヘブチルなどがある。

10

20

【 0 0 5 1 】

本明細書において使用する用語「シクロアルキル」は、一環式もしくは多環式アルキル基、またはアルキル置換環式アルキル基を指す。そのような基の例として、シクロプロピル、メチルシクロプロピル、シクロブチル、メチルシクロブチル、シクロペンチル、メチルシクロペンチル、エチルシクロペンチル、シクロヘキシル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロヘキシル、シクロヘブチル、シクロオクチル、シクロオノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、デカヒドロナブチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、ビスシクロ[3.3.2]デシル、ビスシクロ[4.4.3]ドデシル、ビスシクロ[4.4.0]オクチルなどが挙げられる。

30

【 0 0 5 2 】

本明細書において使用する用語「シクロアルキルアルキル」は、上記で定義したシクロアルキル基で置換されたアルキル基を指す。

【 0 0 5 3 】

本明細書において使用する用語「アルケニル」は、その意味内において、先に定義したような、エチレン系一価、二価もしくは多価不飽和アルキルまたはシクロアルキル基を含む。そのようなアルケニル基の例には、ビニル、アリル、1-メチルビニル、ブテニル、イソ-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、シクロペンテニル、1-メチル-シクロペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、シクロヘキセニル、1-ヘブチニル、3-ヘブチニル、1-オクテニル、シクロオクテニル、1-ノネニル、2-ノネニル、3-ノネニル、1-デセニル、3-デセニル、1, 3-ブタジエニル、1, 4-ペンタジエニル、1, 3-シクロペンタジエニル、1, 3-ヘキサジエニル(head i en y l)、1, 4-ヘキサジエニル、1, 3-シクロヘキサジエニル、1, 4-シクロヘキサジエニル、1, 3-シクロヘブタジエニル、1, 3, 5-シクロヘブタトリエニルおよび1, 3, 5, 7-シクロオクタテトラエニルがある。

40

50

【 0 0 5 4 】

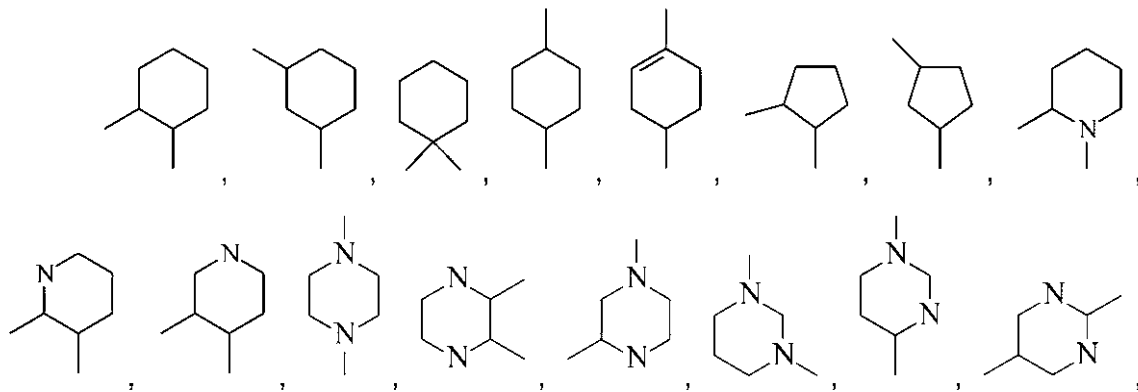
本明細書において使用する用語「アルキニル」は、その意味内において、先に定義したような、アセチレン系不飽和アルキル基を含む。そのようなアルキニル基の例には、エチニル、プロピニル、*n*-ブチニル、*n*-ペンチニル、3-メチル-1-ブチニル、*n*-ヘキシニル、メチル-ペンチニル、(C7-C12)アルキニルおよび(C7-C12)シクロアルキニルがある。

【 0 0 5 5 】

本明細書において使用する用語「アルキリデン」は、場合により、不飽和二価アルキルラジカルを指す。そのようなラジカルの例には、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH=CH-、-CH₂CH₂CH₂-、-C(=CH₂)CH₂-、-CH₂CH=CH-、-(CH₂)₄-、-CH₂CH₂CH=CH-、-CH₂CH=CHCH₂-、および-(CH₂)_r-があり、ここで、*r*は5~8である。用語はまた、ラジカルの結合の1つ以上が関係の部分形成(f r o m)する様なラジカルを指す。そのようなラジカル

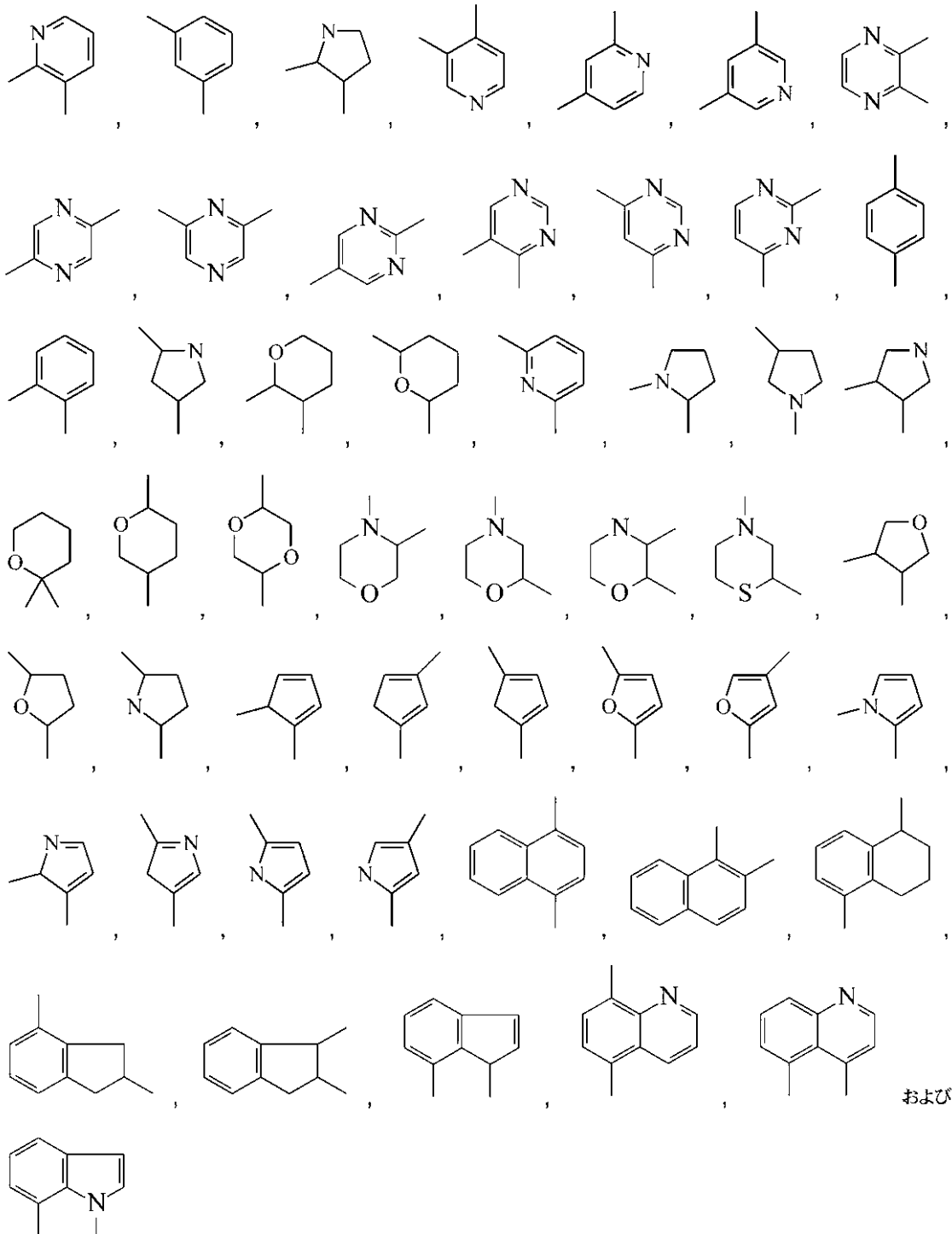
10

20



【 化 1 0 】

【化 1 1】



10

20

30

および

40

ならびに類似の基であって、ここで、任意の N または O 原子が S または S e によって置き換えられる。

【0056】

本明細書において使用する用語「アリール」は、芳香族炭化水素または芳香族ヘテロ環系の単一、多核、共役および縮合残基を指す。そのような基の例には、フェニル、ビフェニル、ターフェニル、クォーターフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチニル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンゾアントラセニル、ジベンゾアントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、プレニル、インデニル、アズレニル、クリセニル、ピリジル、4 - フェニルピリジル、3 - フェニルピリジル、チエニル、フリル、ピリル、イ

50

ンドリル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、プリニル、キナゾリニル、フェナジニル、アクリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリルなどがある。すべての場合において、縮合または共役二環系の任意の利用可能な位置を、式 (I) の分子の残りの部分への付着に使用することができる。

【0057】

本明細書において使用する用語「アラルキル」は、先に定義したような1つ以上アリアル基で置換されたアルキル基を指す。そのような基の例には、ベンジル、2-フェニルエチルおよび1-フェニルエチルがある。

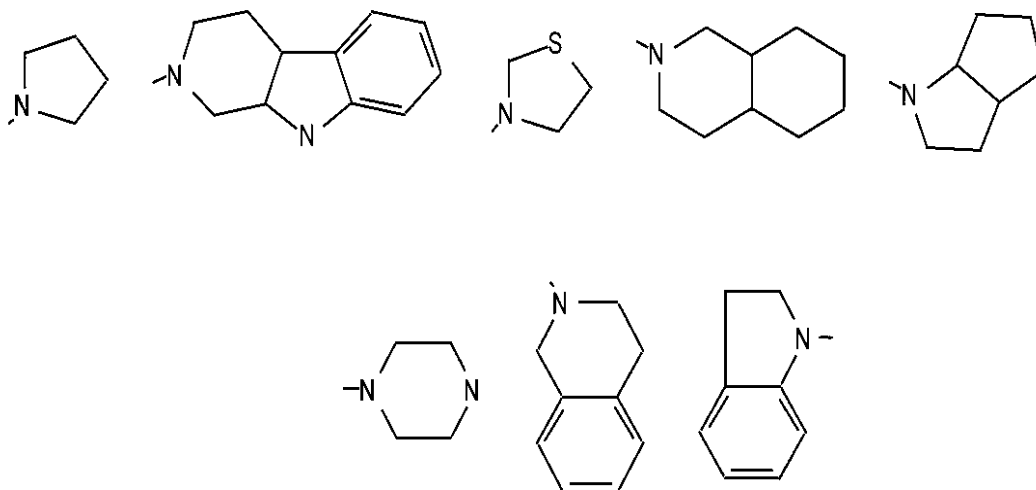
【0058】

本明細書において使用する用語「アラルケニル」および「アラルキニル」は、先に定義したような1つ以上アリアル基でそれぞれ置換されたアルケニルおよびアルキニル基を指す。そのような基の例には、スチリル、フェニルアセチルエニルおよび2-フェニル-2-ブテニルがある。

【0059】

本明細書において使用する用語「飽和もしくは不飽和環式、二環式または縮合環系」は、16個までの炭素原子の環系を指し、そのうち3個までが、O、SまたはNによって置き換えられ得、この環系は、R、-NH₂、-NHR、-NR₂、-CHO、-C(O)R、-CN、halo、-CF₃、-SR、-S(O)R、-S(O)₂R、-CONH₂、-CONHR、-CONR₂、-NHOH、-NHOL、-NO₂、=O、=Sまたは-NHNH₂のうちの1つ以上で置換され得；ここで、各Rは、独立して、先に定義したとおりである。そのような環系の例には、上記で例示した環式アルキリデン基がある。

【化12】



【0060】

本明細書において使用する用語「ヘテロ環」は、3および4員環では1個のヘテロ原子；5員環では1または2個のヘテロ原子；6および7員環では1～3個のヘテロ原子；8および9員環では1～4個のヘテロ原子；10および11員環では1～5個のヘテロ原子；12および13員環では1～6個のヘテロ原子；14および15員環では1～7個のヘテロ原子；ならびに16員環では1～8個のヘテロ原子を含有する任意の3～16員の単環、二環、または多環を指し；ヘテロ原子は、独立して、酸素、窒素および硫黄から選択される。用語「ヘテロ環式」は、ヘテロ環がベンゼン環に縮合される任意の基を含む。ヘテロ環の例には、ピリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ペリジニル、ピリジニル、フリル、チオフエニル、テトラヒドロフリル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、プレニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾ

リル、イソキサゾリジニル、イミダゾリジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、フルフリル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、テトラゾリル、トリアゾリル、ジアジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ピロリジニル、キヌクリジニル、アザノルボルニル、イソキヌクリジニルなどがある。窒素含有ヘテロ環は、窒素の位置において酸素原子で置換され得る。硫黄含有ヘテロ環は、硫黄の位置において1個もしくは2個の酸素原子で置換され得る。

【0061】

不安定なヘテロ環を生じる配置は、「ヘテロ環」あるいは「飽和もしくは非飽和環式、二環式または縮合環系」の定義の範囲に含まれない。

10

【0062】

本明細書において使用する用語「アルキルヘテロ環式」は、上記で定義したアルキル基で置換される上記で定義したヘテロ環基を指す。

【0063】

本明細書において使用する用語「ヘテロ環 - オキシ - アルキル」は、式ヘテロ環 - O - アルキルの基を指し、ここで、ヘテロ環およびアルキルは、上記で定義したとおりである。

【0064】

本明細書において使用する用語「アルコキシ」は、式アルキル - O - の基を指し、ここで、アルキル基は、上記で定義したとおりである。

20

【0065】

本明細書において使用する用語「アリールオキシ」は、式アリール - O - の基を指し、ここで、アリール基は、上記で定義したとおりである。

【0066】

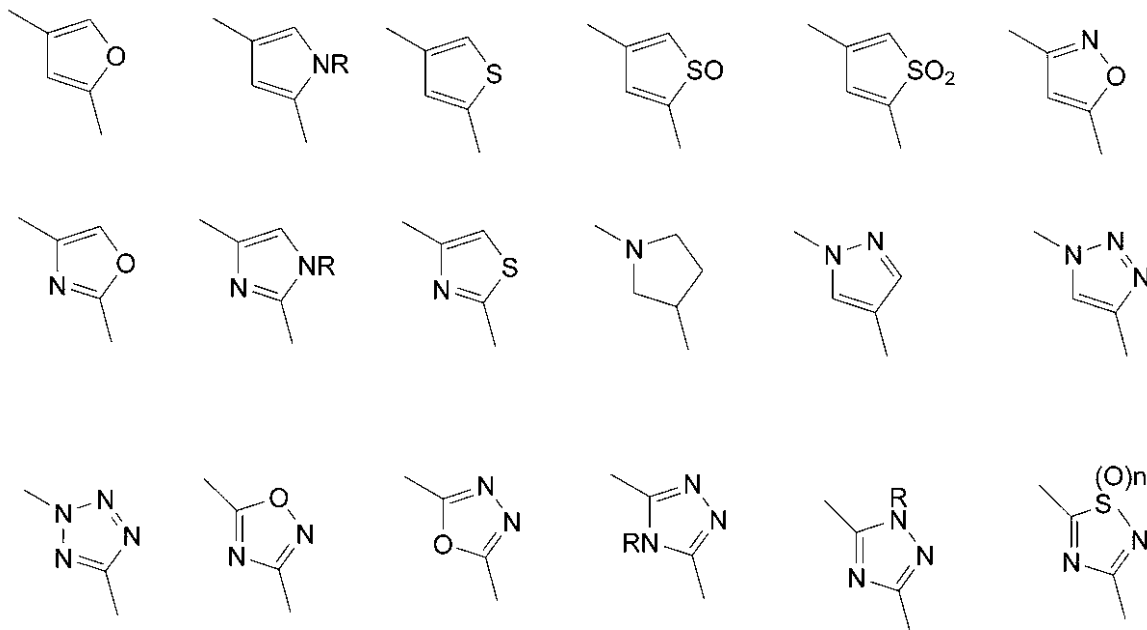
本明細書において使用する用語「アルカノイルオキシ」は、式アルキル - C(O)O - の基を指し、ここで、アルキル基は、上記で定義したとおりである。

【0067】

本明細書において使用する用語である基(a)は、5員飽和もしくは不飽和環式またはヘテロ環系を指す。そのような環系の例には、以下のものがある：

30

【化13】



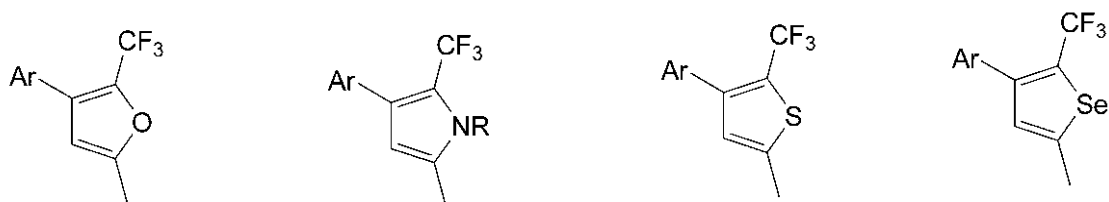
40

【0068】

本明細書において使用する用語である基(b)は、5員不飽和環式またはヘテロ環系を指す。そのような環系の例には、以下のものがある：

50

【化 1 4】



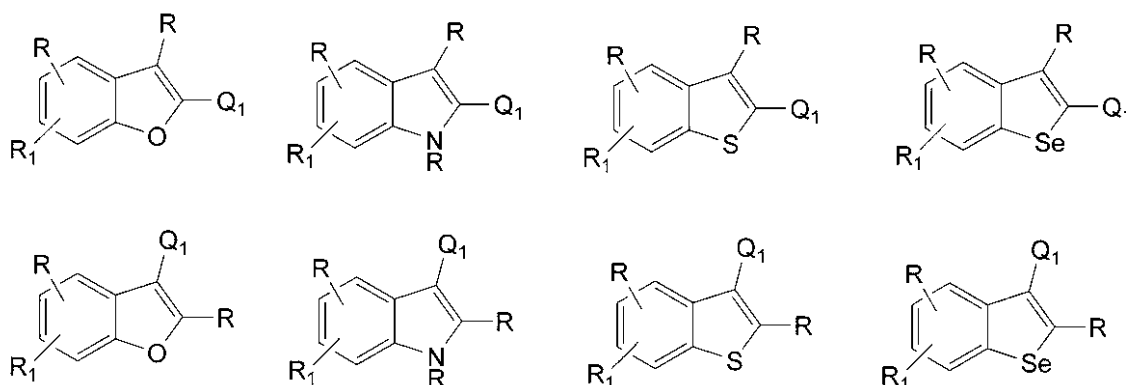
ここで、各 Ar および R は、独立して、先に定義したとおりであり、そして S および Se は、酸化型、それぞれ、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ ならびに $\text{Se}(\text{O})$ および $\text{Se}(\text{O})_2$ であり得る。

10

【0069】

本明細書において使用する用語である基 (c) は、5 - 6 二環式環系を指す。そのような環系の例には、以下のものがある：

【化 1 5】



20

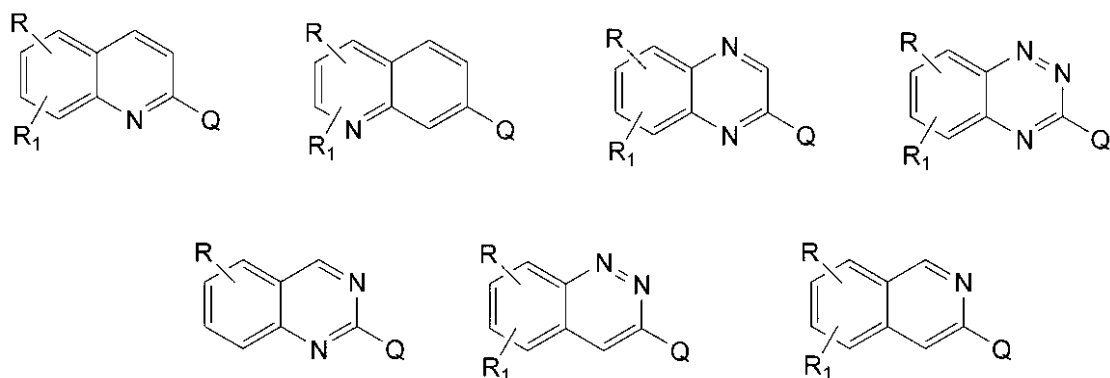
ここで、各 R、 R_1 および Q_1 は、独立して、先に定義したとおりであり、そして S および Se は酸化型、例えば、それぞれ、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})_2$ ならびに $\text{Se}(\text{O})$ および $\text{Se}(\text{O})_2$ であり得る。

30

【0070】

本明細書において使用する用語である基 (d) は、6 - 6 ヘテロ二環式環系を指す。そのような環系の例には、以下のものがある：

【化 1 6】



40

ここで、各 R、 R_1 および Q は、独立して、先に定義したとおりである。

【0071】

例示された化合物の調製は、以後に例示するような一般的に既知の方法によって、行う

50

ことができる。本発明の化合物の合成において使用される出発物質および中間体は、一般的に、市販されているか、または従来の有機化学方法によって、調整することができる。本発明の化合物およびその中間体の合成に適切な方法については、例えば、Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1985); D. C. Liotta and M. Volmer, eds, Organic Syntheses Reaction Guide (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991); R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH, New York, 1989), H. O. House, Modern Synthetic Reactions 2nd Edition (W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, 1972); N. S. Simpkins, ed. 100 Modern Reagents (The Royal Society of Chemistry, London, 1989); A. H. Haines Methods for the Oxidation of Organic Compounds (Academic Press, London, 1988) および B. J. Wakefield Organolithium Methods (Academic Press, London, 1988) に記載されている。

10

【0072】

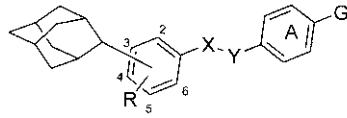
20

本発明に従う代表的な化合物を、以下の表に説明する。

【0073】

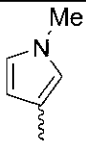
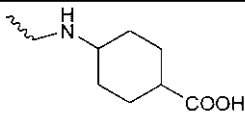
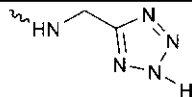
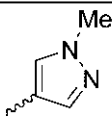
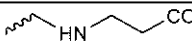
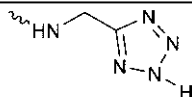
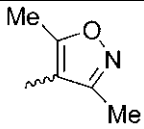
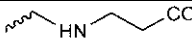

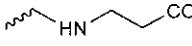
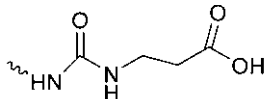
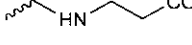

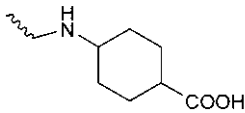

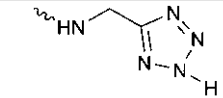
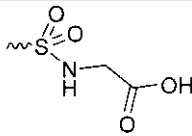
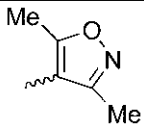
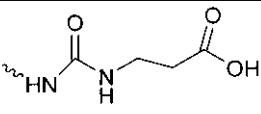
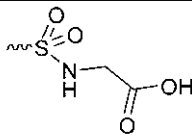
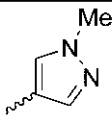
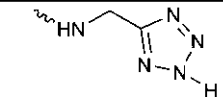
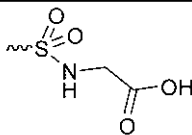
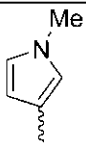
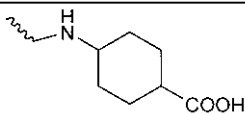

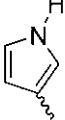
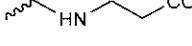
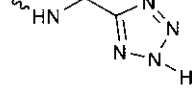
【表 1】

表 1: 式の化合物



S. N.	R	X-Y	G1	G2
1	CF ₃	-CH ₂ -CH ₂		
2	Me	-O-(CH ₂) ₃ -		
3	CH ₂ CF ₃	-CH ₂ -O-		
4	Ph	-CH ₂ -O-		
5		-CH ₂ -CH ₂		
6		CH ₂ -CH ₂ -		
7		-CH ₂ -O-		
8		-CH ₂ -O-		
9		-CH ₂ -O-		
10		-CH ₂ -O-		
11		-CH ₂ -O-		

【表 2】

S. N.	R	X-Y	G1	G2
12		-CH ₂ -O-		
13		-CH ₂ -O-		
14		-CH ₂ -O-		
15	-CH ₂ -CF ₃	-NH-SO ₂ -		
16	-CF ₃			
17	-CH ₂ -CF ₃	-C≡C-		
18	Me	$\begin{array}{c} \text{—C=C—} \\ \text{H H} \end{array}$		
19		-C≡C-		
20		-C≡C-		
21		-C≡C-		
22		-C≡C-		


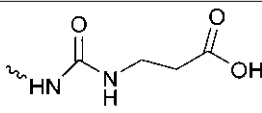
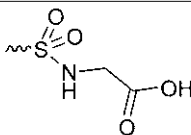
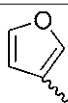
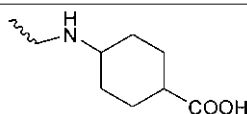


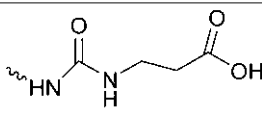
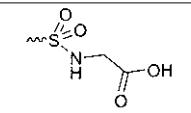
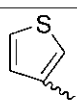
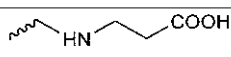
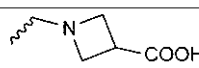
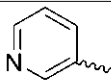
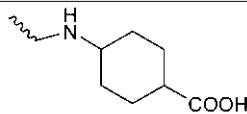
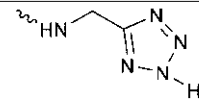

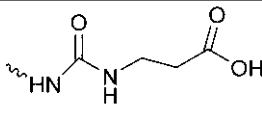

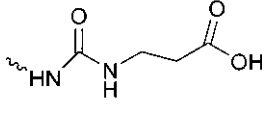
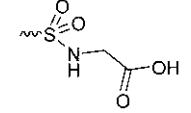
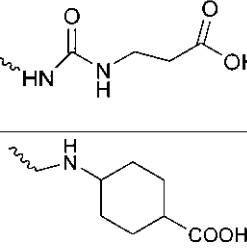
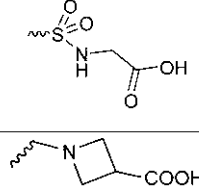
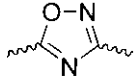
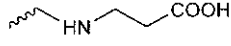
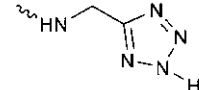
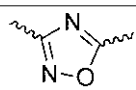
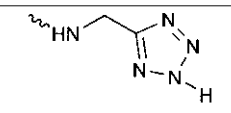
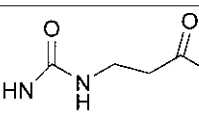
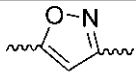
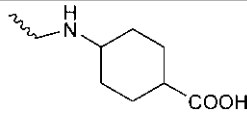
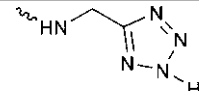
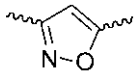

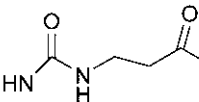
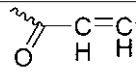
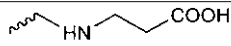
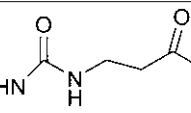
10

20

30

40

【表 3】

S. N.	R	X-Y	G1	G2
23		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
24		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
25		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
26		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
27		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
28		$-\text{C}\equiv\text{C}-$		
29	OMe	$-\text{CH}_2\text{-O}-$		
30	OCH ₂ CF ₃	$-\text{CH}_2\text{-O}-$		
31	OMe			
32	OCH ₂ CF ₃			
33	OMe			
34	OMe			
35	OCH ₂ CF ₃			

10

20

30

40

【表 4】

S. N.	R	X-Y	G1	G2
36	CF ₃	-OCH ₂ - CH ₂ O-		
37	CN	-CH ₂ O-		
38	N(Me) ₂	-CH ₂ -CH ₂ -		
39	OEt	-CH ₂ O-		
40	OPr	-CH ₂ O-		
41	OPr	-CH ₂ O-, -CH ₂ CH ₂ -		

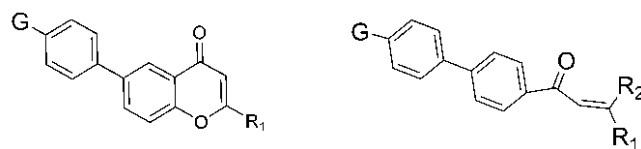
およびそれらの変異体

G1 および G2 は、G の代替的基を表す

【 0 0 7 7 】

【表 5】

表 2: 式の化合物



S. N.	R1	R2	G
1		-CH ₃	
2		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	
3		-CH ₃	

10

20

30

40

50

【 0 0 7 8 】

【 表 6 】

S. N.	R1	R2	G
4		-CH3	
5			
6			
7	-CH2CF3	Ph	
8	-Me	Ph	
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

10

20

30

40

50

【 0 0 7 9 】

【 表 7 】

S. N.	R1	R2	G
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26		-CH2CF3	
27		-CH2CF3	
28		-CH2CF3	
29		-CH2CF3	
30		-CH2CF3	

10

20

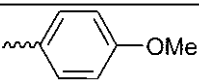
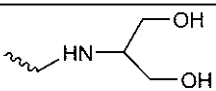
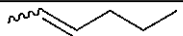
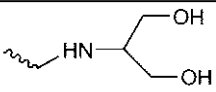
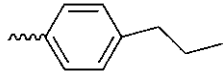
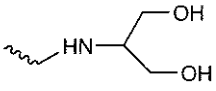
30

40

50

【 0 0 8 0 】

【 表 8 】

S. N.	R1	R2	G
31		H, Me	
32		H, Me	
33		H, Me	

10

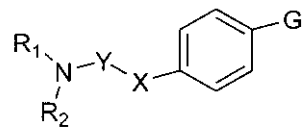
およびそれらの変異体

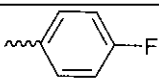

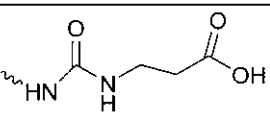
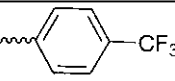

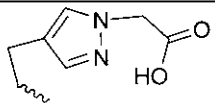
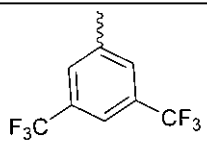

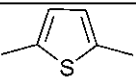
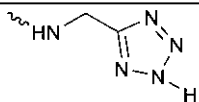
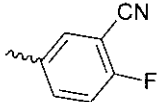


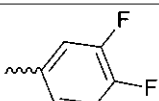


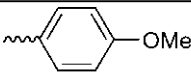

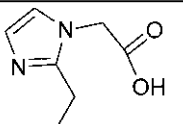
【 0 0 8 1 】

【 表 9 】

表 3: 式の化合物

20




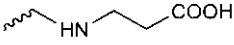

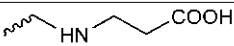
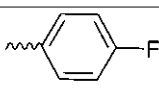

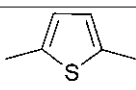
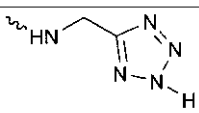
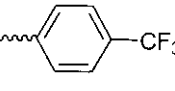

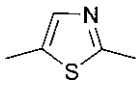
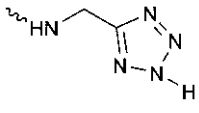
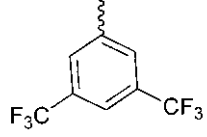

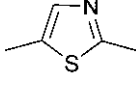

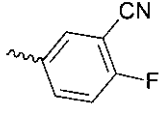

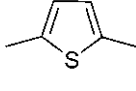
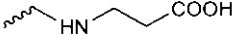
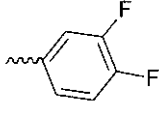

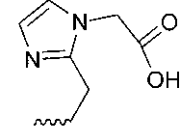
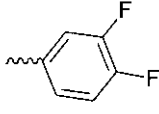

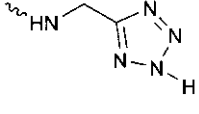
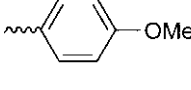

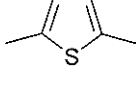

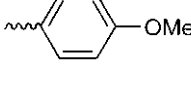


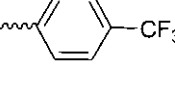
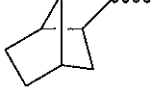
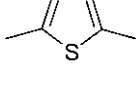
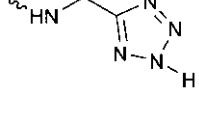
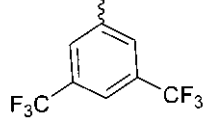
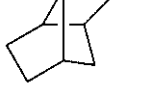
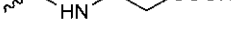
S. N.	R1	R2	X	Y	G
1			-CH2-	Ph	
2			CH2	Ph	
3			CH2		
4			-SO2-	Ph	
5			-CO-	Ph	
6			-CH2-	-CH2CH2-	

30

40

【 0 0 8 2 】

【表 10】

S. N.	R1	R2	X	Y	G
7	-CH ₂ CF ₃		-CH ₂ -	Ph	
8	-Me		-CH ₂ -	Ph	
9			-CH ₂ -		
10			-CH ₂ -		
11			-CH ₂ -		
12			-CO-		
13			-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	
14			-CO-	-CH ₂ CH ₂ -	
15			-CH ₂ -		
16			-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	
17			-CH ₂ -		
18			-CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	

10

20

30

40

【表 1 1】

S. N.	R1	R2	X	Y	G
19			-CH2-	-CH2CH2-	
20			-CH2-		
21			-CH2-		
22			-SO2-	Ph	
23			-CH2-	-CH2CH2-	
24			-CH2-		
25			-CH2-	-CH2CH2-	
26		-CH2CF3	-CO-	-CH2CH2-	
27		-CH2CF3	-CH2-		
28		-CH2CF3	-SO2-	Ph	
29		-CH2CF3	-CH2-		
30		-CH2CF3	-CH2-	Ph	
31		Me	-CH2-	-CH2-	

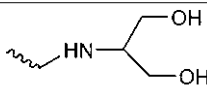
10

20

30

40

【表 1 2】

S. N.	R1	R2	X	Y	G
32	n-Hexyl	Me	CH2-	CH2-	

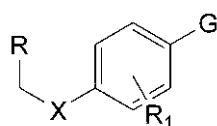
およびそれらの変異体

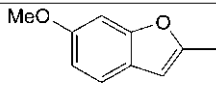
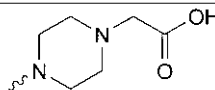
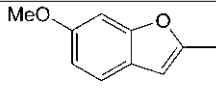
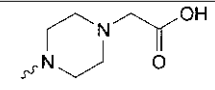
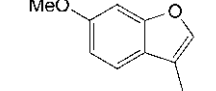
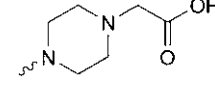
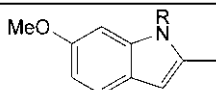
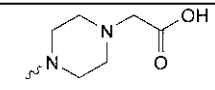
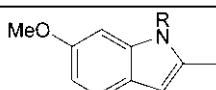
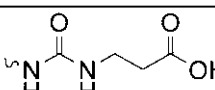
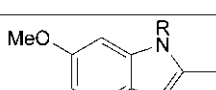
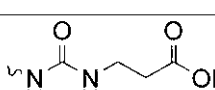
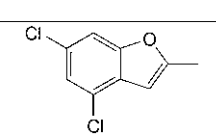

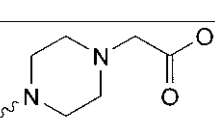
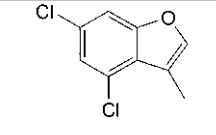
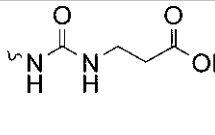
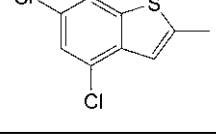
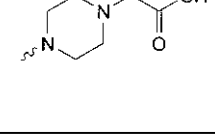
10

【 0 0 8 5 】

【表 1 3】

表 4: 式の化合物



化合物番号	R	X	R1	G
1		-CH ₂ -	H	
2		-CH ₂ -	Cl	
3		-CH ₂ -	CF ₃	
4		-CH ₂ -	CF ₃	
5		-O-	iPr	
6		-S-	H	
7		-O-		
8		-CH ₂ -	Me	
9		-O-	H	

20

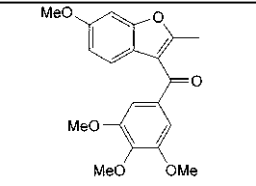
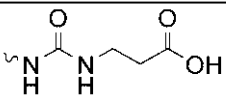
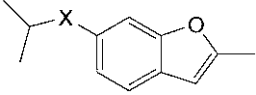
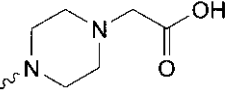
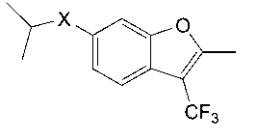
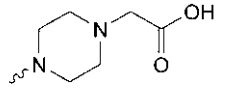
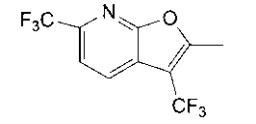
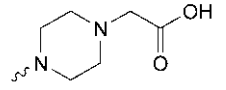
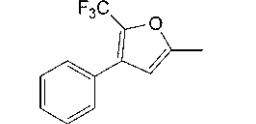
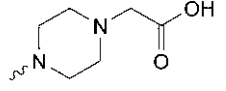
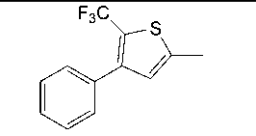
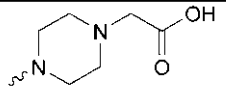
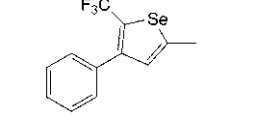
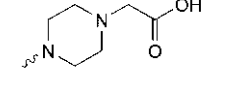
30

40

50

【 0 0 8 6 】

【 表 1 4 】

化合物番号	R	X	R1	G
10		-CH ₂ -	H	
11		-O-	CF ₃	
12		-O- -CH ₂ - -S-	H	
13		-O-	Cl	
14		-O-	F	
15		-O-	CF ₃ CF ₂	
16		-O-	F	

10

20

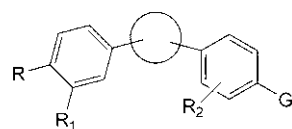
30

およびそれらの変異体

【 0 0 8 7 】

【表 15】

表 5: 式の化合物



化合物 番号		R	R1	R2	G
1		iPrO-		H	
2		iPrO-		H	
3		iPrO-		3-CF3	
4		MeO-	Cl	3-F	
5		Cl	Cl	2-Me	
6		Me	CF3	CF3	
7		i-Pr	CF3	H	
8		n-Bu	F	3-Cl	
9			Br	H	
10		iPrO-		H	
11		Cl	Cl	2-Me	

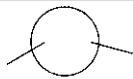
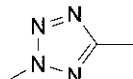
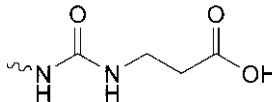
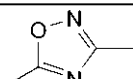

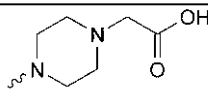
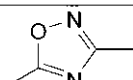
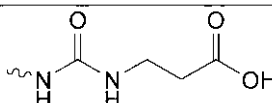
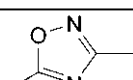
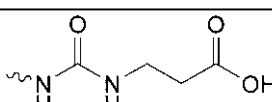
10

20

30

40

【表 16】

化合物 番号		R	R1	R2	G
12		i-Pr	CF ₃	2-Me	
13			CF ₃	H	
14		n-Pr	CN	3-Me	
15		nPr	H	2-isoPr	

10

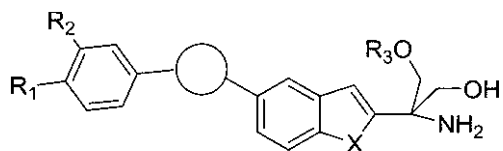
およびそれらの変異体

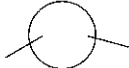
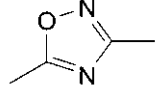
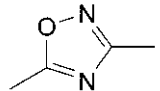
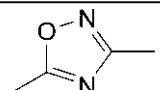
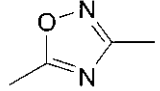
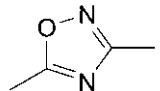
20

【0089】

【表 17】

表 6: 式の化合物



化合物 番号		X	R1	R2	R3
1		O	OEt	OEt	H
2		N	OEt	OEt	H
3		O	-OEt	-OEt	-OP(O)(OH) ₂ - およびまたは 好適な塩
4		O	-OiPr	-Cl	-H
5		S	-O-Et	-OEt	-H

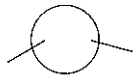
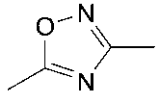
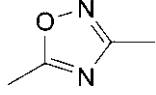
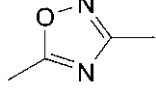
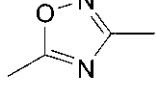
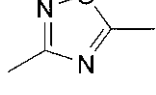
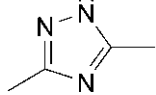
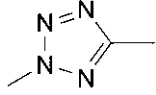
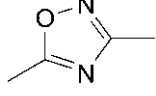
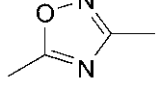
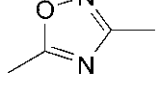
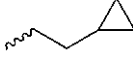
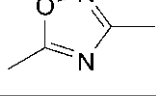
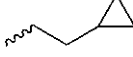
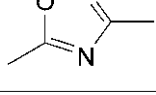
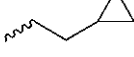
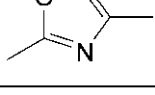
10

20

【0090】

30

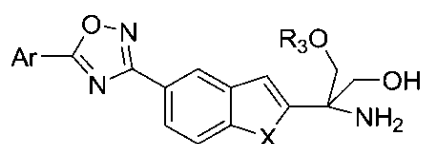
【表 18】

化合物 番号		X	R1	R2	R3
6		O	-O-Pr	-OMe	-H
7		O	-OEt	-CN	-H
8		O	-OPr	-CF3	-H
9		O	-OPr	-Br	-H
10		O	-OPr	-Me	-H
11		O	-OBut	-H	-H
12		O	-O-pentyl	-H	-H
13		O	-cyclohexyl	-H	-H
14		O	-N(Et)2	-H	-H
15		O	-OEt		-H
16		O	-OMe		-H
17		O		-H	-H
18		S	-nPr	-H	-H

およびそれらの変異体

【表 19】

表 7: 式の化合物



X = O, N, S

化合物 番号	Ar	X	R3
1		O	H
2		N	H
3		O	H
4		O	H
5		S	H
6		O	H
7		O	H
8		O	H
9		O	H
10		O	H
11		O	H

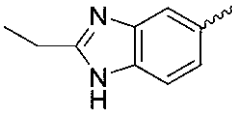
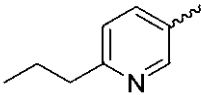
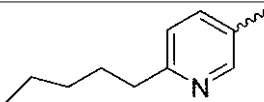
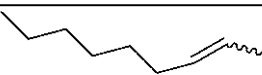
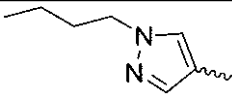
10

20

30

40

【表 2 0】

化合物 番号	Ar	X	R3
12		O	H
13		O	H
14		O	H
15		O	H
16		O	H

10

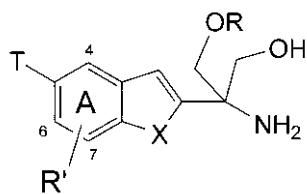
20

およびそれらの変異体

【 0 0 9 3 】

【表 2 1】

表 8: 式の化合物



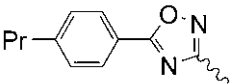
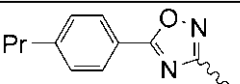

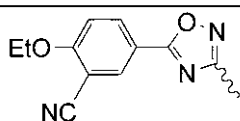
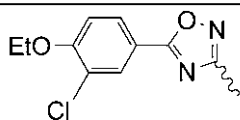
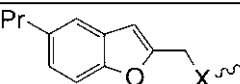
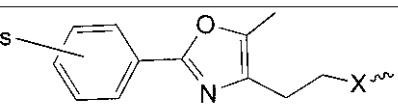
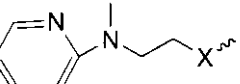
化合物 番号	T	R	R'
1		OH	6-Cl
2		OH	7-イソプロピル
3		OH	6-Cl
4		OH	H
5		OH	7-Me

10

20

【 0 0 9 4 】

【表 2 2】

6		OH	7-Et
7		OH	
8		OH	6-Cl
9		OH	6-Cl
10		OH	H
11		OH	H
12		OH	H
13	n-オクチル	OH	n-オクチル

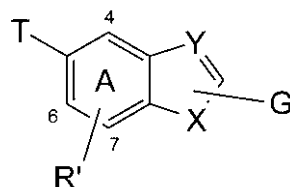
およびそれらの変異体

s は環式置換基を表す

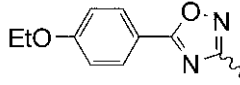
【 0 0 9 5 】

【表 2 3】

表 9: 式の化合物



X、Y および G は、式(1)について定義されたとおりである

化合物 番号	T	R	R'
1		OH	6-Cl

10

20

30

40

50

【 0 0 9 6 】

【 表 2 4 】

3		OH	6-Cl
4		OH	H
5		OH	7-Me
6		OH	7-Et
7		OH	
8		OH	6-Cl
9		OH	6-Cl
10		OH	H
11		OH	H
12		OH	H
13	n-オクチル	OH	n-オクチル

およびそれらの変異体

s は環式置換基を表す

【 0 0 9 7 】

合成方法：

スキーム - 1 のような以下の手順を使用することによって、実施例 (2 8) ~ (3 0) を調製した。

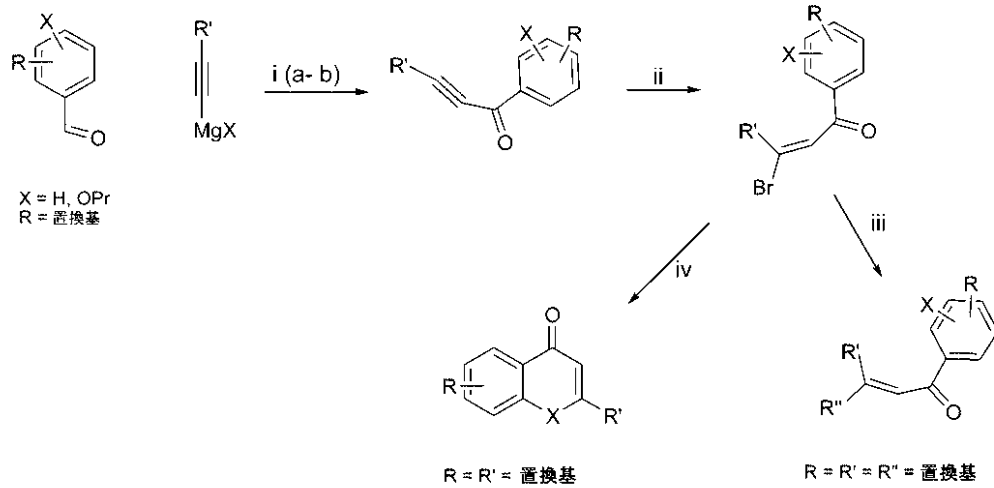
10

20

30

40

【化 1 7】



10

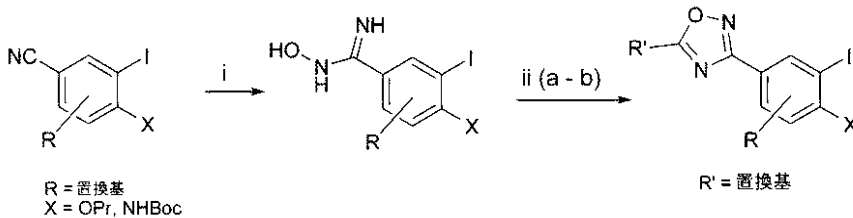
スキーム - 1 (i a) THF、攪拌；(i b) MnO_2 / ジオキサン 還流；(ii) HBr / AcOH ；(iii) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{RB}(\text{OH})_2$ 、 NaHCO_3 / ジオキサン、 H_2O 、 80°C - 還流；(iv) K_2CO_3 。

【0098】

20

スキーム - 2 (a - b) のような以下の手順を使用することによって、実施例 (36) ~ (52) を調製した。

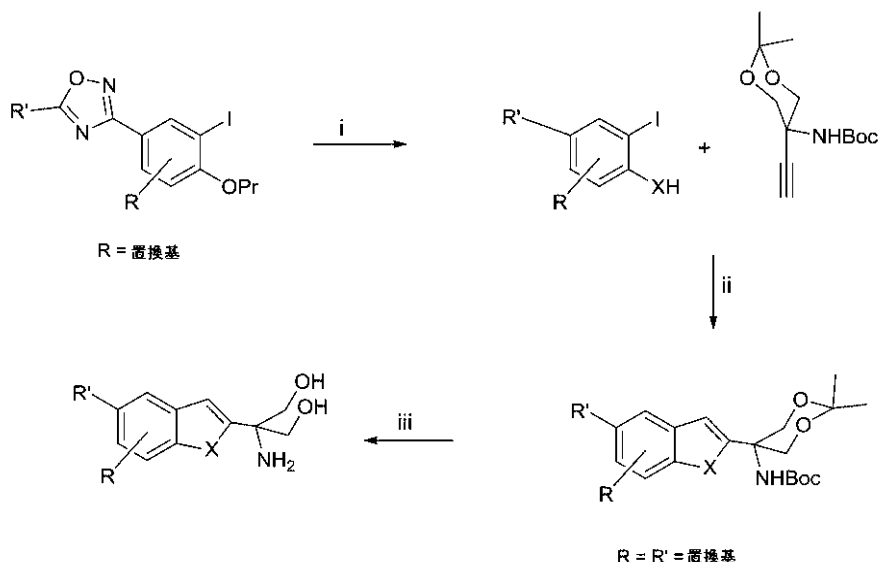
【化 1 8】



30

スキーム - 2 a (i) Na_2CO_3 、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl} / \text{EtOH}$ または DIEA 、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl} / \text{EtOH}$ ；(ii a) EDC / DMF ；(ii b) TBAF / DMF 。

【化 19】



10

スキーム - 2 b (i) $\text{BCl}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ または $\text{AlCl}_3 / \text{CH}_2\text{Cl}_2$; (ii) $\text{Cl}_2 \text{ PdPPh}_3 / \text{CuI}$ 、 DMF / DIEA ; (iii) $\text{TFA} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。

20

【0099】

中間体を含む本発明の多くの化合物は、還元的アミノ化などのような様々な既知の合成方法を使用することによって、調製した。例示された化合物の調製は、以後に例示するような一般的に既知の方法によって、行うことができる。本発明の化合物の合成において使用される出発物質および中間体は、一般的に、市販されているか、または従来の有機化学方法によって、調製することができる。本発明の化合物およびその中間体の合成に適切な方法については、例えば、Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1985); D. C. Liotta and M. Volmer, eds, Organic Syntheses Reaction Guide (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991); R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations (VCH, New York, 1989), H. O. House, Modern Synthetic Reactions 2nd Edition (W. A. Benjamin, Inc., Menlo Park, 1972); N. S. Simpkins, ed. 100 Modern Reagents (The Royal Society of Chemistry, London, 1989); A. H. Haines Methods for the Oxidation of Organic Compounds (Academic Press, London, 1988) および B. J. Wakefield Organolithium Methods (Academic Press, London, 1988) に記載されている。いくつかの重要な参考文献は、Kim Set al, Synthesis, 2006, 5, 753 - 755 である。

30

40

【実施例】

【0100】

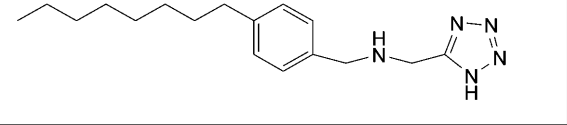
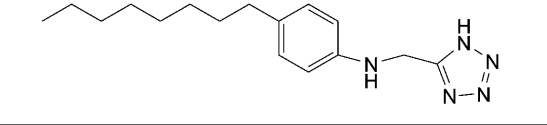
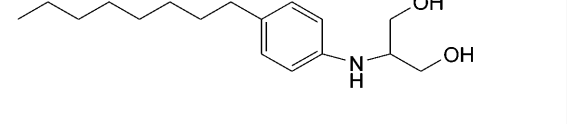
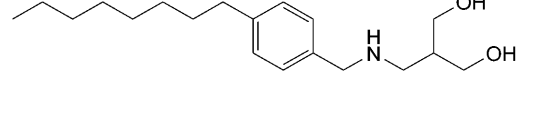
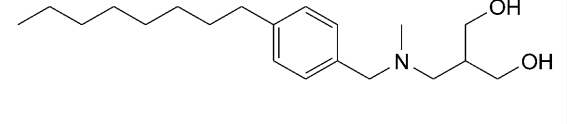
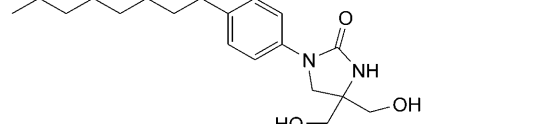
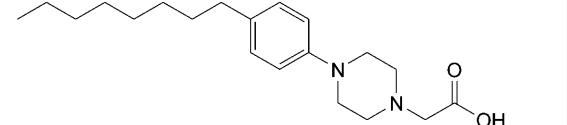
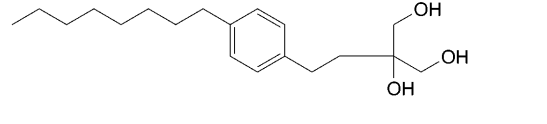
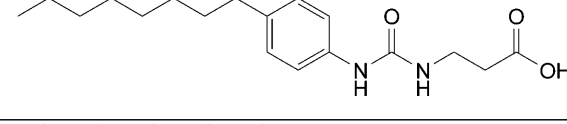
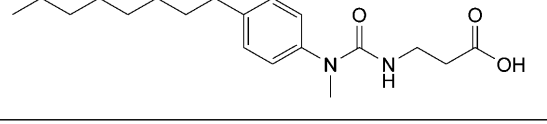
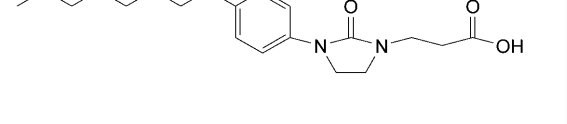
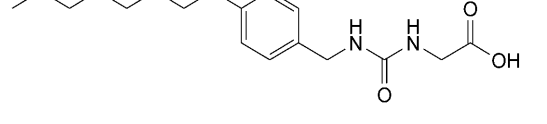
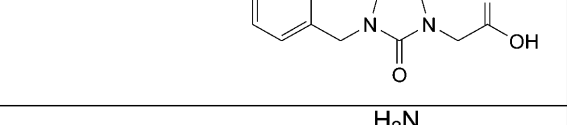
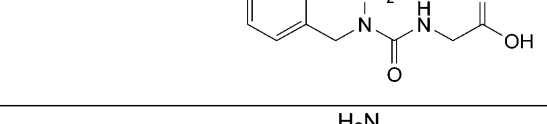
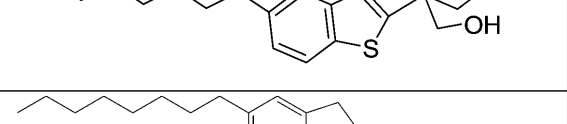
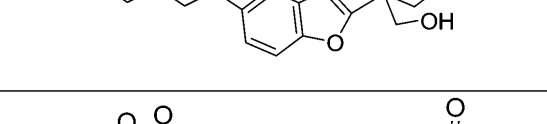
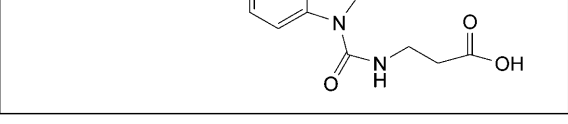
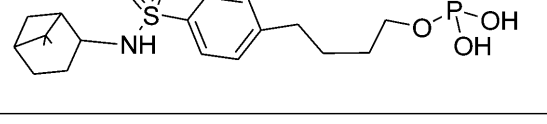
以下の実施例は、本発明の化合物の調製について説明するが、本発明を例示することが目的である。実施例は、いかなる方法においても、本発明の範囲を制限するものと解釈すべきではない。プロトン NMR スペクトルは、他で述べない限り、300 MHz において、Bruker EM300 スペクトロメーター上、 CDCl_3 中で記録した。プロトン

50

NMRの化学シフトは、テトラメチルシランからのppmダウンフィールドである。

【0101】

【表25】

		10
		
		
		20
		
		
		30
		
		

10

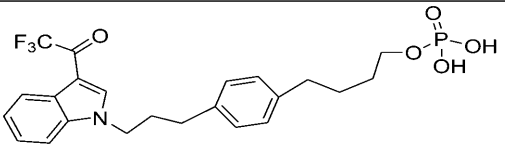
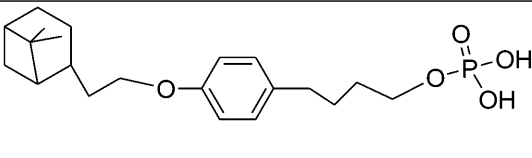
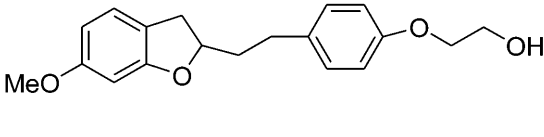
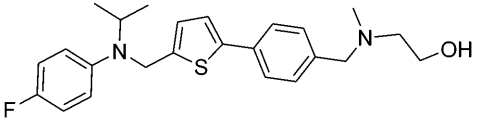
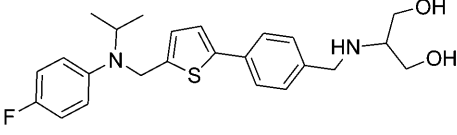
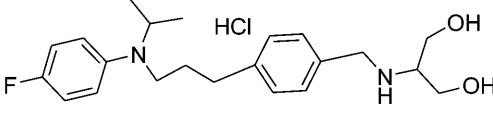
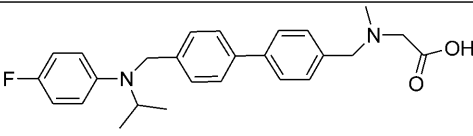
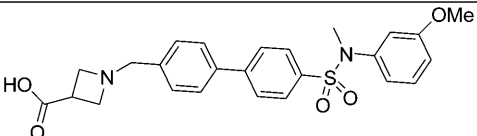
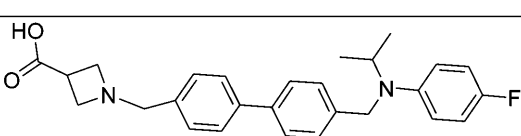
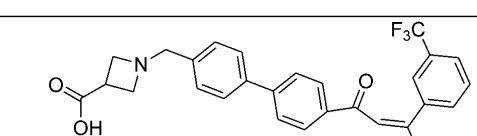
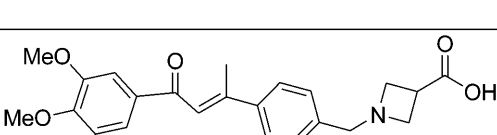
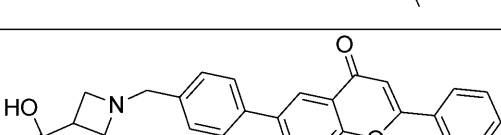
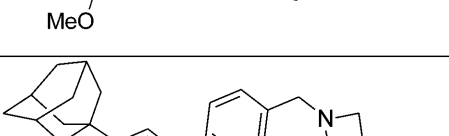
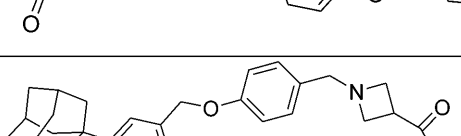
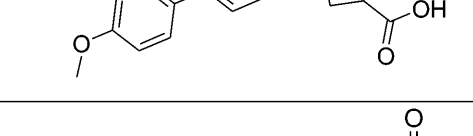

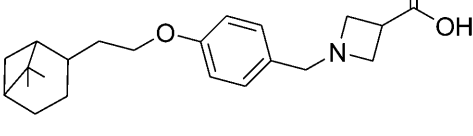
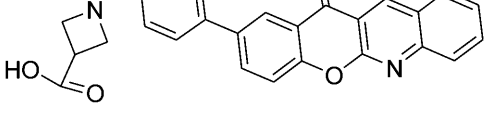
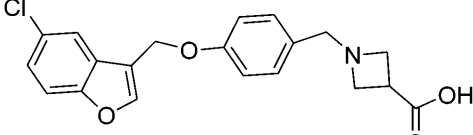
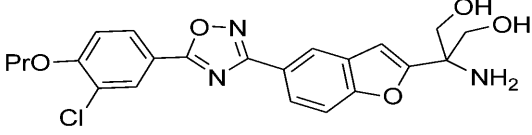
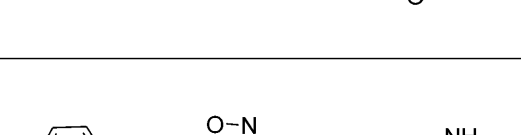
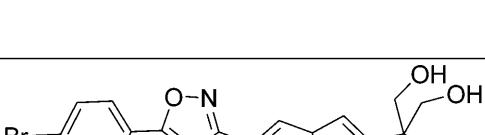
20

30

40

【0102】

【表 2 6】

		
		10
		
		
		20
		
		30
		
		
		40
		

【表 27】

		10
		20
		30
		40

【0104】

実施例 1

5 - (5 - (3 , 4 - ジエトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボン酸

工程 A : 工程 A : 4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードベンゾニトリル : 25% NH₄OH (22 ml) 中 4 - ヒドロキシベンゾニトリル (0.5 g ; 4.18 mmol) の溶液に、H₂O (5 ml) 中 I₂ (1.06 g ; 4.18 mmol) および KI (3.41 g ; 20.54 mmol) の溶液を、一度に、撹拌しながら添加した。撹拌を 6 時間継続したが、

この期間中に、混合物は、黒色から無色に変わった。形成した沈殿物を濾過して取り出し、そして濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣を、 H_2O (3 ml) で処置した。形成した沈殿物を濾過して取り出し、冷 H_2O (3 × 2 ml) で洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、無色の固体として表題化合物 (0.82 g; 80%) を得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) 7.96 (d, 1H, $J = 1.9$ Hz); 7.53 (dd, 1H, $J = 1.9$ Hz, 8.5 Hz); 7.03 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz); 6.03 (s, 1H);

工程B: 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン - 5 - カルボニトリル: プロパルギルアルコール (0.24 ml; 5.2 mmol) を、滴下で、30 分間、無水ピリジン (4 ml) 中工程Aの生成物 (0.48 g; 1.96 mmol) および Cu_2O (0.28 g; 1.96 mmol) の還流懸濁液に、攪拌しながら、 N_2 下で添加した。15 分間のさらなる還流後、混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (EtOAc) で20 mlにまで希釈し、そして濾過により不溶性物質を取り出した。濾液を減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、EtOAcで20 mlにまで希釈し、希HCl (10 ml) で洗浄した。形成した不溶性物質を濾過して取り出し、そして有機相を、 H_2O (5 ml)、塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させた。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (FCC) (SiO_2 、 CH_2Cl_2 およびEtOAc、9:1) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.23 g; 67%) を得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) 7.86 (m, 1H); 7.49 - 7.55 (m, 2H); 6.72 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 4.8 (d, 2H, $J = 3$ Hz); 2.18 (broad s, 1H);

工程C: N - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ベンゾフラン - 5 - カルボキシイミドアミド: エタノール (EtOH) (2 ml) 中工程Bの生成物 (0.22 g; 1.27 mmol) および $HCl \times NH_2OH$ (0.18 g; 2.59 mmol) およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (0.67 ml; 3.82 mmol) の混合物を、3 時間、約71 で攪拌した。溶媒を、減圧下で取り出し、そして残渣を、 H_2O (3 ml) で処置し、そして生成物を、EtOAc (3 × 15 ml) により採取した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させて、無色の固体として表題化合物 (0.2 g; 76%) を得たが、これは、さらなる精製を伴わずに次の工程で使用した。

【0105】

工程D: (5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メタノール: 無水ジメチルスルホキシド (DMSO) (2 ml) 中3, 4 - ジエトキシ安息香酸 (0.21 g; 1 mmol)、工程Cの生成物 (0.2 g; 0.97 mmol) および1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) の塩酸塩 (0.22 g; 1.15 mmol) の混合物を、20 分間、約40 で N_2 下で攪拌した。それに、テトラヒドロフラン (tetrahydrofuran) (THF) (0.4 ml) 中1 M テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (TBAF) を添加し、そして得られる混合物を、1 時間、約120 で、次いで、1 晩、室温で攪拌した。溶媒を減圧下で取り出し、そして残渣を、EtOAc (15 ml) と H_2O (5 ml) との間で分別した。有機相を塩水で洗浄し、無水 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO_2 ; CH_2Cl_2) によって精製して、灰色がかった固体として表題化合物 (0.13 g; 34%) を得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) 8.36 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 8.09 (dd, 1H, $J = 3, 9$ Hz); 7.79 (dd, 1H, $J = 3, 9$ Hz); 7.68 (d, 1H, $J = 3$ Hz); 7.55 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 6.98 (d, 1H, $J = 9$ Hz); 6.73 (s, 1H); 4.8 (s, 2H); 4.2 (m, 4H); 2.02 (s, 1H); 1.51 (m, 6H);

工程E: 5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボアルデヒド: ジオキサン (4 ml) 中工程Dの生成

物 (0.13 g; 0.34 mmol) および MnO_2 (0.15 g; 1.7 mmol) の懸濁液を、攪拌しながら、1時間、還流した。室温まで冷却した後、不溶性物質を濾過により取りだし、 EtOAc (20 ml) で洗浄し、そして合わせた濾液をエバポレートして乾燥させて、灰色がかった固体として表題化合物 (0.13 g; 100%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.91 (s, 1H); 8.59 (s, 1H); 8.33 (dd, 1H, $J = 2, 9\text{ Hz}$); 7.63 - 7.82 (m, 4H); 6.99 (d, 1H, $J = 9\text{ Hz}$); 4.14 - 4.26 (m, 4H); 1.4 - 1.57 (m, 6H + H_2O)。

【0106】

工程 F: 5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - カルボン酸; EtOH (0.2 ml) 中工程 E の生成物 (0.009 g; 0.024 mmol) および AgNO_3 (0.06 g; 0.14 mmol) の懸濁液に、 H_2O (0.1 ml) を、室温で添加し、続いて、10% KOH (0.1 ml) を添加した。得られた黒色の懸濁液を、1時間、約 50 で攪拌し、そして室温まで冷却し、そして濾過した。不溶性物質を H_2O ($2 \times 0.2\text{ ml}$) で洗浄した。合わせた濾液を、 HCl で $\text{pH} = 1$ まで酸性にし、そして生成物を、 EtOAc ($2 \times 5\text{ ml}$) による抽出によって採取した。有機相を塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させた。残渣を、 $\text{FCC}(\text{SiO}_2, \text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{酢酸}(\text{AcOH}) 98 / 2)$ によって精製して、クリーム色の固体として表題化合物 (0.00012 g; 12.8%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 8.48 (s, 1H); 8.22 (m, 1H); 7.77 (m, 1H); 7.64 - 7.66 (m, 2H); 7.58 (s, 1H); 6.96 (d, 1H, $J = 6\text{ Hz}$); 4.19 (m, 4H); 1.4 - 1.54 (m, 6H)。

【0107】

実施例 2

1 - ((5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

工程 A: メチル 1 - ((5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート: 1, 2 - ジクロロエタン (1 ml) および メタノール (MeOH) (3 ml) 中実施例、工程 E の生成物 (0.07 g; 0.85 mmol)、アゼチジン - 3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリド (0.03 g; 0.199 mmol) および DIPEA (0.035 ml, 0.2 mmol) の混合物を、30分間、室温で音波処理し、次いで、エバポレートして乾燥させた。黄色がかった残渣を 1, 2 - ジクロロエタン (1 ml) に懸濁し、そして $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.12 g; 0.57 mmol) を添加し、続いて、 AcOH (0.01 ml) を添加した。これを 1時間、室温で攪拌し、そして EtOAc で 15 ml まで希釈し、10% KOH ($2 \times 3\text{ ml}$); 塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させた。残渣を、 $\text{FCC}(\text{SiO}_2, \text{EtOAc})$ によって精製して、クリーム色のシロップとして表題化合物 (0.06 g; 68%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.33 (d, 1H, $J = 3\text{ Hz}$); 8.06 (dd, 1H, 3, 9 Hz); 7.78 (dd, 1H, $J = 3, 9\text{ Hz}$); 6.87 (d, 1H, $J = 2\text{ Hz}$); 6.63 (s, 1H); 4.14 - 4.22 (m, 4H); 3.6 - 3.7 (m, 5H); 3.48 - 3.34 (m, 2H); 1.49 (m, 6H)。

【0108】

工程 B: 1 - ((5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸: ジオキサン (2 ml) 中工程 A の生成物 (0.06 g; 0.126 mmol) および 10% KOH (0.1 ml) の混合物を、1時間、還流し、そして溶媒をエバポレートして乾燥させた。残渣を AcOH (0.5 ml) で処置し、そして減圧下でエバポレートして乾

10

20

30

40

50

燥させた。残渣を、FCC (SiO₂、濃NH₄OHおよびMeOHで飽和させたCH₂Cl₂、85:15) によって精製して、無色固体として表題化合物 (0.032 g; 5%) を得た。¹H-NMR (CD₃OD + CDCl₃) 8.37 (d, 1H, J = 3 Hz); 8.09 (dd, 1H, J = 3, 6 Hz); 7.77 (dd, 1H, J = 3, 9 Hz); 7.68 (s, 1H); 7.6 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.02 - 7.07 (m, 2H); 4.38 (s, 2H); 4.05 - 4.21 (m, 8H); 1.44 - 1.49 (m, 6H)。

【0109】

実施例 3

N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) メチル - 4 - オクチルベンジルアミン

工程 A: 4 - n - オクチルベンズアルデヒド: トリフルオロ酢酸 (TFA) 中 n - オクチルベンゼン (1.2 g; 6.3 mmol) ヘキサメチレンテトラアミン (0.97 g; 6.93 mmol) の混合物を、4 時間還流し、室温まで冷却し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣を 5% NaHCO₃ で中性にし、そしてジエチルエーテル (Et₂O) (3 × 5 ml) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン) によって精製して、無色のオイルとして表題化合物 (0.4 g; 29%) および出発物質の n - オクチルベンゼン (0.8 g; 67%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 9.96 (s, 1H); 7.77 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 7.31 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 2.67 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.6 (m, 2H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz);

工程 B: 2 - (4 - オクチルベンジルアミノ) アセトニトリル: 1, 2 - ジクロロエタン (3 ml) 中工程 A の生成物 (0.17 g; 0.78 mmol) およびアミノアセトニトリルビスルフェート (0.18 g; 1.17 mmol) およびNaBH(OAc)₃ の懸濁液に、DIPEA (0.2 ml; 1.17 mmol) を、室温で添加し、続いて、AcOH (0.045 ml; 0.78 mmol) を添加した。得られた混合物を、週末中室温で、N₂ 下で攪拌し、1 M の NaOH (0.5 ml) の添加によってクエンチした。これを、Et₂O で 15 ml にまで希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を無水MeOH で 3 ml にまで希釈し、そしてそれにNaBH₄ (0.1 g; 2.6 mmol) を、室温で攪拌しながら、段階的に添加した。1 晩攪拌した後、混合物をエバポレートして乾燥させ、そして残渣をEt₂O で 15 ml にまで希釈し、1 N の NaOH、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 6:4) によって精製して、無色のシロップとして表題化合物 (0.07 g; 28%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.23 (d, 2H, J = 8.01 Hz); 7.14 (d, 2H, J = 8.01 Hz); 3.88 (s, 2H); 3.55 (s, 2H); 2.58 (t, 2H, J = 7.94 Hz); 1.6 (m, 3H); 1.27 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 6.93 Hz)。

【0110】

工程 C: N - (1H - テトラゾール - 5 - イル) メチル - 4 - n - オクチルベンジルアミン: THF (0.27 ml; 0.271 mmol) 中工程 B の生成物 (0.07 g; 0.271 mmol) およびMe₃SiN₃ (0.36 ml; 2.71 mmol) および 1 MTBAF の混合物を、75 ± 5 °C で、8 時間、密封フラスコ中で攪拌した。室温にまで冷却後、混合物を、MeOH で 1 ml にまで希釈し、30 分間、N₂ で還流し、そして 1 晩、冷蔵庫中で放置した。形成した沈殿物を濾過して取り出し、Et₂O で洗浄し、そして乾燥させて、無色の固体として表題化合物 (0.069 g; 84%) を得た。¹H-NMR (CD₃OD) 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz); 7.21 (d, 2H, J = 8.0 Hz); 4.72 (s, CD₃OH); 4.34 (s, 2H); 4.16 (s, 2

H) ; 2.59 (t, 2H, J = 7.76 Hz) ; 1.57 (t, 2H, J = 7.19 Hz) ; 1.25 (m, 10H) ; 0.84 (t, 3H, J = 6.93 Hz) ;

実施例 4

N - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - n - オクチルアニリン

工程 A : 2 - (4 - オクチルフェニルアミノ) アセトニトリル : 無水 CH_3CN (3 ml) 中 4 - n - オクチルアニリン (0.21 g ; 1 mmol) 、 BrCH_2CN (0.156 mmol ; 1.3 mmol) および K_2CO_3 (0.28 g ; 2 mmol) の混合物を、1 晩、約 60 ° で N_2 下で撹拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 (20 ml) と H_2O (10 ml) との間で分別した。有機相を無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、ヘキサンから結晶化によって精製して、クリーム色の固体として表題化合物 (0.18 g ; 74 %) を得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 7.06 (d , 2 H , J = 8.48 Hz) ; 6.63 (d , 2 H , J = 8.48 Hz) ; 4.06 (d , 2 H , J = 5.75 Hz) ; 3.83 (broad m , 1 H) ; 2.51 (t , 2 H , J = 7.92 Hz) ; 1.55 (m , 3 H) ; 1.27 (m , 10 H) ; 0.86 (t , 3 H , J = 6.87 Hz) 。

10

【 0 1 1 1 】

工程 B : N - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) - 4 - n - オクチルアニリン : 実施例 3 、工程 C において、2 - (4 - オクチルベンジルアミノ) アセトニトリルの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、77 % の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 6.94 (d , 2 H , J = 8.37 Hz) ; 6.61 (broad s , 2 H) ; 6.49 (d , 2 H , J = 8.37 Hz) ; 4.68 (m , 2 H) ; 2.44 (t , 2 H , J = 7.94 Hz) ; 1.49 (t , 2 H , J = 7.55 Hz) ; 1.24 (m , 10 H) ; 0.85 (t , 3 H , J = 6.95 Hz) 。

20

【 0 1 1 2 】

実施例 5

2 - (4 - オクチルフェニルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオール

工程 A : 2 , 2 - ジメチル - N - (4 - オクチルフェニル) - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - アミン : 1 , 2 - ジクロロエタン (3.5 ml) 中 4 - n - オクチルアニリン (0.205 g ; 1 mmol) および 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - オン (*Helvetica Chimica Acta* , 2003 , 86 , 2467 ; 0.13 g ; 1 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ の混合物に、 AcOH (0.06 ml ; 1 mmol) を添加し、そして混合物を、2 時間、室温で、 N_2 下で撹拌し、 Et_2O で 20 ml にまで希釈し、そして 1 N の NaOH 、 H_2O 、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、ヘキサンから結晶化によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.2 g ; 63 %) を得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 6.97 (d , 2 H , J = 8.4 Hz) ; 6.54 (d , 2 H , J = 8.4 Hz) ; 4.1 (dd , broad s , 3 H , J = 4.2 , 11.9 Hz) ; 3.74 (dd , 2 H , J = 4.2 , 11.9 Hz) ; 3.4 (m , 1 H) ; 2.47 (t , 2 H , J = 7.91 Hz) ; 1.55 (m , 2 H + H_2O) ; 1.46 (s , 3 H) ; 1.43 (s , 3 H) ; 1.25 (m , 10 H) ; 0.86 (m , 3 H) 。

30

40

【 0 1 1 3 】

工程 B : 2 - (4 - オクチルフェニルアミノ) プロパン - 1 , 3 - ジオール : MeOH (1 ml) 中工程 A の生成物 (0.1 g ; 0.31 mmol) の溶液に、 Me_3SiCl (0.5 ml) を、室温で添加した。1 時間撹拌した後、混合物を、減圧下でエバポレートして乾燥させて、無色の固体として表題化合物の塩酸塩 (0.1 g ; 100 %) を得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 10.66 (bs , 2 H) ; 7.53 (d , 2 H , J = 7.98 Hz) ; 7.18 (d , 2 H , J = 7.98 Hz) ; 4.82 (broad s , 2 H) ; 3.98 (broad m , 4 H) ; 3.51 (broad m , 1 H) ; 2.

50

5.8 (t, 2H, J = 7.68 Hz); 1.56 (m, 2H); 1.43 (s, 3H); 1.27 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 6.96 Hz)。

【0114】

実施例 6

2 - ((4 - n - オクチルベンジルアミノ)メチル)プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 4 - n - オクチルベンジルアルコール: NaBH₄ (0.04 g; 1.06 mmol) を、MeOH (5 ml) 中の実施例 3、工程 A の生成物の溶液に、段階的に、室温で、激しく撹拌しながら、添加した。30 分間の撹拌後、混合物をエバポレートして乾燥させ、そして Et₂O で 10 ml にまで希釈し、1 N の NaOH、H₂O、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色のシロップとして、表題化合物 (0.082 g; 100%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。¹H - NMR (CDCl₃) 7.26 (d, 2H, J = 8 Hz); 7.13 (d, 2H, J = 8 Hz); 4.64 (s, 2H); 2.58 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.56 (m, 3H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

10

【0115】

工程 B: 4 - n - オクチルベンジルブロミド: PBr₃ (0.23 ml) を、Et₂O (2 ml) 中工程 A の生成物 (0.082 g; 0.37 mmol) の撹拌溶液に、滴下、-15 で、添加した。混合物を室温まで加温し、そして 4 時間撹拌を継続した。これを、氷 (5 g) 上に注ぎ、そして生成物を、新鮮な Et₂O (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた抽出物を、5% NaHCO₃、H₂O、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.04 g; 40%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.28 (d, 2H, J = 8 Hz); 7.13 (d, 2H, J = 8 Hz); 4.48 (s, 2H); 2.57 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.57 (m, 2H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz)。

20

【0116】

工程 C: 4 - n - オクチルベンジルアミン: 無水ヘキサメチレンジシラザン (HMDSA) 中工程 B の生成物 (0.13 g; 0.459 mmol) の溶液に、THF 中 1 M の NaHMDSA を、室温で、N₂ 下で、撹拌しながら添加した。1 晩、室温で撹拌後、溶媒を、減圧下で取り出し、そして残渣を、MeOH で 5 ml にまで希釈し、そして 1 滴の濃 HCl を添加した。これを、減圧下でエバポレートし、Et₂O で 15 ml にまで希釈し、1 N の NaOH、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色のオイルとして、表題化合物 (0.1 g; 100%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。¹H - NMR (CDCl₃) 7.2 (d, 2H, J = 8 Hz); 7.13 (d, 2H, J = 8 Hz); 3.82 (s, 2H); 2.57 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.58 (m, 2H); 1.41 (s, 2H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz)。

30

【0117】

工程 D: (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル) - N - (4 - オクチルベンジル)メチルアミン: 実施例 5、工程 A において、4 - n - オクチルアニリンの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、86% の収率で、無色のシロップとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.23 (d, 2H, J = 8 Hz); 7.11 (d, 2H, J = 8 Hz); 3.96 (dd, 2H, J = 5.57, 11.73 Hz); 3.83 (s, 2H); 3.75 (dd, 2H, J = 5.57, 2.69 Hz); 2.56 (t, 2H, J = 7.88 Hz); 1.81 (broad s, 1H + H₂O); 1.4 (m, 5H); 1.25 (m, 13H); 0.86 (t, 3H, J = 6.96 Hz)。

40

【0118】

50

工程 E : 2 - ((4 - n - オクチルベンジルアミノ) メチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール : CH_2Cl_2 (2 ml) 中の 60 % トリフルオロ酢酸 (TFA) 中工程 D の生成物 (0.6 g ; 0.13 mmol) の溶液を、15 分間、室温で攪拌し、そして混合物を、MeOH で 5 ml にまで希釈し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣を、イソ - プロパノール (iPrOH) (2 ml) に溶解し、そして 1 滴の濃 HCl を添加した。これを減圧下でエバポレートし、そして無水 Et_2O で処置した。形成した沈殿物を、濾過して取り出し、減圧下で、1 時間乾燥して、無色の固体として、表題化合物の塩酸塩 (0.04 g ; 85 %) を得た。 ^1H - NMR (D_2O) 7.32 (d , 2 H , $J = 7.56 \text{ Hz}$) ; 7.21 (d , 2 H , $J = 7.56 \text{ Hz}$) ; 4.2 (s , 2 H) ; 4.66 (DH O) ; 3.69 (s , 4 H) ; 3.36 (s , 2 H) ; 2.52 (t , 2 H , $J = 7.47 \text{ Hz}$) ; 1.49 (s , 2 H) ; 1.16 (m , 10 H) ; 0.74 (m , 3 H) 。

【 0 1 1 9 】

実施例 7

2 - ((メチル (4 - オクチルベンジル) アミノ) メチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール 工程 A : (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - N - メチル - N - (4 - オクチルベンジル) メチルアミン : 実施例 3、工程 A において、4 - n - オクチルアニリンの代わりに実施例 6、工程 D の生成物を使用し、そして 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - オンの代わりに 30 % 水性 HCHO を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、100 % の収率で、無色のシロップとして得た。 ^1H - NMR (CDCl_3) 7.2 (d , 2 H , $J = 7.75 \text{ Hz}$) ; 7.11 (d , 2 H , $J = 7.75 \text{ Hz}$) ; 3.83 (s , 2 H) ; 3.94 (m , 4 H) ; 3.64 (s , 2 H) ; 2.83 (m , 1 H) ; 2.56 (d , 2 H , $J = 7.3 \text{ Hz}$) ; 2.29 (s , 3 H) ; 1.58 (m , 2 H + H_2O) ; 1.25 - 1.42 (m , 18 H) ; 0.86 (m , 3 H) 。

【 0 1 2 0 】

工程 B : 2 - ((メチル (4 - オクチルベンジル) アミノ) メチル) プロパン - 1 , 3 - ジオール : 実施例 6、工程 E において、(2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - N - (4 - オクチルベンジル) メチルアミンの代わりに工程 A の生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、79 % の収率で、ガラス状固体として得た。 ^1H - NMR (D_2O) 7.3 (d , 2 H , $J = 7.8 \text{ Hz}$) ; 6.96 (d , 2 H , $J = 7.8 \text{ Hz}$) ; 4.66 (DH O) ; 4.24 (s , 2 H) ; 3.73 (m , 4 H) ; 3.32 (m , 1 H) ; 2.7 (s , 3 H) ; 2.3 (t , 2 H , $J = 7.63 \text{ Hz}$) ; 1.36 (m , 2 H) ; 1.15 (s , 2 H) ; 1.15 (m , 10 H) ; 0.73 (t , 3 H , $J = 6.73 \text{ Hz}$) 。

【 0 1 2 1 】

実施例 8

4 , 4 - ビス (ヒドロキシメチル) - 1 - (4 - オクチルフェニル) イミダゾリジン - 2 - オン

工程 A : tert - ブチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - ((4 - オクチルフェニルアミノ) メチル) - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート : 1 , 2 - ジクロロエタン (3.5 ml) 中 4 - n - オクチルアニリン (0.21 g ; 1 mmol)、tert - ブチル 5 - ホルミル - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート (Ooi i et al , J . Org . Chem . , 2004 , 69 , 7765 ; 0.26 g ; 1 mmol) および $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.3 g ; 1.4 mmol) の混合物に、AcOH (0.06 ml ; 1 mmol) を、室温で、攪拌しながら、 N_2 下で添加した。2 時間攪拌した後、混合物を、 Et_2O で 20 ml にまで希釈し、1 M の NaOH ($2 \times 5 \text{ ml}$)、塩水で洗浄し、そして無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣をヘキサン (5 ml) に溶解し、そして冷凍庫 (- 18) で 1 晩、保持した。形成した結晶を濾過して取り出し、少量のヘキサンで洗浄し

10

20

30

40

50

、そして乾燥させて、無色の結晶として表題化合物 (0.32 g; 71%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 6.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 6.58 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 4.84 (broad s, 1H); 4.01 (d, 2H, J = 11.9); 3.85 (broad s, 1H); 3.8 (d, 2H, J = 11.9 Hz); 3.44 (s, 2H); 2.46 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.5 (m, 2H); 1.45 (s, 3H); 1.43 (s, 9H); 1.42 (s, 3H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 2H, J = 6.95 Hz)

【0122】

工程B: 4, 4-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサニル)-1-(4-オクチルフェニル)イミダゾリジン-2-オン: 無水DMF (4 ml) 中の工程Aの生成物 (0.17 g; 0.38 mmol) および鉱油 (0.043 g; 1.14 mmol) 中60% NaHの溶液を、1晩、約55℃で、N₂下で撹拌した。減圧下での溶媒の取り出し後、残渣を、Et₂Oで15 mlにまで希釈し、10%クエン酸、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 8:2) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.06 g; 42%) および出発物質 (0.1 g; 58%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 7.41 (d, 2H, J = 8.58 Hz); 7.12 (d, 2H, J = 8.58 Hz); 5.27 (broad s, 1H); 3.84 (d, 2H, J = 11.3 Hz); 3.78 (d, 2H, J = 11.3 Hz); 3.68 (s, 2H); 2.55 (t, 2H, J = 7.83 Hz); 1.56 (m, 2H); 1.28 (m, 10H); 0.84 (t, 3H, J = 6.76 Hz)。

【0123】

工程C: 4, 4-ビス(ヒドロキシメチル)-1-(4-オクチルフェニル)イミダゾリジン-2-オン: 実施例6、工程Eにおいて、(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサニル)-5-イル)-N-(4-オクチルベンジル)メチルアミンの代わりに工程Bの生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、FCC (SiO₂、濃NH₄OH/MeOHで飽和させたCH₂Cl₂; 98:2) による精製後、表題化合物を、79%の収率で、無色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.30 (d, 2H, J = 8.49 Hz); 7.02 (d, 2H, J = 8.49 Hz); 6.53 (s, 1H); 4.65 (broad s, 2H); 3.48-3.62 (m, 6H); 2.47 (t, 2H, J = 7.94 Hz); 1.51 (m, 2H); 1.25 (m, 10H); 0.87 (t, 3H, J = 6.94 Hz)。

【0124】

実施例9

2-(4-(4-n-オクチルフェニル)ピペラジン-1-イル)酢酸

工程A: 4-n-オクチルヨードベンゼン: 無水CH₂Cl₂ (15 ml) 中n-オクチルベンゼン (1 g; 5.2 mmol) およびCF₃SO₃Ag (1.35 g; 5.2 mmol) の懸濁液に、I₂を、0℃で添加した。得られた混合物を、室温にまで加温し、そしてさらに1時間撹拌し、次いで、Celiteのパッドを介して濾過し、新鮮なCH₂Cl₂ (2×15 ml) で洗浄し、そして合わせた濾液を、5%のNa₂SO₃、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、クリーム色のオイルとして、表題生成物および2-ヨード異性体 (1.64 g; 100%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。¹H-NMR (CDCl₃) 7.7-7.8 (m, 0.3H); 7.56 (d, 1.7H, J = 8.3 Hz); 7.29-7.16 (m, 0.6H); 6.9 (d, 1.4H, J = 8.3 Hz); 6.85-6.82 (m, 0.3H); 2.68 (t, 0.6, J = 8.01 Hz); 2.52 (t, 1.4H, J = 7.89 Hz); 1.56 (m, 2H); 1.25 (m, 10H); 0.86 (m, 3H)。

【0125】

工程B: tert-ブチル4-(ベンゾイルオキシ)ピペラジン-1-カルボキシレー

ト：DMF (11.36 ml) 中ベンゾイルペルオキシド + 15% H₂O (1.47 g ; 4.55 mmol) および K₂HPO₄ (1.19 g ; 6.8 mmol) の懸濁液に、N-BOCピペラジン (Sengmany et al, Tetrahedron, 2007, 63, 3672 ; 1 g ; 5.4 mmol) を添加し、そして混合物を、1時間、室温で撹拌した。それに、H₂O (20 ml) を添加し、そして得られた混合物を、激しく、均一になるまで撹拌した。これを、EtOAc (15 ml) で抽出した。有機相を H₂O で洗浄し、そして合わせた水相を、新鮮な EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を、H₂O、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして、無色の固体として表題生成物 (0.9 g ; 65%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.7.96 (m, 2H) ; 7.59 - 7.53 (m, 1H) ; 7.45 - 7.38 (m, 2H) ; 4.01 (m, 2H) ; 3.41 - 3.2 (m, 4H) ; 2.9 (m, 2H) ; 1.46 (s, 9H)。

10

【0126】

工程C：tert-ブチル4-(4-オクチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート：無水THF (2 ml) 中工程Aの生成物 (0.32 g ; 1.01 mmol) の溶液に、THF (0.56 ml ; 1.11 mmol) 中2MのiPrMgClを、-15で、N₂下で添加し、続いて、1時間、0で撹拌した後、THF (0.41 ml ; 0.52 mmol) の無水ZnCl₂の1.27M溶液を添加した。得られた混合物を、30分間、氷浴上、N₂下で撹拌し、そして無水THF (10 ml) 中工程Bの生成物 (0.16 g ; 0.51 mmol) およびCuCl₂ (2.5 mol%) の溶液を添加した。得られた混合物を室温にまで加温し、そしてさらに10分間撹拌した。これを、Et₂Oで20 mlにまで希釈し、5% NaHCO₃、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 9:1) によって精製して、クリーム色のシロップとして表題化合物 (0.06 g ; 31%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz) ; 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz) ; 3.55 (t, 4H, J = 5 Hz) ; 3.06 (t, 4H, J = 5 Hz) ; 2.51 (t, 2H, J = 7.94 Hz) ; 1.55 - 1.38 (m, 11H) ; 1.26 (m, 10H) ; 0.86 (t, 3H, J = 6.93 Hz)。

20

【0127】

30

工程D：1-(4-n-オクチルフェニル)ピペラジン：CH₂Cl₂ (2 ml) 中の60% TFA中工程Cの生成物 (0.06 g ; 0.16 mmol) の溶液を、15分間、室温で撹拌し、そして混合物を、EtOHで5 mlにまで希釈し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして減圧下で、1時間、保持して、表題化合物のTFA塩 (0.07 g ; 100%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 9.5 (broad s, 2H) ; 7.29 (m, 4H) ; 3.8 - 3.16 (m, 8H) ; 2.6 (t, 2H, J = 8 Hz) ; 1.58 (m, 2H) ; 1.26 (m, 10H) ; 0.86 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0128】

40

工程E：tert-ブチル2-(4-(4-オクチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセテート：CH₂Cl₂ (1 ml) 中工程Dの生成物 (0.04 g, 0.146 mmol) およびtert-ブチルプロモアセテート (0.026 ml ; 0.16 mmol) の溶液に、DIPEA (0.052 ml ; 0.32 mmol) を、室温でN₂下で添加した。この混合物を、1晩、室温で撹拌し、Et₂Oで5 mlにまで希釈し、0.1NのHCl, H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 7:3) によって精製して、無色の濃いシロップとして表題化合物 (0.05 g ; 88%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.05 (d, 2H, J = 8.6 Hz) ; 6.83 (d, 2H, J = 8.6 Hz) ; 3.32 - 3.15 (m, 6H) ; 2.73 (m, 4H) ; 2.5 (t, 2H, J = 7.9 Hz) ; 1.55 (m, 2H) ; 1.46 (s, 9H)

50

; 1.26 (m, 10H); 0.86 (m, 3H)。

【0129】

工程F: 2 - (4 - (4 - n - オクチルフェニル) ピペラジン - 1 - イル) 酢酸: CH_2Cl_2 (5 ml) 中の 60% TFA 中工程Eの生成物 (0.05 g; 0.129 mmol) の溶液を、2時間、還流し、室温まで冷却し、次いで、EtOHで7 mlにまで希釈した。得られた混合物を、減圧で保持された減圧下で1時間、エバポレートして乾燥させた。残渣を処理してEtOH (2 ml) に溶解し、そして3滴の濃 NH_4OH を添加した。得られた混合物を、減圧下で部分的に濃縮し、そして形成した沈殿物を濾過して取り出し、 Et_2O で洗浄し、そして乾燥して、無色の固体として表題化合物 (0.02 g; 47%) を得た。 ^1H -NMR ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$) 7.07 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$); 6.86 (d, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$); 4.63 (s, CD_3OH); 3.58 (s, 2H); 3.38 (m, 8H); 2.49 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); 1.53 (m, 2H); 1.24 (m, 10H); 0.83 (m, 3H)。

10

【0130】

実施例10

2 - (4 - オクチルフェネチル) プロパン - 1, 2, 3 - トリオール

工程A: 1 - エチニル - 4 - オクチルベンゼン: 乾燥 MeOH (5 ml) 中実施例3、工程A (0.1 g; 0.46 mmol)、ジメチル (1 - ジアゾ - 2 - オキシプロピル (oxopropyl)) ホスホネート (0.11 g, 0.57 mmol) および無水 K_2CO_3 (0.14 g, 1.01 mmol) の混合物を、8時間、 N_2 下で撹拌した。減圧下で溶媒を取り出した後、残渣を、 Et_2O で15 mlにまで希釈し、 H_2O ($2 \times 10 \text{ ml}$) で洗浄し、そして無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO_2 、ヘキサン) によって精製して、無色のオイルとして表題化合物 (0.05 g; 51%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.38 (d, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$); 7.11 (d, 2H, $J = 8.1 \text{ Hz}$); 3.0 (s, 1H); 2.58 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); 1.58 (t, 3H, $J = 6.96 \text{ Hz}$); 1.27 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, $J = 6.96 \text{ Hz}$)。

20

【0131】

工程B: 2, 2 - ジメチル - 5 - ((4 - オクチルフェニル) エチニル) - 1, 3 - ジオキサン - 5 - オール: 無水 THF (2 ml) 中工程Aの生成物 (0.05 g; 0.233 mmol) の溶液に、シクロヘキサン (cyclohexane) (0.13 ml; 0.26 mmol) 中 2 M の n - ブチルリチウムを滴下により、-15 で、 N_2 下で添加した。15分間、-15 で撹拌した後、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - オン (0.034 g; 0.26 mmol) を添加し、そして得られた混合物を、室温まで加温し、 Et_2O で15 mlまで希釈し、そして H_2O ($2 \times 10 \text{ ml}$)、塩水で洗浄し、そして無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾過物を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO_2 、ヘキサン / EtOAc 95; 5) によって精製して、無色のオイルとして表題化合物 (0.03 g; 63%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.33 (d, 2H, $J = 8.09 \text{ Hz}$); 7.09 (d, 2H, $J = 8.09 \text{ Hz}$); 4.11 (d, 2H, $J = 11.76 \text{ Hz}$); 3.83 (d, 2H, $J = 11.76 \text{ Hz}$); 3.99 (s, 1H); 2.57 (t, 2H, $J = 7.88 \text{ Hz}$); 1.56 (t, 3H, $J = 6.94 \text{ Hz}$); 1.49 (s, 3H); 1.46 (s, 3H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, $J = 6.96 \text{ Hz}$)。

30

40

【0132】

工程C: 2 - (4 - オクチルフェネチル) プロパン - 1, 2, 3 - トリオール: EtOH (10 ml) 中の工程Bの生成物 (0.03 g; 0.087 mmol) および 5% TFA 中 10% Pd/C (0.05 g) の混合物を、1時間、 H_2 (バルーン) 下、室温で撹拌し、次いで、Celiteのパッドを介して濾過し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ ml}$) で洗浄した。合わせた濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして減圧下で1時間

50

乾燥して、無色の固体として表題化合物 (0.027 g; 99%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.05 (s, 4H); 3.66 (broad m, 7H); 2.61 (m, 2H); 2.51 (t, 2H, J = 7.92 Hz); 1.73 (m, 2H); 1.55 (t, 3H, J = 6.93 Hz); 1.26 (m, 10H); 0.87 (t, 3H, J = 6.93 Hz)。

【0133】

実施例 11

3 - (3 - (4 - n - オクチルフェニル)ウレイド)プロパン酸

工程 A: エチル 3 - (3 - (4 - オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエート: 4 - n - オクチルアニリン (0.1 g; 0.49 mmol) に、エチル 3 - イソシアナトプロピオネート (0.08 g; 0.54 mmol) を、室温で添加した。得られた混合物を、CH₂Cl₂ で 1 ml にまで希釈し、30 分間、還流し、そしてエバポレートして乾燥させた。残渣を Et₂O (5 ml) で処置し、そして形成した固体を取り出し、そして乾燥して、無色の結晶として表題化合物 (0.15 g; 87%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.22 - 7.07 (m, 4H); 6.34 (broad s, 1H); 5.34 (m, 1H); 4.15 - 4.07 (m, 2H); 3.54 - 3.46 (m, 2H); 2.73 (m, 4H); 2.57 - 2.51 (m, 4H); 1.58 (m, 2H); 1.27 - 1.19 (m, 13H); 0.86 (m, 3H)。

【0134】

工程 B: 3 - (3 - (4 - n - オクチルフェニル)ウレイド)プロパン酸: ジオキサン (1 ml) 中工程 A の生成物 (0.05 g; 0.143 mmol) の溶液に、2 N の KOH (0.36 ml; 0.72 mmol) を添加し、そして混合物を、15 分間、還流し、室温にまで冷却し、そして減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣を、H₂O で 2 ml にまで希釈し、そして濾過した。濾液を、クエン酸で pH 約 4 にまで酸性にした。形成した固体を濾過して取り出し、H₂O (3 × 2 ml) で洗浄し、減圧下で乾燥させて、無色の固体として表題化合物 (0.03 g; 65%) を得た。¹H-NMR (CD₃OD + CDCl₃) 7.16 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.0 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 4.21 (s, CD₃OH); 3.4 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.73 (m, 4H); 2.5 - 2.44 (m, 4H); 1.5 (m, 2H); 1.2 (m, 10H); 0.81 (m, 3H)。

【0135】

実施例 12

3 - (3 - メチル - 3 - (4 - オクチルフェニル)ウレイド)プロパン酸

工程 A: tert - ブチル 4 - n - オクチルフェニル (メチル) カルバメート: 4 - n - オクチルアニリン (0.09 g; 0.44 mmol) およびジ - tert - ブチルジカルボネート (0.1 g; 0.46 mmol) および数滴のトリエチルアミンの混合物を、約 50 °C で、1 時間、N₂ 下で攪拌し、室温まで冷却し、そして 30 分間、減圧下で保持した。残渣を無水 DMF (2 ml) に溶解し、そして鉱油 (0.02 g; 0.47 mmol) 中 60% の NaH をそれに添加し、続いて、30 分間 N₂ 下で攪拌した後、MeI (0.03 ml; 0.47 mmol) を添加した。得られた混合物を 3 時間、室温で攪拌し、そして溶媒を、減圧下で取り出した。残渣を、Et₂O で 15 ml にまで希釈し、5% Na₂SO₃、H₂O、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして、クリーム色の固体として表題化合物 (0.14 g; 100%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.14 - 6.99 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 2.55 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (m, 3H)。

【0136】

工程 B: N - メチル - 4 - n - オクチルアニリン: CH₂Cl₂ (5 ml) 中の 60% TFA 中工程 D の生成物 (0.14 g; 0.44 mmol) の溶液を、30 分間、室温で攪拌し、そして混合物を、EtOH で 5 ml にまで希釈し、そして数滴の濃 HCl を添加

した。これを、減圧下でエバポレートして乾燥させ、減圧下で1時間保持し、そして残渣を飽和NaHCO₃ (5 ml)とEt₂O (15 ml)との間で分別した。有機相を無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 9:1)によって精製して、クリーム色の固体として表題化合物 (0.055 g; 57%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.01 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.55 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 3.55 (broad s, 1H); 2.81 (s, 3H); 2.49 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.56 (m, 2H); 1.28 (m, 10H); 0.88 (t, 3H, J = 6.8 Hz)。

【0137】

工程C: エチル3-(3-メチル-3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエート: 実施例11、工程Aにおいて、4-n-オクチルアニリンの代わりに工程Bの生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、99%の収率で、無色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.15 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 7.05 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 4.77 (m, 1H); 4.03 (q, 2H, J = 7.14 Hz); 3.54 (m, 2H); 3.37 (qr, 2H, J = 6.1 Hz); 3.18 (s, 3H); 2.55 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.44 (t, 2H, J = 6.1 Hz); 1.57 (m, 2H); 1.25 (m, 10H); 1.13 (t, 3H, J = 7.14 Hz); 0.83 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0138】

工程D: 3-(3-メチル-3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパン酸: 実施例11、工程Bにおいて、エチル3-(3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエートの代わりに工程Cの生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、84%の収率で、無色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.19 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 7.09 (d, 2H, J = 8.3 Hz); 4.83 (m, 1H); 3.54 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.22 (s, 3H); 2.6-2.5 (m, 4H); 1.59 (m, 2H); 1.27 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, J = 7 Hz)。

【0139】**実施例13**

3-(3-(4-オクチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロパン酸

工程A: エチル3-(3-(4-オクチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロパノエート: 無水DMF (2 ml)中実施例11、工程Aの生成物 (0.05 g; 0.143 mmol)の溶液に、鉱油中60%NaH (0.014 g; 0.344 mmol)を、室温で添加した。1時間撹拌した後、それに、1,2-ジプロモエタン (0.172 ml; 0.2 mmol)を添加した。これを、約50℃で、1時間、N₂下で撹拌し、室温(room)にまで冷却し、そして減圧下で溶媒を取り出した。残渣を、Et₂Oで15 mlにまで希釈し、H₂O、塩水で洗浄し、無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc 9.5:0.5)によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.02 g; 37%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.4 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.1 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 4.13 (q, 2H, J = 7.1 Hz); 3.76 (m, 2H); 3.57 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 3.5 (m, 2H); 2.6 (t, 2H, J = 6.7 Hz); 2.53 (t, 2H, J = 7.9 Hz); 1.55 (m, 2H); 1.24 (m, 13H); 0.85 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

【0140】

工程B: 3-(3-(4-オクチルフェニル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)プロパン酸: 実施例11、工程Bにおいて、エチル3-(3-(4-オクチルフェニル

）ウレイド）プロパノエートの代わりに工程 A の生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、33%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.39 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); 7.11 (d, 2H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); 3.78 (t, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$); 3.6 - 3.4 (m, 4H); 3.22 (s, 3H); 2.66 (t, 2H, $J = 6.5 \text{ Hz}$); 2.53 (t, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$); 1.55 (m, 2H); 1.25 (m, 10H); 0.85 (t, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)。

【0141】

実施例 14

2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) ウレイド) 酢酸

工程 A: エチル 2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) ウレイド) アセテート: 実施例 3、工程 A において、4 - n - オクチルアニリンの代わりに実施例 6、工程 C の生成物を使用し、そしてエチル 3 - イソシアナトプロピオネートの代わりにエチル 2 - イソシアナトアセテートを使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、75%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.18 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 7.11 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 4.86 (m, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.32 (d, 2H, $J = 5.6 \text{ Hz}$); 4.16 (q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); 3.97 (d, 2H, $J = 5.3 \text{ Hz}$); 2.56 (t, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 1.56 (m, 2H); 1.25 (m, 13H); 0.86 (t, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)。

【0142】

工程 B: 2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) ウレイド) 酢酸: 実施例 11、工程 B において、エチル 3 - (3 - (4 - オクチルフェニル) ウレイド) プロパノエートの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、87%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 7.15 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 7.07 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 4.63 (CD_3OH); 4.26 (s, 2H); 3.86 (s, 2H); 2.52 (t, 2H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); 1.54 (m, 2H); 1.22 (m, 10H); 0.83 (t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$)。

【0143】

実施例 15

2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) 酢酸

工程 A: tert - ブチル 2 - (2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) アセテート: 無水 DMF (5 ml) 中イミダゾリジン - 2 - オン (0.2 g; 2.3 mmol) の溶液に、鉱油中 60% NaH (0.18 g; 4.6 mmol) を、 N_2 下室温で添加した。1 時間攪拌した後、tert - ブチル 2 - プロモアセテート (0.35 ml; 2.3 mmol) を添加した。得られた混合物を、さらに 2 時間攪拌し、そして溶媒を、減圧下で取り出した。残渣を、EtOAc で 15 ml にまで希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO_2 、EtOAc) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.12 g; 26%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.61 (broad s, 1H); 3.83 (s, 2H); 3.58 - 3.41 (m, 4H); 1.44 (s, 9H)。

【0144】

工程 B: tert - ブチル 2 - (3 - (4 - オクチルベンジル) - 2 - オキシイミダゾリジン - 1 - イル) アセテート: 無水 DMF (5 ml) 中工程 A の生成物 (0.03 g; 0.15 mmol) の溶液に、鉱油中 60% NaH (0.006 g; 0.15 mmol) を、 N_2 下室温で添加した。1 時間攪拌した後、実施例 4、工程 B の生成物 (0.042 g; 0.15 mmol) を添加した。得られた混合物を、さらに 4 時間攪拌し、そして溶媒を、減圧下で取り出した。残渣を、EtOAc で 10 ml にまで希釈し、 H_2O 、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、FCC (SiO_2 、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、無

10

20

30

40

50

色の固体として表題化合物 (0.01 g; 16%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.16 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$); 7.11 (d, 3H, $J = 8.1\text{ Hz}$); 4.34 (s, 2H); 3.95 (s, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.21 (m, 2H); 2.56 (t, 3H, $J = 7.9\text{ Hz}$); 1.65 (m, 2H); 1.43 (s, 9H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

【0145】

工程C: 2-(3-(4-オクチルベンジル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)酢酸: 実施例9、工程Fにおいて、tert-ブチル2-(4-(4-オクチルフェニル)ピペラジン-1-イル)アセテートの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、46%の収率で、無色の固体として得た。 ^1H -NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) 7.0 (m, 4H); 4.42 (s, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.11 (m, 2H); 2.44 (t, 2H, $J = 7.8\text{ Hz}$); 1.43 (m, 2H); 1.13 (m, 10H); 0.73 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

【0146】

実施例16

2-(1-(4-オクチルベンジル)ヒドラジン-カルボキサミド)酢酸

工程A: tert-ブチル2-(4-オクチルベンジリデン)ヒドラジンカルボキシレート: 無水 CH_2Cl_2 (5 ml) 中実施例3、工程A (0.1 g; 0.46 mmol) および tert-ブチルカルバゼート (0.06 g; 0.46 mmol) の混合物に、無水 MgSO_4 を添加し、そして得られた懸濁液を、2時間、室温で激しく攪拌し、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、黄色がかった固体として、表題化合物 (0.13 g; 87%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.8 (broad s, 1H); 7.56 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$); 7.15 (d, 2H, $J = 8.1\text{ Hz}$); 2.58 (t, 2H, $J = 7.9\text{ Hz}$); 1.59 (m, 2H); 1.52 (s, 9H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

【0147】

工程B: tert-ブチル2-(4-オクチルベンジル)ヒドラジンカルボキシレート: 無水THF (1 ml) 中工程Aの生成物 (0.13 g; 0.391 mmol) および氷 AcOH (0.6 ml) の溶液に、 NaBH_3CN (0.06 g; 0.95 mmol) を、約0 (氷浴) で添加した。得られた混合物を、1晩、室温で攪拌し、次いで、 Et_2O で15 ml にまで希釈した。これを、5% NaHCO_3 、 H_2O 、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、無色のシロップとして、表題化合物 (0.01 g; 16%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.23 (d, 2H, $J = 8\text{ Hz}$); 7.12 (d, 3H, $J = 8\text{ Hz}$); 6.0 (s, 1H); 4.1 (broad s, 2H); 3.94 (s, 2H); 2.57 (t, 3H, $J = 7.9\text{ Hz}$); 1.56 (m, 2H); 1.45 (s, 9H); 1.26 (m, 10H); 0.86 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

【0148】

工程C: tert-ブチル2-(2-エトキシ-2-オキソエチルカルバモイル)-2-(4-オクチルベンジル)-ヒドラジン-カルボキシレート: 実施例14、工程Aにおいて、4-n-オクチルベンジルアミン (octylbenzylamine) の代わりに工程Bの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、84%の収率で、無色の固体として得た。 ^1H -NMR (CDCl_3) 7.14 (m, 4H); 5.95 (s, 1H); 5.87 (t, 1H, $J = 5\text{ Hz}$); 4.5 (broad s, 1H); 4.19 (q, 2H, $J = 7.1\text{ Hz}$); 4.03 (d, 2H, $J = 5\text{ Hz}$); 2.57 (t, 2H, $J = 7.9\text{ Hz}$); 1.56 (m, 2H); 1.44 (s, 9H); 1.27 (m, 13H); 0.86 (t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$)。

【0149】

工程D：エチル2-（1-（4-オクチルベンジル）ヒドラジンカルボキサミド）アセテート：実施例12、工程Bにおいて、tert-ブチル4-n-オクチルフェニル（メチル）カルバメートの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、89%の収率で、クリーム色の固体として得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）7.15（m，4H）；6.84（broad m，1H）；4.66（s，2H）；4.2（q，2H， $J=7.14\text{ Hz}$ ）；4.02（d，2H， $J=5.8\text{ Hz}$ ）；3.42（bs，2H）；2.57（t，2H， $J=7.9\text{ Hz}$ ）；1.57（m，2H）；1.27（m，13H）；0.86（t，3H， $J=6.9\text{ Hz}$ ）。

10

【0150】

工程E：2-（1-（4-オクチルベンジル）ヒドラジンカルボキサミド）酢酸：実施例11、工程Bにおいて、エチル3-（3-（4-オクチルフェニル）ウレイド）プロパノエートの代わりに工程Dの生成物を使用する場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、78%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）7.15（m，4H）；6.91（t，1H， $J=5.7\text{ Hz}$ ）；4.66（s，2H）；4.02（d，2H， $J=5.7\text{ Hz}$ ）；3.56（bs，3H）；2.57（t，2H， $J=7.9\text{ Hz}$ ）；1.58（m，2H）；1.26（m，10H）；0.86（t，3H， $J=7\text{ Hz}$ ）。

20

【0151】

実施例17

3-（5-オクチルインドリン-1-カルボキサミド）プロパン酸

工程A：5-ヨードインドリン：AcOH（5ml）中5-ヨードインドール（0.2g；0.82mmol）の溶液に、 NaBH_3CN （0.2g；3.8mmol）を、約10で、 N_2 下で添加した。1時間、室温で撹拌した後、溶媒を減圧下で取り出し、そして残渣を Et_2O で30mlにまで希釈し、そして1NのNaOH（5ml）、 H_2O （ $2 \times 5\text{ ml}$ ）、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして、表題化合物（0.2g；99%）を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）7.35（s，1H）；7.25（d，1H， $J=8.15\text{ Hz}$ ）；6.43（d，1H， $J=8.15\text{ Hz}$ ）；5.21（bs，1H）；3.54（t，2H， $J=8.36\text{ Hz}$ ）；2.99（t，2H， $J=8.36\text{ Hz}$ ）。

30

【0152】

工程B：エチル3-（5-ヨードインドリン-1-カルボキサミド）プロパノエート：実施例11、工程Aにおいて、4-n-オクチルアニリンの代わりに工程Aの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、99%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）7.67（d，1H， $J=8.3\text{ Hz}$ ）；7.4（m，2H）；5.34（m，1H）；4.14（q，2H， $J=7.1\text{ Hz}$ ）；3.86（t，2H， $J=8.8\text{ Hz}$ ）；3.56（q，2H， $J=5.9\text{ Hz}$ ）；3.13（t，2H， $J=8.6\text{ Hz}$ ）；2.58（t，2H， $J=5.7\text{ Hz}$ ）；1.26（t，3H， $J=7.1\text{ Hz}$ ）。

40

【0153】

工程C：エチル3-（5-（オクタ-1-イニル）インドリン-1-カルボキサミド）プロパノエート：工程Bの生成物（0.16g；0.41mmol）、1-オクチン（0.073ml；0.49mmol）、 $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ （0.02g；0.028mmol）およびCuI（0.005g；0.026mmol）の混合物を、減圧下で脱気し、そして乾燥 N_2 を飽和させた。DIEA（0.5ml）の添加後、得られた混合物を、2時間、室温で N_2 下で撹拌した。減圧下で溶媒を取り出し、そして残渣を、 EtOAc で15mlにまで希釈し、5%クエン酸、5% NaHCO_3 、 H_2O 、塩水で洗浄し、無水 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし

50

て乾燥させ、そして残渣を、 $\text{FCC}(\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2)$ によって精製して、褐色がかった固体として表題化合物(0.1 g; 65%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.75(d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); 7.16(d, 1H, $J = 8.4 \text{ Hz}$); 7.1(s, 1H); 5.34(t, 1H, $J = 5.8 \text{ Hz}$); 4.11(q, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); 3.82(t, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 3.52(m, 2H); 3.06(t, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 2.56(t, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$); 2.33(t, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); 1.53(m, 2H); 1.52(m, 2H); 1.26(m, 6H); 1.23(t, 2H, $J = 7.1 \text{ Hz}$); 0.86(t, 3H, $J = 6.9 \text{ Hz}$)。

【0154】

工程D: エチル3-(5-オクチルインドリン-1-カルボキサミド)プロパノエート: EtOH (15 ml)中工程Cの生成物(0.1 g; 0.27 mmol)および10% Pd/C (0.1 g)の混合物を、室温で1時間、 H_2 (バルーン)下で撹拌した。触媒を、 Celite パッドを介する濾過によって取り出し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 10 \text{ ml}$)で洗浄し、そして合わせた濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させて、無色の固体として表題化合物(0.09 g; 90%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.71(d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 6.94(d, 1H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 6.93(s, 1H); 5.29(m, 1H); 4.14(q, 2H, $J = 7 \text{ Hz}$); 3.82(t, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 3.57(q, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$); 3.11(t, 2H, $J = 8.6 \text{ Hz}$); 2.59(t, 2H, $J = 5.7 \text{ Hz}$); 2.51(t, 2H, $J = 7.7 \text{ Hz}$); 1.57(m, 2H); 1.26(m, 13H); 0.86(t, 3H, $J = 7 \text{ Hz}$)。

【0155】

工程E: 3-(5-オクチルインドリン-1-カルボキサミド)プロパン酸: 実施例1、工程Bにおいて、エチル3-(3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエートの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、84%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.68(d, 1H, $J = 8.7 \text{ Hz}$); 6.94(m, 2H); 5.24(t, 1H, $J = 5.9 \text{ Hz}$); 3.86(t, 2H, $J = 8.7 \text{ Hz}$); 3.58(q, 2H, $J = 5.9 \text{ Hz}$); 3.11(t, 2H, $J = 8.5 \text{ Hz}$); 2.67(t, 2H, $J = 5.8 \text{ Hz}$); 2.5(t, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 1.54(m, 2H); 1.25(m, 10H); 0.86(t, 3H, $J = 6.8 \text{ Hz}$)。

【0156】

実施例18

4-(4-(N-(6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)スルファモイル)フェニル)ブチル-ジヒドロゲンホスフェート:

工程A: 4-プロモ-N-(6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド: 無水 CH_2Cl_2 (5 ml)および Et_3N (0.65 ml、過剰)中4-プロモ-ベンゼンスルホニルクロリド(0.6 g, 2.34 mmol)の撹拌溶液に、0 で、(-)cis-ミルタニルアミン(0.36 g、2.34 mmol)を添加し、そして1晩、室温で、撹拌を継続した。反応混合物を、 CH_2Cl_2 (15 ml)で希釈し、そして H_2O ($2 \times 100 \text{ ml}$)で洗浄した。有機層を分離し、そして MgSO_4 上で乾燥させ、そして溶媒を蒸留して、青白色のペーストとして表題化合物(0.87 g、100%)を得、これを静置して固化させた。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 7.70(d, 2H, $J = 6.78 \text{ Hz}$); 6.64(d, 2H, $J = 6.90 \text{ Hz}$); 2.91(t, 2H, $J = 7.59 \text{ Hz}$); 2.32-2.29(m, 1H); 2.11-2.06(m, 1H); 1.91-1.81(m, 6H); 1.39-1.31(m, 1H); 1.11(s, 3H); 0.86(s, 3H)。

【0157】

工程B: N-(6,6-ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン-2-イル)-4-

(4 - ヒドロキシブタ - 1 - イニル) ベンゼンスルホンアミド : DMF (5 m l) および D I P E A (0 . 5 m l) の混合物中工程 A の生成物 (0 . 3 7 g , 0 . 5 m m o l) およびブタ - 3 - イン - 1 - オール (0 . 1 2 m l 、過剰) の溶液を、 N_2 で脱気し、そして $C l_2 P d (P P h_3)_2$ (0 . 0 7 g) を添加し、続いて、触媒量の $C u I$ を添加し、そして混合物を 1 6 時間、室温で撹拌した。反応を、飽和 $N H_4 C l$ 溶液でクエンチし、そして $H_2 O$ で希釈し、続いて、 $E t O A c$ (1 0 0 m l) で抽出した。有機層を分離し、 $M g S O_4$ 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、 $F C C (S i O_2 , \text{ヘキサン} / E t O A c)$ により精製して、クリーム色のペーストとして生成物 (0 . 1 1 g 、60%) を得た。 $^1 H - N M R (C D C l_3)$ 7 . 6 6 (d , 2 H , $J = 8 . 4 3 H z$) ; 7 . 5 1 (d , 2 H , $J = 8 . 4 3 H z$) ; 3 . 8 1 (b , 2 H) ; 3 . 0 1 - 2 . 8 6 (m , 2 H) ; 2 . 7 1 - 2 . 6 7 (m , 4 H) ; 2 . 5 0 - 2 . 1 0 (m , 2 H) ; 1 . 9 4 - 1 . 8 2 (m , 5 H) ; 1 . 5 2 - 1 . 4 8 (m , 1 H) ; 1 . 1 8 (s , 3 H) ; 1 . 0 2 (s , 3 H) 。

10

【 0 1 5 8 】

工程 C : N - (6 , 6 - ジメチルビスクロ [3 . 1 . 1] ヘブタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミド : $E t O H$ (1 0 m l) 中工程 B の生成物 (0 . 1 1 g ; 0 . 3 m m o l) および 10% $P d / C$ (0 . 0 6 g) の混合物を、1 6 時間、 H_2 下で撹拌した。触媒を、 $C e l i t e$ パッドを介して濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させて、クリーム色のゴムとして表題化合物 (0 . 1 1 g 、100%) を得た。 $^1 H - N M R (C D C l_3)$ 7 . 7 4 (d , 2 H , $J = 7 . 8 9 H z$) ; 7 . 2 9 (d , 2 H , $J = 8 . 0 1 H z$) ; 4 . 9 (b s , 1 H , $N H$) ; 3 . 7 1 - 3 . 6 5 (m , 2 H) ; 2 . 9 2 - 2 . 8 7 (m , 2 H) ; 2 . 7 0 (t , 2 H , $J = 7 . 7 4 H z$) ; 2 . 4 5 - 2 . 3 0 (m , 1 H) ; 2 . 2 5 - 2 . 1 0 (m , 1 H) ; 1 . 8 6 - 1 . 5 8 (m , 9 H) ; 1 . 3 - 1 . 1 (m , 2 H) ; 1 . 0 8 (s , 3 H) ; 0 . 8 3 (s , 3 H) 。

20

【 0 1 5 9 】

工程 D : 4 - (4 - (N - (6 , 6 - ジメチルビスクロ [3 . 1 . 1] ヘブタン - 2 - イル) スルファモイル) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート : 無水 $C H_2 C l_2$ (3 m l) 中 $P O C l_3$ (0 . 0 0 6 m l 、0 . 6 6 m m o l) の撹拌溶液に、 $t e r t$ - ブタノール (0 . 0 6 2 m l 、0 . 6 5 m m o l) および $E t_3 N$ (0 . 0 9 m l 、0 . 6 5 m m o l) の溶液を、滴下により 0 で、 N_2 下で添加した。混合物を、0 . 5 時間撹拌し、そしてそれに、無水 $C H_2 C l_2$ (1 m l) および $E t_3 N$ (0 . 0 3 m l) の混合物中工程 C の生成物 (0 . 0 8 g 、0 . 2 2 m m o l) の溶液を、滴下で添加した。混合物を、1 時間、室温で撹拌した。溶媒を、減圧下でエバポレートし、そして混合物が均一になるまで、残渣を、10% $N a O H$ の溶液で滴下で処置した。これを $C H_2 C l_2$ (2×10 m l) で洗浄し、そして水相を 2 M の $H C l$ で酸性にした。生成物を、 $C H_2 C l_2$ (20 m l) で抽出し、そして $M g S O_4$ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、青白色のペーストとして表題化合物 (0 . 0 6 5 g ; 65%) を得た。 $^1 H - N M R (C D C l_3)$ 7 . 6 7 (d , 2 H , $J = 7 . 1 3 H z$) ; 7 . 2 3 (d , 2 H) ; 3 . 9 4 (b s , 1 H , $N H$) ; 3 . 8 6 (d , 2 H , $J = 7 . 6 7 H z$) ; 2 . 5 8 (b , 2 H) ; 2 . 2 8 (b , 1 H) ; 2 . 1 3 (b , 1 H) ; 1 . 8 4 - 1 . 8 2 (b , 5 H) ; 1 . 3 5 (b , 4 H) ; 1 . 2 2 - 1 . 2 4 (b , 2 H) ; 0 . 9 6 (s , 3 H) ; 0 . 8 6 (s , 3 H) 。

30

40

【 0 1 6 0 】

実施例 19

4 - (4 - (3 - (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) プロピル) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート

工程 A : 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - (1 H - インドール - 3 - イル) エテノン : 無水 $E t_2 O$ (10 m l) 中インドール (0 . 5 g 、4 . 3 m m o l) の撹拌溶液に、無水ピリジン (0 . 5 m l) を、0 で添加し、続いて、滴下で $(C F_3 C O)_2 O$ (0 .

50

87 ml、5.16 mmol) を添加した。混合物を、15 分間攪拌し、そして溶媒をエバポレートして乾燥させた。残渣を、EtOAc で 20 ml にまで希釈し、H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、そして濾液をエバポレートして乾燥させた。残渣を、CH₃OH から結晶化して、無色の固体として表題化合物 (0.56 g; 61%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 9.04 (broad s, 1H); 8.40 (t, 1H, J = 4.11 Hz); 8.06 (s, 1H); 7.48 - 7.45 (m, 1H); 7.40 - 7.35 (m, 2H)。

【0161】

工程 B: 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (1 - (プロブ - 2 - イニル) - 1H - インドール - 3 - イル) エタノン: 無水 DMF (8 ml) 中工程 A の生成物 (0.55 g、2.58 mmol)、K₂CO₃ (0.43 g、3.11 mmol) およびプロパルギル (propargyl) ブロミド (2 ml) の混合物を、4 時間攪拌した。混合物を、NH₄Cl 溶液でクエンチし、そして EtOAc で 50 ml にまで希釈した。有機層を分離し、そして H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして、黄色の結晶物質として表題化合物 (0.57 g; 88%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.41 - 8.38 (b, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.48 - 7.31 (m, 3H); 4.96 (d, 2H, J = 2.55 Hz); 2.58 (t, 1H, J = 2.55 Hz)。

【0162】

工程 C: 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (1 - (3 - (4 - ヨードフェニル) プロブ - 2 - イニル) - 1H - インドール - 3 - イル) エタノン: 室温での DMF: DIPEA (10 ml: 0.5 ml) の混合物中の工程 B の生成物 (0.25 g、1 mmol)、1, 4 ジ - ヨードベンゼン (0.4 g、1.2 mmol)、Cl₂Pd (PPh₃)₂ (0.06 g) および触媒量の CuI の混合物を、減圧下で脱気し、そして N₂ で飽和させた。これを、1 晩、室温で攪拌し、NaHCO₃ 溶液でクエンチし、そして EtOAc で 50 ml にまで希釈した。有機層を分離し、そして H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン / EtOAc) によって精製して、淡黄色の固体として表題化合物 (0.28 g; 51%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.43 - 8.40 (b, 1H); 8.12 (b, 1H); 7.66 (t, 2H, J = 8.36 Hz); 7.55 - 7.51 (m, 1H); 7.44 - 7.38 (m, 2H); 7.14 (d, 2H, J = 8.30 Hz); 5.16 (s, 2H)。

【0163】

工程 D: 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (1 - (3 - (4 - (4 - ヒドロキシブタ - 1 - イニル) フェニル) プロブ - 2 - イニル) - 1H - インドール - 3 - イル) エタノン: 実施例 18、工程 B において、4 - ブロモ - N - (6, 6 - ジメチルピシクロ [3.1.1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、84% の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.43 - 8.40 (m, 1H); 8.14 (s, 1H); 7.56 - 7.53 (m, 1H); 7.44 - 7.37 (m, 2H); 7.37 (s, 4H); 5.19 (s, 2H); 3.8 (t, 2H, J = 6.24 Hz); 2.69 (t, 2H, J = 6.24 Hz); 1.76 (bs, 1H)。

【0164】

工程 E: 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (1 - (3 - (4 - (4 - ヒドロキシブチル) フェニル) プロピル) - 1H - インドール - 3 - イル) エタノン: 実施例 18、工程 C において、N - (6, 6 - ジメチルピシクロ [3.1.1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシブタ - 1 - イニル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程 D の生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、92% の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.40 (broad s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.37 - 7.32 (m, 3H); 7.11 (d, 2H, J = 8.0

10

20

30

40

50

7 H z) ; 7 . 0 5 (d , 2 H , J = 8 . 0 7 H z) ; 4 . 1 9 (t , 2 H , J = 7 . 1 7 H z) ; 3 . 7 2 - 3 . 6 3 (m , 4 H) ; 2 . 6 6 - 2 . 5 9 (m , 4 H) ; 1 . 6 8 - 1 . 6 0 (m , 4 H) 。

【 0 1 6 5 】

工程 F : 4 - (4 - (3 - (3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 1 H - イン
ドール - 1 - イル) プロピル) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート : 実施例 1
8、工程 D において、N - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イ
ル) - 4 - (4 - ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程 E の生成物
を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、73%の収率で、青白色のペー
ストとして得た。¹H - NMR (C D C l ₃) 8 . 3 5 (b r o a d s , 1 H) ; 7 . 8 3 (s , 1 H) ; 7 . 3 6 - 7 . 3 0 (m , 3 H) ; 7 . 1 0 - 6 . 9 3 (m , 4 H)
; 3 . 9 8 (m , 2 H) ; 2 . 5 5 - 2 . 5 0 (m , 6 H) ; 2 . 2 3 - 2 . 1 5 (m , 2 H) ; 1 . 5 9 (b , 4 H) 。

10

【 0 1 6 6 】

実施例 2 0

4 - (4 - (2 - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エト
キシ) フェニル) ブチル - ジヒドロゲンホスフェート

工程 A : 2 - (2 - (4 - ヨードフェノキシ) エチル) - 6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1]
ヘプタン : 無水 D M F (5 m l) 中 4 - ヨードフェノール (0 . 5 g ; 2 . 2 7 m m o l) および 6 0 % N a H (0 . 1 6 g 、 2 . 3 m m o l) の攪拌懸濁液に、2
- (2 - プロモエチル) - 6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン (0 . 5 g
, 2 . 2 m m o l) を添加し、そして混合物を、3 時間、室温で攪拌した。さらなる 2 -
(2 - プロモエチル) - 6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン (0 . 2 g)
の添加後、混合物を、さらに 2 時間攪拌し、N H ₄ C l 溶液でクエンチし、そして E t O
A c で 2 0 m l にまで希釈した。有機層を分離し、M g S O ₄ 上で乾燥させ、そして濾過
した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、F C C (S i O ₂ 、ヘキサン
/ E t O A c) によって精製して、無色のペーストとして表題化合物 (0 . 6 1 g ; 7 3 %
) を得た。¹H - NMR (C D C l ₃) 7 . 5 1 (d , 2 H , J = 8 . 9 1 H z) ; 6 . 6 4 (d , 2 H , J = 8 . 8 8 H z) ; 3 . 8 8 (t , 2 H , J = 3 . 2 1 H z) ; 2 . 3 4 - 1 . 8 4 (m , 1 0 H) ; 1 . 1 7 (s , 3 H) ; 1 . 0 1 (s , 3 H) 。

20

30

【 0 1 6 7 】

工程 B : 4 - (4 - (2 - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 -
イル) エトキシ) フェニル) ブタ - 3 - イン - 1 - オール : 実施例 1 8、工程 B において
、4 - プロモ - N - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミドの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似のプロセスにより
、表題化合物を、78%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (C D C
l ₃) 7 . 2 9 (d , 2 H , J = 8 . 7 6 H z) ; 6 . 7 8 (d , 2 H , J = 8 . 8 2 H
z) ; 3 . 8 0 - 3 . 7 6 (m , 2 H) ; 3 . 9 2 (t , 2 H , J = 1 . 8 9 H z) ; 2 . 6 5 (t , 2 H , J = 6 . 2 1 H z) ; 1 . 9 2 - 1 . 8 1 (m , 1 0 H) ; 1 . 1 8
(s , 3 H) ; 1 . 0 1 (s , 3 H) 。

40

【 0 1 6 8 】

工程 C : 4 - (4 - (2 - (6 , 6 - ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 -
イル) エトキシ) フェニル) ブタン - 1 - オール : 実施例 1 8、工程 C において、N - (6 , 6 -
ジメチルビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシ
ブタ - 1 - イニル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、
類似のプロセスにより、表題化合物を、99%の収率で、無色のペーストとして得た。¹
H - NMR (C D C l ₃) 7 . 0 5 (d , 2 H , J = 8 . 5 4 H z) ; 6 . 7 8 (d , 2
H , J = 8 . 5 8 H z) ; 3 . 9 1 (t , 2 H , J = 6 . 8 1 H z) ; 3 . 6 4 (t , 2
H , J = 6 . 0 2 H z) ; 2 . 5 7 - 2 . 5 3 (m , 2 H) ; 1 . 9 0 - 1 . 5 7 (m , 1 4 H) ; 1 . 1 8 (s , 3 H) ; 1 . 0 1 (s , 3 H) 。

50

【0169】

工程D：4 - (4 - (2 - (6 , 6 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) エトキシ) フェニル) ブチル - ジ - ヒドロゲンホスフェート：実施例 18、工程Dにおいて、N - (6 , 6 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシブチル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、60%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7 . 05 (d , 2 H , J = 8 . 31 Hz) ; 6 . 74 (d , 2 H , J = 8 . 16 Hz) ; 3 . 93 - 3 . 84 (m , 4 H) ; 2 . 53 - 2 . 15 (m , 16 H) ; 1 . 15 (s , 3 H) ; 0 . 99 (s , 3 H) 。

【0170】

実施例 21

2 - (4 - (2 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) エチル) フェノキシ) エタノール

工程A：4 - ((6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) エチニル) フェニルアセテート：実施例 18、工程Bにおいて、4 - ブロモ - N - (6 , 6 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドおよびブタ - 3 - イン - 1 - オールの代わりに、それぞれ、4 - ヨードフェニルアセテートおよび2 - エチニル - 6 - メトキシベンゾフランを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、56%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7 . 56 (d , 2 H , J = 8 . 67 Hz) ; 7 . 41 (d , 1 H , J = 8 . 58 Hz) ; 7 . 10 (d , 2 H , J = 8 . 7 Hz) ; 6 . 97 (d , 1 H , J = 1 . 92 Hz) ; 6 . 9 (s , 1 H) ; 6 . 88 (bd , 1 H , J = 8 . 61 Hz) ; 3 . 85 (s , 3 H) ; 2 . 3 (s , 3 H) 。

【0171】

工程B：4 - (2 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) エチル) フェノール：実施例 18、工程Cにおいて、N - (6 , 6 - ジメチルピシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシブタ - 1 - イニル) ベンゼンスルホンアミドの代わりに工程Aの生成物を使用した場合、類似のプロセス（高圧のH₂）により、表題化合物を、96%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7 . 25 - 7 . 19 (m , 2 H) ; 7 . 02 - 6 . 97 (m , 3 H) ; 6 . 38 - 6 . 35 (m , 2 H) ; 4 . 81 - 4 . 72 (m , 1 H) ; 3 . 75 (s , 3 H) ; 3 . 24 - 3 . 16 (m , 1 H) ; 2 . 83 - 2 . 73 (m , 3 H) ; 2 . 27 (s , 3 H) ; 2 . 13 - 2 . 07 (m , 1 H) ; 2 . 06 - 1 . 92 (m , 1 H) 。

【0172】

工程C：エチル 2 - (4 - (2 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル) エチル) フェノキシ) アセテート：無水DMF (5 ml) 中工程Aの生成物 (0 . 05 g ; 0 . 19 mmol) およびK₂CO₃ (0 . 05 g , 0 . 36 mmol) の溶液に、エチル - ブロモアセテート (0 . 025 ml , 0 . 22 mmol) を、室温で添加した。混合物を、2時間攪拌し、そして飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc (100 ml) 中で抽出し、そしてH₂Oで洗浄した。有機層を分離し、そしてMgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、青白色のオイルとして表題化合物 (0 . 07 g ; 100%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7 . 10 (d , 2 H , J = 8 . 39 Hz) ; 6 . 97 (d , 1 H , J = 8 . 46 Hz) ; 6 . 80 (t , 2 H , J = 8 . 36 Hz) ; 6 . 35 - 6 . 33 (m , 2 H) ; 4 . 75 - 4 . 71 (m , 1 H) ; 4 . 56 (s , 2 H) ; 4 . 22 (q , 2 H , J = 14 . 36 , 7 . 17 Hz) ; 3 . 72 (s , 3 H , OMe) ; 3 . 2 - 3 . 13 (m , 1 H) ; 2 . 79 - 2 . 69 (m , 3 H) ; 2 . 0 - 1 . 87 (m , 2 H) ; 1 . 26 (t , 3 H , J = 7 . 12 Hz) 。

【0173】

工程D：2 - (4 - (2 - (6 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 2 - イル

エチル)フェノキシ)エタノール:無水Et₂O(5ml)中LiAlH₄(0.01g、0.026mmol)の攪拌スラリーに、無水Et₂O(2ml)中工程Cの生成物(0.04g、0.11mmol)の溶液を滴下で添加し、そして攪拌を、0.5時間、室温で継続した。反応混合物をEtOAc:H₂O:MeOH混合物(7ml:3ml:1ml)でクエンチし、EtOAcで20mlにまで希釈し、そしてCeliteを介して濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、減圧下で乾燥させて、無色の固体として表題化合物(0.032g;94%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃)7.13(d, 2H, J=8.54Hz);6.99(d, 1H, J=8.56Hz);6.84(d, 2H, J=8.58Hz);6.38-6.34(m, 2H);4.79-4.74(m, 1H);4.65(t, 2H, J=4.14Hz);3.96-3.90(m, 2H);3.75(s, 3H);3.22-3.14(m, 1H);2.82-2.68(m, 2H);2.11-1.91(m, 3H)。

10

【0174】

実施例22

2-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジル(メチル)アミノ)エタノール

工程A:4-(5-(ヒドロキシメチル)チオフェン-2-イル)ベンズアルデヒド:チオフェン(thiophene)-5-アール-2-ボロン酸(0.47g,2.97mmol)を、MeOH(3ml)中NaBH₄(0.15g,3.95mmol)で還元し、そして溶媒をエバポレートして乾燥させた。残渣を、1,4-ジオキサン(12ml)中に採取し、そして4-プロモベンズアルデヒド(0.65g,3.5mmol)を添加した。これに、Pd(PPh₃)₄(0.05g)を、攪拌しながら、80℃で添加し、続いて、H₂O(2ml)中NaHCO₃(0.6g)の溶液を添加した。混合物を還流下で1時間攪拌し、そして溶媒を減圧下でエバポレートして乾燥させた。残渣を、EtOAcで100mlにまで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、クリーム色のペーストとして表題化合物(0.61g;80%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃)9.98(s, 1H, CHO);7.87(d, 2H, J=8.3Hz);7.72(d, 2H, J=8.31Hz);7.31(d, 1H, J=3.74Hz);7.0(d, 2H, J=3.7Hz);4.84(s, 2H)。

20

30

【0175】

工程B:4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンズアルデヒド:無水CH₂Cl₂(10ml)およびEt₃N(0.3ml)中の工程Aの生成物(0.436g,2mmol)の攪拌溶液に、メシルクロリド(0.4ml)を、0℃で添加し、そして攪拌を、1時間、継続した。溶媒を減圧下でエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、EtOAcで50mlにまで希釈し、H₂Oで洗浄した。有機層を分離し、そしてMgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をエバポレートして、青白色のペーストとして粗生成物(0.63g)を得たが、これを、無水トルエン中に採取し、そしてそれに、4-フルロ(fluoro)-N-イソプロピルアニリン(0.5ml)を添加した。混合物を、1晩、還流下で攪拌し、そして溶媒をエバポレートした。残渣を、FCC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、淡クリーム色のペーストとして表題化合物(0.14g;20%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃)9.98(s, 1H,);7.82(d, 2H, J=8.31Hz);7.66(d, 2H, J=8.31Hz);7.28(d, 1H, J=3.69Hz);6.93-6.86(m, 3H);6.81-6.76(m, 2H);4.79(s, 2H);4.08-3.99(m, 1H);1.22(d, 6H, J=6.6Hz)。

40

【0176】

工程C:メチル-2-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)

50

アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)アセテート:1, 2-ジクロロエタン(5 ml)中工程Bの生成物(0.09 g, 0.26 mmol)およびサルコシンヒドロクロリド(0.07 g, 0.5 mmol)の攪拌溶液に、DIPEA(0.1 ml)および10滴のAcOHを添加し、続いて、NaBH(OAc)₃(0.11 g, 0.51 mmol)を添加した。混合物を、1晩、室温で攪拌し、そしてCH₂Cl₂で20 mlにまで希釈した。有機層をNaHCO₃溶液、H₂Oで洗浄し、そしてMgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、クリーム色のペーストとして表題化合物(0.113 g; 100%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.47(d, 2H, J=8.19 Hz); 7.28(d, 2H, J=8.18 Hz); 7.10(d, 1H, J=3.62 Hz); 6.88-6.85(m, 3H); 6.85-6.77(m, 2H); 4.44(s, 2H); 4.07-3.98(m, 1H); 3.69(s, 3H); 3.24(s, 2H); 2.37(s, 3H); 1.21(d, 6H, J=6.6 Hz)。

10

【0177】

工程D: 2-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)(メチル)アミノ)エタノール: 実施例21、工程Dにおいて、エチル-2-(4-(2-(6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)エチル)フェノキシ)アセテートの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、28%の収率で、淡黄色のペーストとして得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.47(d, 2H, J=8.05 Hz); 7.24(d, 2H, J=8.04 Hz); 7.10(d, 1H, J=3.60 Hz); 6.91-6.85(m, 3H); 6.81-6.76(m, 2H); 4.44(s, 2H); 4.07-3.98(m, 1H); 3.61(t, 2H, J=5.31 Hz); 3.53(s, 3H); 2.58(t, 2H, J=5.31 Hz); 2.21(s, 3H); 1.21(d, 6H, J=6.56 Hz)。

20

【0178】

実施例23

2-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジルアミノ)プロパン-1,3-ジオール

30

工程A: N-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミン: 実施例22、工程Cにおいて、サルコシンヒドロクロリドの代わりに2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-アミンを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、90%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.47(d, 2H, J=8.2 Hz); 7.29(d, 2H, J=8.2 Hz); 7.0(d, 1H, J=3.61 Hz); 6.9-6.85(m, 3H); 6.82-6.76(m, 2H); 4.38(s, 2H); 4.07-4.0(m, 1H); 3.96(dd, 2H, J=11.7, 3.5 Hz); 3.81(s, 2H); 3.72(dd, 2H, J=11.8, 5.34 Hz); 2.68-2.63(m, 1H); 1.41(s, 3H); 1.4(s, 3H); 1.21(d, 6H, J=6.6 Hz)。

40

【0179】

工程B: 2-(4-(5-(4-フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンジルアミノ)プロパン-1,3-ジオール: 溶媒(CH₃OH、CH₂Cl₂、30% HCl: 1 ml、3 ml、15滴)の混合物中工程Aの生成物(0.025 g, 0.05 mmol)の溶液を、3時間、室温で攪拌した。濾液を、エバポレートし、iPrOHと共に共エバポレートして、クリーム色のペーストとして表題化合物(0.012 g; 48%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) 7.45(d, 2H, J=8.12 Hz); 7.23-7.33(m, 4H); 7.16-7.09(m, 3H); 6.88(d, 2H, J=3.68 Hz); 4.95(bs, 1H); 4.

50

2.1 (s, 2H); 4.07 - 4.02 (m, 1H); 3.92 - 3.68 (m, 6H);
3.29 - 3.26 (m, 1H); 1.03 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

【0180】

実施例 24

2 - (4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) プロピル) ベンジルアミノ) プロパン - 1, 3 - ジオールヒドロクロリド

工程 A: N - (3 - (4 - (ジエトキシメチル) フェニル) プロブ - 2 - イニル) - 4 - フルオロベンゼンアミン: 実施例 18、工程 B において、4 - ブロモ - N - (6, 6 - ジメチルピシクロ [3.1.1] ヘプタン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドおよびブ
タ - 3 - イン - 1 - オールの代わりに、それぞれ、4 - ブロモ - ベンゼン - ジエチルアセ
タールおよび 4 - フルロ (fluro) - N - プロパルギルアニリン (propyrgyl
laniline) を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、36% の収
率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.38 (d, 2H,
J = 8.7 Hz); 6.84 (d, 2H, J = 8.6 Hz); 6.92 (t, 2H, J =
7.8 Hz); 6.68 - 6.64 (m, 2H); 5.46 (s, 1H); 4.10 (s
, 3H); 3.62 - 3.44 (m, 4H); 1.21 (t, 6H, J = 7.04 Hz)
。

10

【0181】

工程 B: N - (3 - (4 - (ジエトキシメチル) フェニル) プロピル) - 4 - フルオロ
ベンゼンアミン: 実施例 18、工程 C において、N - (6, 6 - ジメチルピシクロ [3.
1.1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - ヒドロキシブタ - 1 - イニル) ベンゼンスル
ホンアミドの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題粗生
成物 (0.195 g; 96%) をクリーム色のペーストとして得た。¹H - NMR (CD
Cl₃) 7.35 (d, 2H, J = 8.01 Hz); 7.14 (d, 2H, J = 8.1 Hz
); 6.85 (t, 2H, J = 7.54 Hz); 6.51 - 6.45 (m, 2H); 5.
46 (s, 1H); 3.73 - 3.48 (m, 4H); 3.07 (t, 2H, J = 6.
97 Hz); 2.71 (t, 2H, 7.45 Hz); 1.96 - 1.85 (m, 2H);
1.22 (t, 6H, J = 7.07 Hz)。

20

【0182】

工程 C: 4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) プロピル) ベン
ズアルデヒド: 4 - (3 - (4 - フルロフェニルアミノ (flurophenyl a
mino)) プロピル) ベンズアルデヒド (0.09 g, 0.35 mmol) [酸性 (a
cidifies) CHCl₃ 中で攪拌することによって工程 B の生成物から調製した]
および 2 - ブロモプロパン (0.2 ml) および K₂CO₃ (0.1 g; 0.73 mmol)
の混合物を、還流下、無水 DMF (5 ml) 中で 6 時間攪拌した。溶媒を減圧下でエ
バポレートし、そして残渣を、EtOAc で 50 ml にまで希釈し、H₂O で洗浄した。
有機層を分離し、そして MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレー
トして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc) によって精
製して、クリーム色のペーストとして表題化合物 (0.078 g; 83%) を得た。¹H -
NMR (CDCl₃) 10 (s, 1H); 7.78 (d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.
32 (d, 2H, J = 8.07 Hz); 6.93 - 6.86 (m, 2H); 6.82 -
6.66 (m, 2H); 3.07 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 2.71 (t, 2H,
J = 7.5 Hz); 2.71 (t, 2H, 7.62 Hz); 2.27 - 2.21 (m, 1
H); 1.86 - 1.83 (m, 1H); 1.08 (d, 6H, J = 6.6 Hz)。

30

40

【0183】

工程 D: N - (4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) プロ
ピル) ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - アミン: 実施例 22、
工程 C において、4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メ
チル) - チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代
わりに工程 C の生成物および 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - アミンを使用

50

した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、48%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.24 (d, 2H, $J = 7.92\text{ Hz}$), 7.11 (d, 2H, $J = 7.92\text{ Hz}$), 6.87 (t, 2H, $J = 8.9\text{ Hz}$), 6.69 - 6.62 (m, 2H), 3.95 (dd, 2H, $J = 11.7, 3.6\text{ Hz}$), 3.83 - 3.69 (m, 4H), 3.06 (t, 2H, $J = 7.54\text{ Hz}$), 2.66 - 2.58 (m, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.4 (s, 3H), 1.08 (d, 2H, $J = 6.59\text{ Hz}$)。

【0184】

工程E: 2 - (4 - (3 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) プロピル) ベンジルアミノ) プロパン - 1, 3 - ジオールヒドロクロリド塩実施例23、工程Bにおいて、N - (4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - アミンの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、67%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.39 - 7.19 (m, 6H); 7.11 (d, 2H, $J = 7.99\text{ Hz}$); 4.21 (s, 2H); 3.94 - 3.67 (m, 5H); 3.4 - 3.7 (m, 2H); 3.3 - 3.26 (m, 1H); 2.56 (b, 2H); 1.68 (b, 1H); 1.22 (b, 1H); 1.04 (d, 6H, $J = 6.2\text{ Hz}$)。

【0185】

実施例25

1 - ((4' - (N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

工程A: 4 - ブロモ - N - (3 - メトキシフェニル) ベンゼンスルホンアミド: 無水ピリジン (5 ml) 中 3 - メトキシアニリン (0.48 g, 3.92 mmol) の攪拌溶液に、4 - ブロモベンゼン - スルホニルクロリド (0.5 g, 1.96 mmol) を添加し、そして混合物を0.5時間攪拌した。溶媒を、減圧下で取り出し、そして残渣を、FCC (SiO_2 、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、クリーム色のペーストとして表題化合物 (0.51 g; 37%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.65 (d, 2H, $J = 8.57\text{ Hz}$); 7.52 (d, 2H, $J = 8.57\text{ Hz}$); 7.10 (t, 1H, $J = 8.09\text{ Hz}$); 6.69 - 6.61 (m, 2H); 4.37 (s, 2H); 3.71 (s, 3H, OMe)。

【0186】

工程B: 4 - ブロモ - N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド: 無水DMF (7 ml) 中工程Aの生成物 (0.5 g, 1.46 mmol) および K_2CO_3 (0.5 g) の攪拌混合物に、 CH_3I (1 ml) を添加し、そして攪拌を、0.5時間、50 で継続した。混合物を、 H_2O で50 ml にまで希釈し、そしてEtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を H_2O で洗浄し、そして MgSO_4 上で乾燥させ、シリカゲルビーズを通過させ、そして濾液を、エバポレートして乾燥させて、青白色の固体として表題化合物 (0.5 g, 96%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.58 (d, 2H, $J = 8.64\text{ Hz}$); 7.40 (d, 2H, $J = 8.67\text{ Hz}$); 7.18 (t, 1H, $J = 8.15\text{ Hz}$); 6.80 (dd, 1H, $J = 8.34, 2.5\text{ Hz}$); 6.69 (t, 1H, $J = 2.20\text{ Hz}$); 6.58 (bd, 1H); 3.75 (s, 3H, OMe); 3.14 (s, 3H, N-Me)。

【0187】

工程C: 4' - ホルミル - N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルビフェニル - 4 - スルホンアミド: 実施例22、工程Aにおいて、4 - ブロモベンズアルデヒドおよび5 - (ヒドロキシメチル) チオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程Bの生成物および4 - カルボアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、73%の収率で、青白色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 10.07 (s, 1H); 7.98 (d, 2H, $J = 6.56\text{ Hz}$); 7.75 (d, 2H

10

20

30

40

50

, $J = 8.24 \text{ Hz}$); 7.7 (d, 2H, $J = 8.82 \text{ Hz}$); 7.66 (d, 2H, $J = 8.75 \text{ Hz}$); 7.19 (t, 1H, $J = 8.13 \text{ Hz}$); 6.81 (dd, 1H, $J = 8.30$, 2.45 Hz); 6.74 (t, 1H, $J = 2.17 \text{ Hz}$); 6.65 (dd, 1H, $J = 7.96$, 1.24 Hz); 3.76 (s, 3H); 3.20 (s, 3H)。

【0188】

工程D：メチル - 1 - ((4' - (N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルスルファモイル) ピフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート：実施例22、工程Cにおいて、4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程Cの生成物およびアザタジン3メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、69%の収率で、青白色のペーストとして得た。 ^1H -NMR (CDCl₃) 7.64 (d, 2H, $J = 8.8 \text{ Hz}$); 7.58 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 7.54 (d, 2H, $J = 8.15 \text{ Hz}$); 7.36 (d, 2H, $J = 8.12 \text{ Hz}$); 7.17 (t, 1H, $J = 8.14 \text{ Hz}$); 6.80 (dd, 1H, $J = 8.07$, 2.21 Hz); 6.72 (t, 1H, $J = 2.10 \text{ Hz}$); 6.64 (dd, 1H, $J = 7.80$, 1.67 Hz); 3.74 (s, 3H); 3.71 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.64 - 3.58 (m, 2H); 3.42 - 3.36 (m, 4H); 3.18 (s, 3H)。

【0189】

工程E：1 - ((4' - (N - (3 - メトキシフェニル) - N - メチルスルファモイル) ピフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸：THF (3ml) 中工程Dの生成物 (0.06g、0.13mmol) の攪拌溶液に、H₂O (1ml) 中LiOH (0.006g、0.25mmol) の溶液を、80 で添加した。混合物を、0.5時間攪拌し、そして溶媒をエバポレートして乾燥させた。残渣を、FCC (SiO₂) によって精製して、クリーム色の固体として表題化合物 (0.0026g; 43%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl₃:CD₃OD) 7.58 (s, 4H); 7.58 (d, 2H, $J = 8 \text{ Hz}$); 7.56 (d, 2H, $J = 7.23 \text{ Hz}$); 7.49 (d, 2H, $J = 8.25 \text{ Hz}$); 7.13 (t, 1H, $J = 8.14 \text{ Hz}$); 6.76 (dd, 1H, $J = 8.33$, 2.05 Hz); 6.68 (t, 1H, $J = 2.15 \text{ Hz}$); 6.58 (dd, 1H, $J = 7.94$, 1.32 Hz); 4.25 (s, 2H); 4.21 - 4.02 (m, 4H); 3.70 (s, 3H); 3.38 - 3.32 (m, 3H); 3.13 (s, 3H)。

【0190】

実施例26

2 - ((4' - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ピフェニル - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) 酢酸

工程A：4 - フルオロ - N - イソプロピルアニリン：無水DMF (6ml) 中4 - フルオロ - アニリン (1.12g; 10mmol)、2 - ブロモプロパン (1.13ml) およびK₂CO₃ (1.38g、10mmol) の混合物を、5時間、還流下で攪拌した。混合物を、室温にまで冷却し、H₂Oで100mlにまで希釈し、そしてEtOAc (50ml) で抽出した。有機層をH₂O (2×20ml) で洗浄し、そして無水MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、黄色のオイルとして表題化合物 (0.65g; 43%) を得た。 ^1H -NMR (CDCl₃) 6.89 - 6.82 (m, 2H); 6.53 - 6.47 (m, 2H); 3.58 - 3.49 (m, 1H); 1.18 (d, 6H, $J = 6.25 \text{ Hz}$)。

【0191】

工程B：N - (4 - ブロモベンジル) 4 - フルオロ - N - イソプロピルベンゼンアミン：実施例22、工程Cにおいて、サルコシンヒドロクロリド塩および4 - (5 - ((4

-フルロフェニル (flur o p h e n y l))) イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドの代わりに、それぞれ工程 A の生成物および 4 - プロモベンズアルデヒドを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、93% の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.39 (d, 2H, J = 8.18 Hz); 7.14 (d, 2H, J = 8.08 Hz); 6.91 - 6.81 (m, 2H); 6.62 - 6.57 (m, 2H); 4.26 (s, 2H); 4.11 - 4.04 (m, 1H); 1.18 (d, 2H, J = 5.34 Hz)。

【0192】

工程 C : 4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - カルボアルデヒド : 実施例 22、工程 A において、4 - プロモベンズアルデヒドおよび 5 - (ヒドロキシメチル) チオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程 B の生成物および 4 - カルボアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、65% の収率で、クリーム色のゴムとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 10.03 (s, 1H); 7.92 (d, 2H, J = 7.97 Hz); 7.56 (d, 2H, J = 7.95 Hz); 7.38 (d, 2H, J = 8.29 Hz); 6.86 (t, 2H, J = 8.46 Hz); 6.67 - 6.62 (m, 2H); 4.38 (s, 2H); 4.17 - 4.12 (m, 1H); 1.2 (d, 6H, J = 6.96 Hz)。

【0193】

工程 D : メチル - 2 - (((4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) アセテート : 実施例 22、工程 C において、4 - (5 - (((4 - フルロフェニル (flur o p h e n y l)))) イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、96% の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.54 - 7.49 (m, 4H); 7.38 - 7.31 (m, 4H); 6.86 (t, 2H, J = 8.45 Hz); 6.83 - 6.64 (m, 2H); 4.37 (s, 2H); 4.19 - 4.09 (m, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.69 (s, 2H); 3.28 (s, 2H); 2.4 (s, 3H); 1.17 (d, 6H, J = 7.71 Hz)。

【0194】

工程 E : 2 - (((4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) (メチル) アミノ) 酢酸 : 実施例 25、工程 E において、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート の代わりに工程 D の生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、87% の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.40 - 7.18 (m, 8H); 6.76 (t, 2H, J = 8.82 Hz); 6.61 - 6.56 (m, 2H); 4.25 (s, 2H); 4.16 (s, 2H); 4.07 - 4.01 (m, 1H); 2.59 (s, 3H); 1.11 (d, 6H, J = 6.48 Hz)。

【0195】

実施例 27

1 - ((4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 :

工程 A : メチル - 1 - ((4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート : 実施例 22、工程 C において、4 - (5 - (((4 - フルロフェニル (flur o p h e n y l)))) イソプロピル) アミノ) - メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ 4' - (((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ビフェニル - 4 - カルボアルデヒドおよびアザタジン 3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、65% の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H - NMR (CD

10

20

30

40

50

C1₃) 7.53 (d, 2H, J = 8.12 Hz); 7.48 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 6.85 (t, 2H, J = 9.09 Hz); 6.67 - 6.62 (m, 2H); 4.37 (s, 2H); 4.16 - 4.11 (m, 1H); 3.86 (bs, 4H); 3.69 (s, 3H); 3.58 - 3.51 (m, 1H); 1.19 (d, 6H, J = 6.63 Hz)。

【0196】

工程B: 1 - ((4' - ((4 - フルオロフェニル) (イソプロピル) アミノ) メチル) ピフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸: 実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボキシレートに代わって工程Aの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、60%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.66 (d, 2H, J = 8.13 Hz); 7.62 - 7.57 (m, 4H); 7.41 (d, 2H, J = 8.07 Hz); 6.95 - 6.85 (m, 2H); 6.85 - 6.75 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.39 (s, 2H); 4.39 - 4.2 (m, 2H); 3.5 - 3.45 (m, 1H); 1.26 (d, 6H, J = 6.54 Hz)。

10

【0197】

実施例28

1 - (4 - (4 - オキソ - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - エン - 2 - イル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボン酸

20

工程A: 3 - ブロモ - 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - エン - 1 - オン: 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - イン - 1 - オン (0.5 g、2.58 mmol) を AcOH (5 ml) に溶解し、そして48% HBr (5滴) をそれに添加する。混合物を、2時間、50 撈拌した。これをエバポレートして乾燥させ、そして残渣を EtOAc で50 ml にまで希釈し、NaHCO₃ 溶液およびH₂O で洗浄した。有機層をMgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして減圧下で乾燥させて、青白色の固体として表題化合物 (0.53 g; 65%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.30 (s, 1H); 7.03 (s, 2H); 3.91 (s, 9H); 2.79 (s, 3H)。

30

【0198】

工程B: 4 - (4 - オキソ - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - エン - 2 - イル) ベンズアルデヒド: 実施例22、工程Aにおいて、5 - (ヒドロキシメチル) チオフェン - 2 - イルボロン酸および4 - ブロモベンズアルデヒドに代わって、それぞれ工程Aの生成物および4 - カルボアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、81%の収率で、クリーム色のゴムとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 10.05 (s, 1H); 7.92 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.68 (d, 2H, J = 8.28 Hz); 7.23 (s, 2H); 7.10 (s, 1H); 3.91 (s, 9H); 2.55 (s, 3H)。

【0199】

工程C: メチル - 1 - (4 - (4 - オキソ - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) ブタ - 2 - エン - 2 - イル) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート: 実施例22、工程Cにおいて、4 - (5 - ((4 - フルオロフェニル (fluorophenyl)) (イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドに代わって、それぞれ工程Bの生成物およびアザチジン3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、66%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.49 (d, 2H, J = 8.28 Hz); 7.30 (d, 2H, J = 8.29 Hz); 7.22 (s, 2H); 7.06 (s, 1H); 3.90 (s, 9H); 3.68 (s, 3H); 3.64 (s, 2H); 3.56 - 3.52 (m, 2H); 3.37 - 3.32 (m, 3H)。

40

50

【0200】

工程D：1 - (4 - (4 - オキソ - 4 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ブタ - 2 - エン - 2 - イル)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸：実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレートに工程Cの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、53%の収率で、淡黄色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.31 (d, 2H, J = 8.18 Hz); 7.28 (d, 2H, J = 8.28 Hz); 6.71 (s, 2H); 6.62 (s, 1H); 4.24 (s, 2H); 4.17 - 4.04 (m, 4H); 3.55 - 3.38 (s, 1H); 2.15 (s, 3H)。

10

【0201】

実施例29

1 - ((4' - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ブタ - 2 - エノイル)ビフェニル - 4 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - カルボン酸：

工程A：1 - (4 - ブロモフェニル)ブタ - 2 - イン - 1 - オン：4 - ブロモベンズアルデヒド (1.3 g、7 mmol) の氷冷溶液に、THF (15 ml、7.5 mmol) 中プロピニルマグネシウムブロミドの0.5 M 溶液をN₂ 下で添加した。混合物を、10 分間攪拌し、飽和NH₄Cl 溶液でクエンチし、そしてEtOAc で50 ml にまで希釈した。有機層をH₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をエバポレートして乾燥させ、そして残渣を1, 4 - ジオキサン (25 ml) に溶解した。それに、MnO₂ (2 g) を添加し、そして得られた懸濁液を、4 時間、還流下で攪拌した。混合物を、Celite パッドを介して濾過し、そして濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして減圧下で乾燥させて、青白色の固体として表題化合物 (1.29 g; 83%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.97 (d, 2H, J = 9 Hz); 7.61 (d, 2H, J = 9 Hz); 2.14 (s, 3H)。

20

【0202】

工程B：4' - ブタ - 2 - イノイルビフェニル - カルボアルデヒド：実施例22、工程Aにおいて、4 - ブロモベンズアルデヒドおよび5 - (ヒドロキシメチル)チオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程Aの生成物および4 - カルボアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、58%の収率で、クリーム色のゴムとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 10.07 (s, 1H); 8.23 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.98 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.78 (d, 2H, J = 8.24 Hz); 7.72 (d, 2H, J = 8.54 Hz); 2.18 (s, 3H)。

30

【0203】

工程C：4' - (3 - ブロモブタ - 2 - エノイル)ビフェニル - カルボアルデヒド：実施例28、工程Aにおいて、1 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル)ブタ - 2 - イン - 1 - オンの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、56%の収率で、青白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 10.07 (s, 1H); 8.03 - 7.96 (m, 4H); 7.79 - 7.71 (m, 4H); 7.41 (s, 1H); 2.84 (s, 3H)。

40

【0204】

工程D：4' - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ブタ - 2 - エノイル)ビフェニル - カルボアルデヒド：実施例22、工程Aにおいて、4 - ブロモベンズアルデヒドおよび5 - (ヒドロキシメチル)チオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程Cの生成物および3 - トリフルオロメチル (trifluoromethyl) - ボロン酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、73%の収率で、クリーム色のゴムとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 10.07 (s, 1H); 8.1 (d, 2H, J = 8.5 Hz); 7.99 - 7.93 (m, 3H); 7.8 - 7.57 (m, 5H); 7.18 (s, 1H); 2.61 (s, 3H)。

50

【0205】

工程E：メチル - 1 - ((4' - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ブタ - 2 - エノイル)ピフェニル - 4 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - カルボキシレート：実施例22、工程Cにおいて、4 - (5 - ((4 - フルロフェニル (*fluorophenyl*))) イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン - 2 - イル)ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程Dの生成物およびアザタジン3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、58%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.04 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.78 - 7.51 (m, 8H); 7.4 (d, 2H, J = 8.2 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 1.21 Hz); 3.76 (s, 2H); 3.7 (s, 3H); 3.73 - 3.62 (m, 4H); 3.47 - 3.41 (m, 3H); 2.58 (bs, 3H)。

10

【0206】

工程F：1 - ((4' - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)フェニル)ブタ - 2 - エノイル)ピフェニル - 4 - イル)メチル)アゼチジン - 3 - カルボン酸：実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程Eの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、62%の収率で、淡黄色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.84 (d, 2H, J = 8.34 Hz); 7.59 - 7.33 (m, 6H); 4.7 (d, 2H); 3.96 - 3.92 (m, 4H); 3.19 - 3.14 (m, 1H); 2.36 (s, 3H)。

20

【0207】

実施例30

1 - (4 - (4 - オキソ - 2 - フェニル - 4H - クロメン - 6 - イル)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸：

工程A：5 - ブロモ - 2 - イソプロポキシベンズアルデヒド：DMF (10 ml) 中 2 - イソプロポキシベンズアルデヒド (0.51 g、3.1 mmol) の攪拌溶液に、NBS (0.55 g、3.1 mmol) を添加し、そして反応混合物を1晩、室温で攪拌した。反応を、NaHCO₃ 溶液でクエンチし、そしてEtOAc (50 ml) 中で抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、淡黄色のオイルとして表題化合物 (0.62 g; 82%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 10.37 (s, 1H); 7.89 (d, 1H, J = 2.52 Hz); 7.55 (dd, 1H, J = 8.85, 2.58 Hz); 6.87 (d, 1H, J = 8.88 Hz); 4.67 - 4.58 (m, 1H); 1.35 (d, 6H, J = 6.03 Hz)。

30

【0208】

工程B：1 - (5 - ブロモ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 3 - フェニルプロパ - 2 - イン - 1 - オン：無水THF (3 ml) 中フェニル - アセチレン (0.27 ml、2.46 mmol) の攪拌溶液に、THF (1.25 ml) 中 2 M の *i*PrMgCl を、滴下により0 で、N₂ 下で添加した。15分間攪拌した後、無水THF (2 ml) 中工程Aの生成物 (0.5 g、2.06 mmol) の溶液を、滴下で添加し、そして混合物を、1時間、室温で攪拌した。混合物を、飽和NH₄Clでクエンチし、そしてEtOAc (50 ml) で抽出した。有機層をH₂Oで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、クリーム色のペーストを得た (0.59 g; 83%)。[¹H - NMR (CDCl₃) 7.68 (d, 1H, J = 2.49 Hz); 7.46 - 7.43 (m, 2H); 7.36 (dd, 1H, J = 8.75, 2.54 Hz); 7.32 - 7.28 (m, 3H); 6.79 (d, 1H, J = 6.77 Hz); 5.79 (d, 1H, J = 5.23 Hz); 4.64 - 4.58 (m, 1H); 3.13 (d, 1H, J = 5.91 Hz); 1.37 (d, 6H)]。これを、ジオキサン (10 ml) に溶解し、そしてMnO₂ (1 g) をそれに添加した。得られた懸濁液を6時間、還流下で

40

50

攪拌し、次いで、Celiteを介して濾過し、そして溶媒をエバポレートして乾燥させて、淡黄色のペーストとして表題化合物(0.54 g、76.5%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) 8.00(d, 1H, J = 2.61 Hz); 7.61 - 7.52(m, 3H); 7.44 - 7.35(m, 3H); 6.88(d, 1H, J = 8.91 Hz); 4.68 - 4.60(m, 1H); 1.36(d, 6H)。

【0209】

工程C: 4-(4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-6-イル)ベンズアルデヒド: 工程Bの生成物(0.3 g、0.88 mmol)の溶液を、実施例28、工程Aに記載のように、HBr/AcOHで処置して、淡クリーム色の固体(0.18 g、68%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) 8.36(d, 1H, J = 2.43 Hz); 7.92 - 7.88(m, 2H); 7.77(dd, 1H, J = 8.88, 2.46 Hz); 7.58 - 7.50(m, 3H); 7.47(d, 1H, J = 8.86 Hz); 6.83(s, 1H)、これを、実施例22、工程Aの4-カルボアルデヒド-ボロン酸と反応させて、クリーム色の固体として表題化合物(0.078 g、48%)を得た。¹H-NMR(CDCl₃) 10.07(s, 1H); 8.5(d, 1H, J = 2.31 Hz); 8.00 - 7.93(m, 2H); 7.84(d, 2H, J = 8.22 Hz); 7.71 - 7.63(m, 3H); 7.56 - 7.48(m, 3H); 6.87(s, 1H)。

【0210】

工程D: メチル1-(4-(4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-6-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキシレート: 実施例22、工程Cにおいて、-(5-(4-フルロフェニル(fluorophenyl)))イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン-2-イル)ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程Cの生成物およびアザタジン3-メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、31%の収率で、淡緑色のペーストとして得た。¹H-NMR(CDCl₃) 8.43(d, 1H, J = 2.29 Hz); 7.96 - 7.91(m, 3H); 7.63(d, 3H); 7.54 - 7.39(m, 3H); 7.38(d, 2H, J = 8.18 Hz); 6.85(s, 1H); 3.73(s, 3H); 3.71(s, 2H); 3.71 - 3.62(broad, 2H); 3.42 - 3.35(b, 3H)。

【0211】

工程E: 1-(4-(4-オキソ-2-フェニル-4H-クロメン-6-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボン酸: 実施例25、工程Eにおいて、メチル-1-(4-(5-クロロベンゾフラン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン-3-カルボキシレートの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、36%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃ + CD₃OD) 8.31(broad s, 1H); 7.86(broad s, 3H); 7.77 - 7.52(m, 7H); 6.69(s, 1H); 4.21(broad s, 2H); 4.18 - 4.02(m, 4H); 3.3(s, 1H)。

【0212】

実施例31

3'-(1-アドマンタニル)-4'メトキシビフェニル-4-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸:

工程A: 2-(1-アドマンタニル)-4-ブロモフェノール: AcOH(5 ml)中4-ブロモフェノール(1 g; 5.8 mmol)およびアドマンタ-1-オール(0.88 g; 5.8 mmol)の攪拌溶液に、濃H₂SO₄(1 ml)を滴下で添加し、そして攪拌を50時間、継続した。溶媒を、容積の半分にまで蒸留し、そして混合物を氷冷H₂O(100 ml)に注ぎ、そしてEtOAc(150 ml)で抽出した。有機層をNaHCO₃溶液で洗浄し、そしてMgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、無色の固体として表題化合物(0.976 g; 55%)を得た。¹H-NM

10

20

30

40

50

R (C D C l ₃) 7 . 2 7 (d , 1 H , J = 2 . 4 3 H z) ; 7 . 1 3 (d d , 1 H , J = 8 . 4 - 2 . 4 3 H z) ; 6 . 5 1 (d , 1 H , J = 8 . 3 7 H z) ; 4 . 7 6 (s , 1 H , O H) ; 2 . 0 7 (s , 1 0 H) ; 1 . 7 5 (b , 5 H) 。

【 0 2 1 3 】

工程 B : 2 - (1 - アドマンタニル) - 4 - ブロモメトキシベンゼン : 無水 D M F (5 m l) 中工程 A の生成物 (0 . 5 g ; 1 . 6 2 m m o l) および K ₂ C O ₃ (0 . 3 3 5 g ; 2 . 4 2 m m o l) の攪拌混合物に、C H ₃ I (1 m l) を添加した。反応混合物を、2 時間攪拌し、H ₂ O で 1 0 0 m l にまで希釈し、そして E t O A c (1 0 0 m l) で抽出した。有機層を M g S O ₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をシリカゲルビーズを介して濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、淡緑色の固体として表題化合物 (0 . 4 9 g ; 9 4 %) を得た。¹ H - N M R (C D C l ₃) 7 . 2 7 - 7 . 2 2 (m , 2 H) ; 6 . 3 1 (d , 1 H , J = 6 . 5 H z) ; 3 . 7 8 (s , 3 H) ; 2 . 0 4 (s , 1 0 H) ; 1 . 7 4 (b , 5 H) 。

10

【 0 2 1 4 】

工程 C : 3 ' - (1 - アドマンタニル) 4 ' メトキシ - 4 - カルボアルデヒド : 実施例 2 2、工程 A において、4 - ブロモベンズアルデヒドおよび 5 - (ヒドロキシメチル) チオフェン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程 B の生成物および 4 - カルボアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、4 2 % の収率で、青白色の固体として得た。¹ H - N M R (C D C l ₃) 1 0 . 0 2 (s , 1 H) ; 7 . 9 0 (d , 2 H , J = 8 . 2 2 H z) ; 7 . 7 0 (d , 2 H , J = 8 . 2 2 H z) ; 7 . 5 1 (d , 1 H , J = 2 . 3 1 H z) ; 7 . 4 6 (d d , 1 H , J = 8 . 4 - 2 . 3 H z) ; 6 . 9 5 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) ; 3 . 8 8 (s , 3 H) ; 2 . 1 4 (b , 6 H) ; 2 . 0 7 (b , 3 H) ; 1 . 8 (b , 6 H) 。

20

【 0 2 1 5 】

工程 D : メチル - 1 - 3 ' - (1 - アドマンタニル) 4 ' メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボキシレート : 実施例 2 2、工程 C において、4 - (5 - (((4 - フルロフェニル (f l u r o p h e n y l))) イソプロピル) アミノ) メチル) チオフェン - 2 - イル) ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程 C の生成物およびアザタジン 3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、8 2 % の収率で、青白色のペーストとして得た。¹ H - N M R (C D C l ₃) 7 . 4 8 (d , 2 H , J = 8 . 1 6 H z) ; 7 . 4 2 (d , 1 H , J = 2 . 3 H z) ; 7 . 3 7 (d d , 1 H , J = 8 . 4 - 2 . 3 H z) ; 7 . 2 8 (d , 2 H , J = 8 . 1 5 H z) ; 6 . 9 1 (d , 1 H , J = 8 . 4 H z) ; 3 . 8 5 (s , 3 H) ; 3 . 7 (s , 3 H) ; 3 . 6 2 (s , 2 H) ; 3 . 5 6 - 3 . 5 2 (m , 2 H) ; 3 . 3 5 - 3 . 3 1 (m , 3 H) ; 2 . 1 3 (b , 5 H) ; 2 . 0 6 (b , 3 H) ; 1 . 7 7 (b , 5 H) ; 1 . 6 5 (b , 2 H) 。

30

【 0 2 1 6 】

工程 E : 3 ' - (1 - アドマンタニル) - 4 ' メトキシビフェニル - 4 - イル) メチル) アゼチジン - 3 - カルボン酸 : 実施例 2 5、工程 E において、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程 D の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、3 7 % の収率で、クリーム色の固体として得た。¹ H - N M R (C D C l ₃ + C D ₃ O D) 7 . 5 3 (b r o a d s , 4 H) ; 7 . 3 6 (d , 1 H , J = 2 . 1 H z) ; 7 . 3 1 (b r o a d d , 1 H , J = 8 . 3 5 H z) ; 6 . 8 7 (d , 2 H , J = 8 . 4 7 H z) ; 4 . 3 (s , 2 H) ; 4 . 1 9 - 4 . 1 5 (m , 4 H) ; 3 . 8 1 (s , 3 H) ; 3 . 5 4 - 3 . 5 1 (m , 1 H) ; 2 . 0 7 - 2 . 0 0 (m , 9 H) ; 1 . 7 3 - 1 . 7 1 (m , 6 H) 。

40

【 0 2 1 7 】

実施例 3 2

1 - (4 - (3 - (1 - アドマントニル) - 4 - メトキシベンジルオキシ) ベンジル) ア

50

ゼチジン - 3 - カルボン酸：

工程 A：3 - (1 - アドマンタニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒド：実施例 31、工程 Aにおいて、4 - ブロモフェノールの代わりに、4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを使用した場合、類似の手順により、3 - (1 - アドマンタニル) - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを、56%の収率で、パールホワイト色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.84 (s, 1H); 7.78 (d, 1H, J = 2.07 Hz); 7.61 (dd, 1H, J = 8.13, 2.01 Hz); 6.77 (d, 1H, J = 8.16 Hz); 5.88 (bs, 1H); 2.12 (s, 6H); 2.09 (s, 3H); 1.78 (s, 6H)。これを、実施例 31、工程 Bに記載の手順と類似の手順によってメチル化して、表題化合物を、64%の収率で、淡黄色固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.86 (s, 1H); 7.76 (d, 1H, J = 2.07 Hz); 7.7 (dd, 1H, J = 8.4, 2.1 Hz); 6.95 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 3.91 (s, 3H); 2.09 (s, 9H); 1.76 (s, 6H)。

【0218】

工程 B：4 - (3 - (1 - アドマンタニル) - 4 - メトキシベンジルオキシ)ベンズアルデヒド：MeOH (5 ml) 中工程 A (0.09 g、0.32 mmol) の生成物の攪拌懸濁液に、NaBH₄ (0.018 g、0.47 mmol) を添加し、そして混合物を、0.5 時間攪拌した。溶媒をエバポレートして乾燥させ、そして残渣を NaHCO₃ 溶液中に採取し、そして EtOAc (25 ml) で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をエバポレートし、そして残渣を減圧下で乾燥して、クリーム色のゴムとして関連するベンジルアルコール (0.095 g; 100%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.21 (d, 1H, J = 2.17 Hz); 7.16 (dd, 1H, J = 8.21, 2.17 Hz); 6.83 (d, 1H, J = 8.21 Hz); 4.59 (bd, 2H, J = 4.24 Hz); 3.82 (s, 3H, OMe); 2.08 (s, 6H); 2.05 (s, 3H); 1.76 (s, 6H)。無水 CH₂Cl₂ (5 ml) 中の上記の生成物の攪拌溶液に、CBr₄ (0.14 g、0.42 mmol) を添加し、続いて、PPh₃ (0.11 g、0.42 mmol) を添加した。混合物を 1 時間、室温で攪拌し、そして溶媒を蒸留除去した。残渣を EtOAc (10 ml) 中に採取し、そして不溶性物質を濾過して取り出した。濾液をエバポレートして、関連する臭化ベンジル (0.14 g) を得、これを、DMF (2 ml) 中溶液として、無水 DMF (3 ml) 中 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド (0.069 g、0.57 mmol) および K₂CO₃ (0.080 g、0.58 mmol) の攪拌懸濁液に添加し、そしてこれを、2 時間、70 で攪拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、そして EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン / EtOAc) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.05 g; 31.4%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.88 (s, 1H); 7.82 (d, 2H, J = 8.78 Hz); 7.26 - 7.21 (m, 3H); 7.01 (d, 2H, J = 8.7 Hz); 6.87 (d, 1H, J = 8.2 Hz); 5.04 (s, 2H); 3.83 (s, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.05 (s, 3H); 1.76 (s, 6H)。

【0219】

工程 C：メチル 1 - (4 - (3 - (1 - アドマンタニル) - 4 - メトキシベンジルオキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレート：実施例 22、工程 Cにおいて、4 - (5 - ((4 - フルロフェニル (flurophenyl)))イソプロピル)アミノ)メチル)チオフェン - 2 - イル)ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程 B の生成物およびアザタジン 3 メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、69%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.24 - 7.20 (m, 2H); 7.16 (d, 2H, J = 8.55 Hz); 6.91 (d, 2H, J = 8.62 Hz); 6.85 (d, 1H, J = 8.17 Hz); 4.92 (s, 2H); 3.82 (s, 3H);

3.69 (s, 3H); 3.52 (s, 2H); 3.49 (s, 1H); 3.47 (s, 2H); 3.31 - 3.24 (m, 3H); 2.08 (s, 6H); 2.04 (s, 3H); 1.75 (s, 6H)。

【0220】

工程D: 1 - (4 - (3 - (1 - アドマントニル) - 4 - メトキシベンジルオキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸: 実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - (5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、61%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃: CD₃OD) 7.33 (d, 2H, J = 8.59 Hz); 7.17 - 7.12 (m, 2H); 6.92 (d, 2H, J = 8.64 Hz); 6.79 (d, 1H, J = 8.21 Hz); 4.87 (s, 2H); 4.13 (s, 2H); 4.08 - 4.02 (m, 4H); 2.0 (s, 6H); 1.97 (s, 3H); 1.68 (s, 6H)。

10

【0221】

実施例33

1 - (4 - (2 - (6, 6 - ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 2 - イル)エトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸:

工程A: 4 - (2 - (6, 6 - ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 2 - イル)エトキシ)ベンズアルデヒド: (6, 6 - ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタ - 2 - エン - 2 - イル)エタノールを、実施例32、工程Bに記載のようにブロム化し、ブロム化生成物を、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用し、ここで、それを、実施例32、工程Bに記載のように、4 - ヒドロキシベンズアルデヒドで処置して、表題化合物を、91%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。

20

【0222】

工程B: メチル - 1 - (4 - (2 - (6, 6 - ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 2 - イル)エトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレート: 実施例22、工程Cにおいて、4 - (5 - ((4 - フルロフェニル(fluorophenyl)))イソプロピル)アミノ)メチル)チオフエン - 2 - イル)ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程Aの生成物およびアザタジン3メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、76%の収率で、淡黄色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.17 (d, 2H, J = 8.56 Hz); 6.81 (d, 2H, J = 8.61 Hz); 3.91 (t, 2H, J = 1.98 Hz); 3.71 - 3.65 (m, 7H); 3.44 - 3.41 (m, 3H); 2.03 - 1.17 (m, 10H); 1.17 (s, 3H); 1.01 (s, 3H)。

30

【0223】

工程C: 1 - (4 - (2 - (6, 6 - ジメチルピシクロ[3.1.1]ヘプタン - 2 - イル)エトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸: 実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - (5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、87%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.21 (d, 2H, J = 7.98 Hz); 6.79 (d, 2H, J = 7.99 Hz); 3.94 - 3.71 (m, 8H); 3.27 - 3.25 (m, 1H); 2.36 - 1.20 (m, 10H); 1.14 (s, 3H); 0.97 (s, 3H)。

40

【0224】

実施例34

1 - (4 - (12 - オキソ - 12H - クロメノ[2,3-b]キノリン - 2 - イル)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸:

工程A: 6 - ブロモ - 4 - オキソ - 2 - (フェニルアミノ) - 4H - クロメン - 3 - カ

50

ルポアルデヒド：無水ベンゼン（15 ml）中 6 - プロモ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 3 - カルポアルデヒド（2 g、7.93 mmol）の攪拌溶液に、フェニル - ヒドロキシルアミン（0.95 g、8.71 mmol）を添加した。結晶固体が出現した場合、溶液を、1 時間、室温で保持した。これに、氷 AcOH（0.5 ml）を添加し、そして混合物を、5 時間、還流下で攪拌した。溶媒を、蒸留除去し、そして残渣を、MeOH から結晶化して、黄色結晶固体として表題化合物（2.1 g、78%）を得た。¹H - NMR（CDCl₃）12.43（broad s, 1H）；10.28（s, 1H）；8.34（d, 1H, J = 2.46 Hz）；7.69（dd, 1H, J = 8.76, 2.49 Hz）；7.46 - 7.29（m, 6H）。

【0225】

工程 B：2 - プロモ - 12 H - クロメノ[2, 3 - b]キノリン - 12 - オン：工程 A の生成物（1 g；2.92 mmol）に、濃 H₂SO₄（1 ml）を、攪拌しながら穏やかに添加した。混合物を、密封バイアルにおいて、24 時間、室温で保持し、次いで、氷水上に注ぎ、そして CH₂Cl₂（50 ml）で抽出した。有機層を NaHCO₃ 溶液、H₂O で洗浄し、そして MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、蒸留除去し、そして残渣を、CH₃CN から結晶化して、黄緑色の固体として表題化合物（0.73 g、77%）を得た。¹H - NMR（CDCl₃）9.28（s, 1H）；8.44（d, 1H, J = 2.1 Hz）；8.1 - 8.06（m, 2H）；7.94 - 7.84（m, 2H）；7.63（t, 1H, J = 7.88 Hz）；7.51（d, 1H, J = 8.83 Hz）。

【0226】

工程 C：4 - （12 - オキソ - 12 H - クロメノ[2, 3 - b]キノリン - 2 - イル）ベンズアルデヒド：実施例 22、工程 A において、4 - プロモベンズアルデヒドおよび 5 - （ヒドロキシメチル）チオフエン - 2 - イルボロン酸の代わりに、それぞれ工程 B の生成物および 4 - カルポアルデヒド - ボロン酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、52% の収率で、オフホワイト色の固体として得た。¹H - NMR（CDCl₃）10.08（s, 1H）；9.33（s, 1H）；8.6（d, 1H, J = 2.34 Hz）；8.14 - 8.05（m, 3H）；8.00（d, 2H, J = 8.25 Hz）；7.96 - 7.89（m, 1H）；7.85（d, 2H, J = 8.22 Hz）；7.74（d, 1H, J = 8.7 Hz）；7.64（t, 1H, J = 7.8 Hz）。

【0227】

工程 D：メチル - 1 - （4 - （12 - オキソ - 12 H - クロメノ[2, 3 - b]キノリン - 2 - イル）ベンジル）アゼチジン - 3 - カルボキシレート：実施例 22、工程 C において、4 - （5 - （（4 - フルロフェニル（flurophenyl）））イソプロピル）アミノ）メチル）チオフエン - 2 - イル）ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程 C の生成物およびアザタジン 3 メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、48% の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR（CDCl₃）9.32（s, 1H）；8.53（s, 1H）；8.12 - 8.07（m, 2H）；8.00（dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz）；7.91（t, 1H, J = 5.55 Hz）；7.7 - 7.6（m, 4H）；7.38（d, 2H, J = 8.22 Hz）；3.71（s, 3H）；3.67（s, 2H）；3.57 - 3.53（m, 2H）；3.39 - 3.35（m, 3H）。

【0228】

工程 E：1 - （4 - （12 - オキソ - 12 H - クロメノ[2, 3 - b]キノリン - 2 - イル）ベンジル）アゼチジン - 3 - カルボン酸：実施例 25、工程 E において、メチル - 1 - （4 - （（5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル）メトキシ）ベンジル）アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程 D の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、50% の収率で、黄色の固体として得た。¹H - NMR（CDCl₃ + CD₃OD）9.25（broad s, 1H）；8.44（m, 2H）；7.76 - 7.54（m, 5H）；4.31 - 4.07（m, 4H）；4.27 - 3.95（m, 2H）。

【0229】

実施例35

1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸

工程A: (5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メタノール: 無水DMF (10 ml) 中 4 - クロロ - 2 - ヨードフェノール (1 g, 3.92 mmol)、tert - ブチル (3 - (tert - ブチルジメチルシリル)プロプ - 2 - イニルオキシ) - ジメチルシラン (1.93 g, 6.8 mmol)、LiCl (0.15 g; 3.5 mmol) および Na₂CO₃ (0.636 g; 6 mmol) の混合物に、Pd(OAc)₂ (0.3 g) を、100 で、N₂ 下で添加し、そして加熱を 1.5 時間、継続した。減圧下で溶媒を取り出し、そして残渣を、EtOAc で 100 ml にまで希釈し、H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、カップリング生成物 (0.64 g; 26%) を得た。これを、THF (5 ml) に溶解し、そして THF (2 ml) 中 1 M の TB AF をそれに添加し、そして混合物を、4 時間、還流下で撹拌した。溶媒を蒸留除去し、そして残渣を、EtOAc で 50 ml にまで希釈し、1 M の HCl、H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、クリーム色のペーストとして表題化合物 (0.33 g; 99%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.63 (d, 1H, J = 2.11 Hz); 6.60 (b, 1H); 7.37 (d, 1H, J = 8.72 Hz); 7.25 (dd, 1H, J = 8.71, 2.13 Hz); 4.79 (s, 2H)。

10

20

【0230】

工程B: 4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンズアルデヒド: 実施例32、工程Bにおいて、3 - (1 - アドマンタニル) - 4 - メトキシベンズアルデヒドの代わりに工程Aの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、9% の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.89 (s, 1H); 7.84 (d, 2H, J = 8.74 Hz); 7.72 (s, 1H); 7.60 (d, 1H, J = 2.07 Hz); 7.41 (d, 1H, J = 8.76 Hz); 7.28 (dd, 1H, J = 8.75, 2.09 Hz); 7.09 (d, 2H, J = 8.73 Hz); 5.23 (s, 2H)。

30

【0231】

工程C: メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレート: 実施例22、工程Cにおいて、4 - ((5 - ((4 - フルオロフェニル)(イソプロピル)アミノ)メチル) - チオフェン - 2 - イル)ベンズアルデヒドおよびサルコシンヒドロクロリドの代わりに、それぞれ工程Bの生成物およびアザタジン3 - メチルカルボキシレートヒドロクロリドを使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、45% の収率で、オフホワイト色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.68 (s, 1H); 7.60 (bs, 1H); 7.39 (d, 2H, J = 8.77 Hz); 7.28 - 7.18 (m, 3H); 6.93 (d, 2H, J = 6.62 Hz); 5.12 (s, 2H); 3.69 (s, 3H); 3.54 - 3.47 (m, 5H); 3.36 - 3.28 (m, 4H)。

40

【0232】

工程D: 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボン酸: 実施例25、工程Eにおいて、メチル - 1 - (4 - ((5 - クロロベンゾフラン - 3 - イル)メトキシ)ベンジル)アゼチジン - 3 - カルボキシレートの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、57% の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃ + CD₃OD) 7.78 (s, 1H); 7.57 (d, 2H, J = 2.06 Hz); 7.53 (s, 1H); 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz); 7.36 (d, 2H, J = 8.66 Hz); 7

50

. 2 4 (d d , 1 H , J = 8 . 7 5 , 2 . 1 2 H z) ; 7 . 0 4 (d , 2 H , J = 8 . 6 7 H z) ; 5 . 1 8 (s , 2 H) ; 4 . 2 0 - 4 . 0 6 (m , 6 H) ; 3 . 3 6 - 3 . 2 7 (m , 1 H) 。

【 0 2 3 3 】

実施例 3 6

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

工程 A : N - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 4 - イソプロボキシベンズイミドアミド : Et OH (5 0 m l) 中 3 - ヨード - 4 - イソプロボキシベンズニトリル (0 . 5 7 6 g ; 2 m m o l) 、 H C l × N H ₂ OH (0 . 2 7 6 g ; 4 m m o l) および D I P E A (0 . 6 9 m l ; 4 m m o l) の懸濁液を、 1 8 時間、約 5 0 で撹拌した。溶媒を蒸留除去し、そして残渣を、 Et O A c で 5 0 m l にまで希釈し、そして H₂ O で洗浄した。有機層を分離し、 M g S O₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、蒸留除去して、無色の固体として表題生成物 (0 . 6 1 g ; 9 5 %) を得た。 ¹ H - N M R (C D C l₃) 8 . 0 (d , 1 H , J = 2 . 2 2 H z) ; 7 . 5 5 (d d , 1 H , J = 9 . 5 4 , 2 . 2 8 H z) ; 6 . 7 7 (d , 1 H , J = 8 . 7 H z) ; 4 . 9 5 (b , 2 H) ; 4 . 6 9 - 4 . 6 3 (m , 1 H) ; 1 . 4 2 (d , 6 H) 。

【 0 2 3 4 】

工程 B : 5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール : 無水 D M F (3 m l) 中 3 - クロロ - 4 - プロボキシ安息香酸 (0 . 2 9 8 g 、 0 . 9 3 m m o l) 、 工程 A の生成物 (0 . 2 g 、 0 . 9 3 m m o l) および E D C (0 . 2 1 4 g 、 1 . 1 m m o l) の混合物を、 1 晩、 4 5 で撹拌した。 T H F (0 . 3 m l) 中 1 M の T B A F を添加し、そしてこれを、 2 . 5 時間、 1 1 0 で撹拌した。反応混合物を、 H₂ O で 2 0 m l にまで希釈し、そして Et O A c (2 × 1 5 m l) で抽出した。有機層を分離し、 M g S O₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、蒸留除去し、そして残渣を、 F C C (S i O₂ 、 ヘキサン / Et O A c) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0 . 2 2 g ; 4 7 . 4 %) を得た。 ¹ H - N M R (C D C l₃) 8 . 5 6 (d , 1 H , J = 2 . 0 4 H z) ; 8 . 2 1 (d , 1 H , J = 2 . 3 7 H z) ; 8 . 0 7 - 8 . 0 2 (m , 2 H) ; 7 . 0 0 (d , 1 H , J = 8 . 7 3 H z) ; 6 . 8 7 (d , 1 H , J = 8 . 6 7 H z) ; 4 . 6 8 - 4 . 6 3 (m , 1 H) ; 4 . 0 8 (t , 2 H , J = 6 . 4 5 H z) ; 1 . 9 3 - 1 . 8 7 (m , 2 H) ; 1 . 3 6 (d , 6 H , J = 6 . 0 6 H z) ; 1 . 0 9 (t , 3 H , J = 7 . 4 4 H z) 。

【 0 2 3 5 】

工程 C : 4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール : 無水 C H₂ C l₂ (2 m l) 中 工程 B の生成物 (0 . 2 g ; 0 . 4 m m o l) の溶液に、 C H₂ C l₂ (3 m l) 中 1 M の B C l₃ を滴下により、 r t で、添加した。 1 時間後、 C H₂ C l₂ (1 m l) 中 1 M の B C l₃ をさらに添加し、そしてこれを 1 時間撹拌した。反応混合物を、飽和 N H₄ C l 溶液でクエンチし、そして C H₂ C l₂ (2 0 m l) で抽出した。有機層を分離し、 M g S O₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、 M e O H から結晶化して、無色の固体として表題化合物 (0 . 1 4 5 g ; 7 9 %) を得た。 ¹ H - N M R (C D C l₃) 8 . 4 7 (d , 1 H , J = 1 . 9 5 H z) ; 8 . 2 1 (d , 1 H , J = 2 . 1 H z) ; 8 . 0 6 - 8 . 0 4 (m , 1 H) ; 8 . 0 3 - 8 . 0 2 (m , 1 H) ; 7 . 0 7 (d , 1 H , J = 8 . 4 9 H z) ; 7 . 0 0 (d , 1 H , J = 8 . 7 H z) ; 4 . 0 8 (t , 2 H , J = 6 . 4 5 H z) ; 1 . 9 4 - 1 . 8 7 (m , 2 H) ; 1 . 0 9 (t , 3 H , J = 7 . 4 4 H z) 。

【 0 2 3 6 】

工程 D : t e r t - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメ

チル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート : DMF および DIPEA (3 ml : 0.3 ml) の混合物中工程 C の生成物 (0.1 g ; 0.22 mmol) および tert - ブチル 5 - エチニル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート (0.056 g ; 0.22 mmol) の溶液を、N₂ で脱気し、そして Cl₂ Pd (PPh₃)₄ (0.025 g) を添加し、続いて、触媒量の CuI を添加した。混合物を、1 晩、45 ° で、N₂ 下で攪拌し、飽和 NH₄Cl で 20 ml にまで希釈し、そして EtOAc (40 ml) で抽出した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、蒸留除去し、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン / EtOAc) によって精製して、青白色のペーストとして表題化合物 (0.11 g ; 78 %) を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) 8.34 (d, 1H, J = 1.29 Hz) ; 8.24 (d, 1H, J = 2.13 Hz) ; 8.08 (t, 1H, J = 1.56 Hz) ; 8.05 (t, 1H, J = 1.56 Hz) ; 7.53 (d, 1H, J = 8.67 Hz) ; 7.03 (d, 1H, J = 8.67 Hz) ; 6.75 (s, 1H) ; 4.26 - 4.19 (m, 4H) ; 4.06 (t, 2H, J = 5.49 Hz) ; 1.94 - 1.87 (m, 2H) ; 1.41 (s, 9H) ; 1.36 (s, 6H) ; 1.1 (t, 3H, J = 7.44 Hz) 。

【 0237 】

工程 E : 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール : CH₂Cl₂ (0.5 ml) 中工程 D 生成物 (0.1 g、0.17 mmol) の攪拌溶液に、TFA (1 ml) を添加した。1 時間、室温で攪拌した後、EtOH (2 ml) を添加し、そして攪拌をさらに 1 時間、継続した。混合物を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、濃 NH₄OH / MeOH ; 98 : 2 を飽和させた CH₂Cl₂) によって精製して、無色の固体として表題生成物 (0.035 g ; 46 %) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 8.3 (d, 1H, J = 1.11 Hz) ; 8.15 (d, 1H, J = 2.01 Hz) ; 8.09 (dd, 1H, J = 8.67, 2.04 Hz) ; 7.94 (dd, 1H, J = 8.58, 1.53 Hz) ; 7.68 (d, 1H, J = 8.61 Hz) ; 7.37 (d, 1H, J = 8.76 Hz) ; 6.92 (s, 1H) ; 4.91 (b, 2H) ; 4.14 (t, 2H, J = 6.36 Hz) ; 3.69 (d, 2H, J = 10.6 Hz) ; 3.59 (d, 2H, J = 10.6 Hz) ; 1.83 - 1.72 (m, 2H) ; 0.97 (t, 3H, J = 7.41 Hz) 。

【 0238 】

実施例 37

(E) - 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - メチルスチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A : (E) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (4 - メチルスチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール : 実施例 36、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに (E) - 3 - p - トリルアクリル酸を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、52 % の収率で、無色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.53 (d, 1H, J = 2.07 Hz) ; 8.01 (dd, 1H, J = 8.58, 2.1 Hz) ; 7.82 (d, 1H, J = 16.35 Hz) ; 7.49 (d, 1H, J = 8.1 Hz) ; 6.97 (d, 1H, J = 16.38 Hz) ; 6.87 (d, 1H, J = 8.76 Hz) ; 4.69 - 4.6 (m, 1H) ; 1.4 (d, 6H, J = 5.85 Hz) 。

【 0239 】

工程 B : (E) - 2 - ヨード - 4 - (5 - (4 - メチルスチリル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノール : 実施例 36、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、53 % の収率で、無色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.44 (d, 1H, J = 1.95 Hz) ; 8.0 (dd, 1H, J = 8.49, 2.0

10

20

30

40

50

1 H z) ; 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 1 6 . 3 5 H z) ; 7 . 4 9 (d , 1 H , J = 8 . 1 6 H z) ; 7 . 0 7 (d , 1 H , J = 8 . 4 9 H z) ; 6 . 9 8 (d , 1 H , J = 1 6 . 8 3 H z) ; 5 . 6 1 (s , 1 H) 。

【 0 2 4 0 】

工程 C : (E) - t e r t - ブチル 2 , 2 - ジメチル - 5 - (5 - (5 - (4 - メチルスチリル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート : 実施例 3 6 、 工程 D において、 4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、 6 8 % の収率で、青白色のペーストとして得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8 . 3 0 (d , 1 H , J = 1 . 3 2 H z) ; 8 . 0 3 (d d , 1 H , J = 8 . 6 1 , 1 . 6 8 H z) ; 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 1 6 . 3 8 H z) ; 7 . 5 3 - 7 . 4 9 (m , 3 H) ; 7 . 2 1 (d , 2 H , J = 5 . 3 4 H z) ; 7 . 0 (d , 1 H , J = 1 5 . 1 5 H z) ; 5 . 2 8 (s , 1 H) ; 4 . 2 4 (b , 4 H) ; 2 . 3 9 (s , 3 H) ; 1 . 4 6 - 1 . 3 9 (m , 1 5 H) 。

10

【 0 2 4 1 】

工程 D : (E) - 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - メチルスチリル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール : 実施例 3 6 、 工程 E において、 t e r t - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、 4 8 % の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8 . 2 3 (b , 1 H) ; 7 . 9 - 7 . 8 5 (m , 2 H) ; 7 . 7 2 - 7 . 6 4 (m , 3 H) ; 7 . 3 3 (d , 1 H , J = 1 6 . 2 H z) ; 7 . 2 5 (d , 2 H , J = 6 . 3 H z) ; 6 . 8 7 (s , 1 H) ; 4 . 7 7 (b , 2 H) ; 3 . 6 3 (b , 2 H) ; 3 . 5 6 (b , 2 H) ; 2 . 3 2 (s , 3 H) ; 1 . 9 5 (b , 2 H) 。

20

【 0 2 4 2 】

実施例 3 8

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロモ - 3 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

30

工程 A : 5 - (4 - プロモ - 3 - クロロフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール : 実施例 3 6 、 工程 B において、 3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに 4 - プロモ - 3 - クロロ安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、 7 2 % の収率で、クリーム色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8 . 5 5 (d , 1 H , J = 2 . 0 7 H z) ; 8 . 2 7 (d , 1 H , J = 1 . 8 9 H z) ; 8 . 0 4 (d d , 1 H , J = 8 . 6 1 , 2 . 0 4 H z) ; 7 . 9 1 (d d , 1 H , J = 8 . 3 4 , 1 . 9 5 H z) ; 7 . 7 9 (d , 1 H , J = 8 . 3 7 H z) ; 6 . 8 7 (d , 1 H , J = 8 . 6 7 H z) ; 4 . 7 - 4 . 6 (m , 1 H) ; 1 . 4 (d , 6 H , J = 5 . 9 4 H z) 。

40

【 0 2 4 3 】

工程 B : 4 - (5 - (4 - プロモ - 3 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール : 実施例 3 6 、 工程 C において、 5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、 8 6 % の収率で、クリーム色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8 . 4 7 (d , 1 H , J = 1 . 9 8 H z) ; 8 . 2 8 (d , 1 H , J = 1 . 9 5 H z) ; 8 . 0 3 (d d , 1 H , J = 8 . 4 9 , 1 . 9 8 H z) ; 7 . 9 2 (d d , 1 H , J = 8 . 3 7 , 1 . 9 8 H z) ; 7 . 8 4 (d , 1 H , J = 8 . 3 7 H z) ; 7 . 0 8 (d , 1 H , J = 8 . 5 2 H z) ; 5 . 6 5 (b , 1 H) 。

50

【0244】

工程C: tert-ブチル5-(5-(5-(4-ブromo-3-クロロフェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イルカルバメート: 実施例36、工程Dにおいて、4-(5-(3-クロロ-4-プロボキシフェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヨードフェノールの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、58%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H-NMR(CDC1₃) 8.34(d, 1H, J=1.53 Hz); 8.31(d, 1H, J=1.95 Hz); 8.06(dd, 1H, J=8.61, 1.68 Hz); 7.94(dd, 1H, J=8.37, 1.98 Hz); 7.8(d, 1H, J=8.37 Hz); 7.54(d, 1H, J=8.61 Hz); 6.76(s, 1H); 5.34(bs, 1H); 4.3-4.24(m, 4H); 1.55(s, 9H); 1.47(s, 6H)。

10

【0245】

工程D: 2-アミノ-2-(5-(5-(4-ブromo-3-クロロフェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1, 3-ジオール: 実施例36、工程Eにおいて、tert-ブチル5-(5-(5-(3-クロロ-4-プロボキシフェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イルカルバメートの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、39%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) 8.31(b, 2H); 8.05(d, 1H, J=8.52 Hz); 8.00(d, 1H, J=8.49 Hz); 7.94(d, 1H, J=8.58 Hz); 7.68(d, 1H, J=8.46 Hz); 6.91(s, 1H); 4.88(bs, 1H); 3.66(bs, 2H); 3.58(bs, 2H)。

20

【0246】

実施例39

2-アミノ-2-(5-(5-(3-クロロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1, 3-ジオール

工程A: tert-ブチル5-(5-(5-(3-クロロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イルカルバメート: ジオキサンおよびH₂O(5ml:1ml)の混合物中実施例38, 工程Cの生成物(0.09g, 0.15mmol)および3-チオフェン-ボロン酸(0.028g, 0.22mmol)の攪拌混合物に、Pd(PPh₃)₄(0.03g)を、80℃で添加し、続いて、NaHCO₃溶液(1mlのH₂O中0.065g)を添加し、そしてこれを、2時間攪拌した。溶媒を蒸留除去し、そして残渣を、EtOAcで20mlにまで希釈し、H₂Oで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートし、そして残渣を、FCC(SiO₂、ヘキサン/EtOAc)によって精製して、青白色のペーストとして表題化合物(0.065g; 71%)を得た。¹H-NMR(CDC1₃) 8.45(d, 1H, J=1.53 Hz); 8.25-8.22(m, 2H); 7.94(dd, 1H, J=8.7, 1.8 Hz); 7.55-7.42(m, 3H); 7.38-7.37(m, 2H); 6.78(s, 1H); 5.43(bs, 1H); 4.29-4.13(m, 4H); 1.46(s, 9H); 1.27(b, 6H)。

30

40

【0247】

工程B: 2-アミノ-2-(5-(5-(3-クロロ-4-(チオフェン-3-イル)フェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1, 3-ジオール: 実施例36、工程Eにおいて、tert-ブチル5-(5-(5-(3-クロロ-4-プロボキシフェニル))-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-5-イルカル

50

バメートの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、48%の収率で、無色の固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.42 (s, 1H); 8.28 (s, 1H); 8.2 (d, 1H, J = 8.41 Hz); 8.11 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.64 - 7.61 (m, 3H); 7.4 (b, 1H); 6.92 (s, 1H); 4.9 (bs, 2H); 3.66 (b, 2H); 3.59 (b, 2H)。

【0248】

実施例 40

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 実施例 36、工程 Bにおいて、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに 3, 4 - ジエトキシ安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、60%の収率で、無色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.57 (d, 1H, J = 2.05 Hz); 8.05 (dd, 1H, J = 8.58, 2.03 Hz); 8.02 (d, 1H, J = 2.07 Hz); 7.76 (dd, 1H, J = 8.41, 1.94 Hz); 7.66 (d, 1H, J = 1.93 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.87 (d, 1H, J = 8.69 Hz); 4.67 - 4.63 (m, 1H); 4.24 - 4.14 (m, 4H); 1.53 - 1.4 (m, 6H); 1.38 (d, 6H, J = 6.64 Hz)。

【0249】

工程 B: 4 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール: 実施例 36、工程 Cにおいて、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、84%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.48 (d, 1H, J = 2.05 Hz); 8.04 (dd, 1H, J = 8.46, 1.98 Hz); 7.76 (dd, 1H, J = 8.43, 2.0 Hz); 7.65 (d, 1H, J = 1.98 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.46 Hz); 5.63 (bs, 1H); 4.24 - 4.09 (m, 4H); 1.56 - 1.42 (m, 6H)。

【0250】

工程 C: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート: 実施例 36、工程 Dにおいて、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、66%の収率で、クリーム色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.35 (d, 1H, J = 1.57 Hz); 8.08 (dd, 1H, J = 8.62, 1.68 Hz); 7.79 (dd, 1H, J = 8.44, 1.94 Hz); 7.69 (d, 1H, J = 1.93 Hz); 7.52 (d, 1H, J = 8.54 Hz); 6.96 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.75 (s, 1H); 5.32 (b, 1H); 4.36 - 4.15 (m, 8H); 3.95 (s, 2H); 1.54 - 1.47 (m, 21H)。

【0251】

工程 D: 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジオール: 実施例 36、工程 Eにおいて、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、61%の収率で、クリー

ム色の固体として得た。 ^1H -NMR (DMSO- d_6) 8.27 (s, 1H); 7.92 (d, 1H, $J = 8.23\text{ Hz}$); 7.75 - 7.61 (m, 3H); 7.17 (d, 1H, $J = 8.34\text{ Hz}$); 6.88 (s, 1H); 4.78 (b, 2H); 4.15 - 4.00 (b, 4H); 3.65 - 3.64 (b, 2H); 3.57 - 3.55 (b, 2H); 1.35 (b, 6H)。

【0252】

実施例 4 1

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 5 - (4 - プロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 実施例 3 6、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに 4 - ブロモ - 3 - クロロ安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、58%の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H -NMR (CDCl₃) 8.58 (d, 1H, $J = 2.01\text{ Hz}$); 8.06 (dd, 1H, $J = 8.61, 2.07\text{ Hz}$); 7.77 (dd, 1H, $J = 8.43, 1.98\text{ Hz}$); 7.66 (d, 1H, $J = 1.92\text{ Hz}$); 6.97 (d, 1H, $J = 8.46\text{ Hz}$); 6.88 (d, 1H, $J = 8.7\text{ Hz}$); 4.69 - 4.61 (m, 1H); 4.06 (t, 2H, $J = 6.81\text{ Hz}$); 3.98 (s, 3H); 1.93 - 1.88 (m, 2H); 1.06 (t, 3H, $J = 7.38\text{ Hz}$)。

【0253】

工程 B: 4 - (5 - (4 - プロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール: 実施例 3 6、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、80%の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H -NMR (CDCl₃) 8.48 (d, 1H, $J = 1.98\text{ Hz}$); 8.04 (dd, 1H, $J = 8.46, 1.98\text{ Hz}$); 7.7 (dd, 1H, $J = 8.43, 2.01\text{ Hz}$); 7.65 (d, 1H, $J = 1.95\text{ Hz}$); 7.07 (d, 1H, $J = 8.49\text{ Hz}$); 6.97 (d, 1H, $J = 8.46\text{ Hz}$); 5.63 (s, 1H); 4.06 (t, 2H, $J = 6.8\text{ Hz}$); 4.02 (s, 3H); 1.94 - 1.87 (m, 2H); 1.06 (t, 3H, $J = 7.41\text{ Hz}$)。

【0254】

工程 C: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (4 - プロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート: 実施例 3 6、工程 D において、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、68%の収率で、青白色のペーストとして得た。 ^1H -NMR (CDCl₃) 8.35 (d, 1H, $J = 1.23\text{ Hz}$); 8.08 (dd, 1H, $J = 8.61, 1.68\text{ Hz}$); 7.8 (dd, 1H, $J = 8.41, 1.98\text{ Hz}$); 7.68 (d, 1H, $J = 1.92\text{ Hz}$); 7.52 (d, 1H, $J = 8.64\text{ Hz}$); 6.98 (d, 1H, $J = 8.49\text{ Hz}$); 6.75 (s, 1H); 5.32 (bs, 1H); 4.26 (b, 4H); 4.06 (t, 2H, $J = 6.81\text{ Hz}$); 3.98 (s, 3H); 1.93 - 1.88 (m, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.44 (s, 6H); 1.06 (t, 3H, $J = 7.38\text{ Hz}$)。

【0255】

工程 D: 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロポキシ - 3 - メトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジオール: 実施例 3 6、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフ

ラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、57%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.28 (s, 1H); 7.92 (d, 1H, $J = 2.82\text{ Hz}$); 7.61 (m, 3H); 7.16 (d, 1H, $J = 8.53\text{ Hz}$); 6.88 (s, 1H); 4.78 (b, 2H); 4.01 (t, 2H, $J = 6.03\text{ Hz}$); 3.99 (s, 3H); 3.77 - 3.57 (m, 4H); 1.78 - 1.71 (m, 2H); 0.96 (t, 3H, $J = 7.29\text{ Hz}$)。

【0256】

実施例 42

5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

工程 A: 2 - メチルベンゾフラン - 5 - カルボニトリル: HMDSA (2 ml) 中 2 - ヨード - 4 - シノフェノール (cynophenol) (0.25 g, 1 mmol) およびサッカリン (0.1 g) を、溶液が澄明になるまで、2 時間、 N_2 下で還流した。溶媒を、減圧下で蒸留除去し、そして残渣を、無水 THF (2 ml) に溶解した。これを、無水 ZnCl_2 (0.3 g; 2.2 mmol) と無水 THF (5 ml) 中の THF (7.8 ml) 中 0.5 M の 1 - プロピニルマグネシウムブロミドとを室温で N_2 下で混合することによって作製した溶液に添加した。それに、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.15 g) を、室温で N_2 下で添加し、続いて、触媒量の CuI を添加した。混合物を、室温で 3 時間撹拌し、そして飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチした。混合物を、EtOAc で 50 ml にまで希釈し、そして H_2O で洗浄した。有機層を分離し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をエバポレートし、そして残渣を、1, 4 - ジオキサン (4 ml) に溶解し、そして THF (0.3 ml) 中 1 M の TBAF を添加し、そしてこれを、4 時間、還流下で撹拌した。溶媒を、蒸留除去し、そして残渣を、FCC (SiO_2 、ヘキサン/EtOAc) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.145 g; 91%) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.78 (s, 1H); 7.46 - 7.44 (m, 2H); 6.41 (bs, 1H); 2.47 (s, 3H)。

【0257】

工程 B: 5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (2 - メチルベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 工程 A の生成物を、実施例 36、工程 A に記載の方法によって、N - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾフラン - 5 - カルボキシイミドアミドに変換した。実施例 36、工程 B において、N - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 4 - イソプロポキシベンズイミドアミドおよび 3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに、それぞれ N - ヒドロキシ - 2 - メチルベンゾフラン - 5 - カルボキシイミドアミドおよび 3, 4 - ジエトキシ安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、6%の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.28 (bs, 1H); 8.00 (dd, 1H, $J = 8.55$, 1.68 Hz); 7.8 (dd, 1H, $J = 8.4$, 1.98 Hz); 7.68 (d, 1H, $J = 1.92\text{ Hz}$); 7.47 (d, 1H, $J = 8.58\text{ Hz}$); 6.97 (d, 1H, $J = 8.46\text{ Hz}$); 6.45 (s, 1H); 4.23 - 4.16 (m, 4H); 2.48 (3H); 1.52 - 1.47 (m, 6H)。

【0258】

実施例 43

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ベンゾフラン - 2 - イル)プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: エチル 2 - (2 - ホルミル - 5 - メトキシフェノキシ)アセテート: 無水 DMF (5 ml) 中 2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンズアルデヒド (1 g; 6.58 mmol)、 $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (0.806 ml; 7.24 mmol) および K_2CO_3 (1 g, 7.24 mmol) の混合物を、1 晩、室温で撹拌した。混合物を、EtOAc (100 ml) および H_2O (100 ml) で希釈した。有機層を分離し、そして MgSO_4

4 上で乾燥させ、そして濾液をエバポレートして、無色の固体として生成物 (1 . 2 9 g ; 9 7 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1 . 2 8 (t r , 3 H , $J = 7 . 1 1 \text{ Hz}$) ; 3 . 8 4 (s , 3 H) ; 4 . 2 5 (q , 2 H , $J = 7 . 1 4 , 1 4 . 2 8 \text{ Hz}$) ; 4 . 6 9 (s , 2 H) ; 6 . 3 0 (d , 1 H , $J = 2 . 1 6 \text{ Hz}$) ; 6 . 5 8 (d d , 1 H , $J = 1 . 7 7 , 8 . 7 3 \text{ Hz}$) ; 7 . 8 3 (d , 1 H , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) ; 1 0 . 3 6 (s , 1 H) 。

【 0 2 5 9 】

工程 B : エチル 6 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボキシレート : 工程 A の生成物 (1 . 2 8 g 、 5 . 3 7 m m o l) および DBU (0 . 3 m l) の混合物を、 3 時間、 1 6 0 で、攪拌しながら加熱し、室温まで冷却し、そして EtOAc : MeOH 混合物 (9 9 : 1) 中に溶解した。混合物を、シリカビーズを介して濾過し、そして濾液をエバポレートして、無色の固体として表題化合物 (1 . 1 1 g ; 7 7 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 1 . 4 0 (t r , 3 H , $J = 7 . 1 3 \text{ Hz}$) ; 3 . 8 5 (s , 3 H) ; 4 . 4 0 (q , 2 H , $J = 7 . 1 3 , 1 4 . 2 5 \text{ Hz}$) ; 4 . 4 5 (s , 1 H) ; 6 . 9 1 (d d , 1 H , $J = 2 . 2 5 , 8 . 6 8 \text{ Hz}$) ; 7 . 0 4 (d , 1 H , $J = 1 . 8 7 \text{ Hz}$) ; 7 . 5 1 (d , 1 H , $J = 5 . 1 7 \text{ Hz}$) 。

10

工程 C : 6 - メトキシベンゾフラン - 2 - カルボン酸 : THF、MeOH および H_2O の混合物 (5 m l : 2 m l : 1 m l) 中工程 B の生成物 (0 . 2 5 g 、 1 . 2 1 m m o l) の攪拌溶液に、 H_2O (0 . 5 m l) 中 LiOH (0 . 1 4 5 g 、 6 m m o l) を添加し、そして混合物を 3 時間、室温で攪拌した。溶媒を蒸留除去、そして残渣を、 EtOAc (2 0 m l) と 1 M の HCl (2 m l) との間で分別した。有機層を H_2O で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、無色の固体として表題化合物 (0 . 2 1 g ; 9 1 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7 . 6 1 (d , 1 H , $J = 8 . 6 7 \text{ Hz}$) ; 7 . 5 4 (s , 1 H) ; 7 . 2 4 (d , 1 H , $J = 1 . 5 9 \text{ Hz}$) ; 6 . 9 3 (d d , 1 H , $J = 8 . 6 7 , 2 . 4 \text{ Hz}$) ; 3 . 8 (s , 3 H) 。

20

【 0 2 6 0 】

工程 D : 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール : 実施例 3 6 、工程 B において、 3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、 6 7 % の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8 . 6 (d , 1 H , $J = 2 . 0 4 \text{ Hz}$) ; 8 . 0 8 (d d , 1 H , $J = 8 . 5 8 , 2 . 1 \text{ Hz}$) ; 7 . 6 3 (b , 1 H) ; 7 . 5 7 (d , 1 H , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) ; 7 . 1 3 (d , 1 H , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) ; 6 . 9 7 (d d , 1 H , $J = 8 . 7 , 2 . 1 9 \text{ Hz}$) ; 6 . 8 7 (d , 1 H , $J = 8 . 7 3 \text{ Hz}$) ; 4 . 6 9 - 4 . 5 9 (m , 1 H) ; 3 . 8 8 (s , 3 H) ; 1 . 4 (d , 6 H , $J = 6 . 3 3 \text{ Hz}$) 。

30

【 0 2 6 1 】

工程 E : 2 - ヨード - 4 - (5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノール : 実施例 3 6 、工程 C において、 5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 D の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、 6 5 % の収率で、無色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8 . 5 3 (d , 1 H , $J = 2 . 0 1 \text{ Hz}$) ; 8 . 0 6 (d d , 1 H , $J = 8 . 4 9 , 2 . 0 1 \text{ Hz}$) ; 7 . 6 4 (b , 1 H) ; 7 . 6 (d , 1 H , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$) ; 7 . 1 3 (b , 1 H) ; 7 . 0 8 (d , 1 H , $J = 8 . 4 6 \text{ Hz}$) ; 6 . 9 8 (d d , 1 H , $J = 8 . 7 , 2 . 2 2 \text{ Hz}$) ; 3 . 8 9 (s , 3 H) 。

40

【 0 2 6 2 】

工程 F : tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート : 実施例 3 6 、工程 D において、 4 -

50

(5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 E の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、64%の収率で、青白色のペーストとして得た。

【0263】

工程 G: 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (6 - メトキシベンゾフラン - 2 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール: 実施例 36、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 F の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、26%の収率で、黄緑色 (creamy green) の固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD) 8.39 (d, 1H, J = 1.74 Hz); 8.08 (dd, 1H, J = 8.73, 1.89 Hz); 7.68 (b, 1H); 7.63 (d, 1H, J = 8.73 Hz); 7.58 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 1.8 Hz); 7.03 (s, 1H); 6.92 (dd, 1H, J = 8.7, 2.22 Hz); 3.98 (d, 2H, J = 11.00 Hz); 3.88 (d, 2H, J = 11.01 Hz); 3.85 (s, 3H)。

10

【0264】

実施例 44

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

20

工程 A: 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 実施例 36、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに 4 - プロピル安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、82%の収率で、無色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.58 (d, 1H, J = 2.04 Hz); 8.11 - 8.05 (m, 3H); 7.34 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 6.88 (d, 1H, J = 8.73 Hz); 4.7 - 4.59 (m, 1H); 2.67 (t, 2H, J = 7.83 Hz); 1.72 - 1.41 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.29 Hz)。

【0265】

30

工程 B: 2 - ヨード - 4 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノール: 実施例 36、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、82%の収率で、無色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.48 (d, 1H, J = 1.98 Hz); 8.08 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 8.03 (dd, 1H, J = 8.49, 2.01 Hz); 7.33 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.07 (d, 1H, J = 8.49 Hz); 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 1.71 - 1.61 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.29 Hz)。

【0266】

40

工程 C: tert - ブチル 2, 2 - ジメチル - 5 - (5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾ - フラン - 2 - イル) - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート: 実施例 36、工程 D において、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、35%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.35 (s, 1H); 8.13 - 8.06 (m, 3H); 7.52 (d, 1H, J = 8.64 Hz); 7.34 (d, 2H, J = 8.22 Hz); 6.75 (s, 1H); 5.35 (s, 1H); 4.26 (b, 4H); 2.67 (t, 2H, J = 7.41 Hz); 1.74 - 1.67 (m, 2H); 1.64 (s, 6H); 1.5 (s, 9H); 0.96

50

(t , 2 H , J = 7 . 2 9 H z) 。

【 0 2 6 7 】

工程 D : 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール : 実施例 3 6、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、28%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 8 . 3 0 (s , 1 H) ; 8 . 0 8 (d , 2 H , J = 6 . 6 H z) ; 7 . 9 4 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) ; 7 . 6 8 (d , 1 H , J = 7 . 5 H z) ; 7 . 4 6 (d , 2 H , J = 7 . 5 H z) ; 6 . 9 2 (s , 1 H) ; 3 . 6 7 (b , 2 H) ; 3 . 5 9 (b , 2 H) ; 2 . 6 5 (b , 2 H) ; 1 . 6 3 - 1 . 6 (m , 2 H) ; 0 . 8 8 (t , 2 H , J = 6 . 3 H z) 。

10

【 0 2 6 8 】

実施例 4 5

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール

工程 A : 5 - (4 - エトキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール : 実施例 3 6、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに 4 - エトキシ安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、53%の収率で、白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8 . 5 7 (d , 1 H , J = 2 . 0 4 H z) ; 8 . 1 1 (d , 2 H , J = 8 . 8 8 H z) ; 8 . 0 5 (dd , 1 H , J = 8 . 5 8 , 2 . 0 4 H z) ; 6 . 9 9 (d , 2 H , J = 8 . 8 8 H z) ; 6 . 8 7 (d , 1 H , J = 8 . 6 7 H z) ; 4 . 6 9 - 4 . 6 1 (m , 1 H) ; 4 . 1 1 (q , 2 H , J = 6 . 9 9 , 1 3 . 9 8 H z) ; 1 . 4 5 (t , 3 H , J = 6 . 9 9 H z) 。

20

【 0 2 6 9 】

工程 B : 4 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール : 実施例 3 6、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、87%の収率で、白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8 . 4 7 (d , 1 H , J = 1 . 9 5 H z) ; 8 . 1 1 (d , 2 H , J = 8 . 9 4 H z) ; 8 . 0 3 (dd , 1 H , J = 8 . 4 6 , 2 . 0 1 H z) ; 7 . 0 7 (d , 2 H , J = 8 . 4 9 H z) ; 4 . 1 1 (q , 2 H , J = 6 . 9 6 , 1 3 . 9 8 H z) ; 1 . 4 5 (t , 3 H , J = 6 . 9 6 H z) 。

30

【 0 2 7 0 】

工程 C : tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート : 実施例 3 6、工程 D において、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、60%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8 . 3 4 (s , 1 H) ; 8 . 1 4 (d , 2 H , J = 8 . 8 8 H z) ; 8 . 0 7 (dd , 1 H , J = 8 . 6 1 , 1 . 6 8 H z) ; 7 . 5 1 (d , 1 H , J = 8 . 5 2 H z) ; 7 . 0 0 (d , 2 H , J = 8 . 9 4 H z) ; 6 . 7 5 (s , 1 H) ; 5 . 3 4 (s , 1 H) ; 4 . 3 - 4 . 1 4 (b , 4 H) ; 4 . 1 (t , 2 H , J = 7 . 0 2 H z) ; 1 . 4 4 - 1 . 3 9 (b , 1 8 H) 。

40

【 0 2 7 1 】

工程 D : 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (4 - エトキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキ

50

サジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール: 実施例 36、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、32% の収率で、淡黄色の固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 8.09 (s, 1H); 7.96 (d, 2H, J = 8.4 Hz); 7.7 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.15 (d, 2H, J = 9 Hz); 6.98 (s, 1H); 5.1 (b, 2H); 4.13 (q, 2H, J = 6.9, 13.8 Hz); 3.73 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 3.64 (d, 2H, J = 8.1 Hz); 1.34 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

10

【0272】

実施例 46

2 - アミノ - 2 - (6 - クロロ - 5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 2 - クロロ - N - ヒドロキシ - 5 - ヨード - 4 - イソプロポキシベンズイミドアミド: CH₂Cl₂ (50 ml) 中 2 - クロロ - 4 - イソプロポキシベンゾニトリル (0.8 g、4.1 mmol) および CF₃CO₂Ag (1.3 g、5.1 mmol) の攪拌溶液に、I₂ (1 g、4 mmol) を添加し、そして混合物を、6 時間、還流下で攪拌した。これを、Celite ピーズを介して濾過し、そして CH₂Cl₂ で洗浄した。合わせた濾液を、エバポレートして乾燥させ、そして残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン / EtOAc) によって精製して、白色の固体として 2 - クロロ - 5 - ヨード - 4 - イソプロポキシベンゾニトリル (0.335 g、26%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.99 (s, 1H); 6.82 (s, 1H); 4.66 - 4.58 (m, 1H); 1.41 (d, 6H, J = 6.03 Hz)。これ (0.32 g、1 mmol) を、実施例 36 工程 A の手順に従って、表題化合物 (0.335 g; 95%) に変換した。¹H - NMR (CDCl₃) 7.89 (s, 1H); 6.79 (s, 1H); 4.86 - 4.49 (m, 1H); 1.4 (d, 6H)。

20

【0273】

工程 B: 3 - (2 - クロロ - 5 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 実施例 36、工程 B において、N - ヒドロキシ - 3 - ヨード - 4 - イソプロポキシベンズイミドアミドおよび 3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに、工程 A の生成物および 4 - プロピル安息香酸を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、20% の収率で、白色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.46 (s, 1H); 8.10 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.34 (d, 2H, J = 8.28 Hz); 6.92 (s, 1H); 7.67 - 7.59 (m, 1H); 2.67 (t, 2H, J = 7.35 Hz); 1.72 - 1.65 (m, 2H); 1.43 (d, 6H, J = 6.06 Hz); 0.96 (t, 3H, J = 7.32 Hz)。

30

【0274】

工程 C: 5 - クロロ - 2 - ヨード - 4 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェノール: 実施例 36、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、55% の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.37 (s, 1H); 8.10 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.33 (d, 2H, J = 8.25 Hz); 7.16 (s, 1H); 5.78 (b, 1H); 2.67 (t, 2H, J = 7.38 Hz); 1.74 - 1.56 (m, 2H); 0.96 (t, 3H, J = 7.32 Hz)。

40

【0275】

工程 D: 2 - アミノ - 2 - (6 - クロロ - 5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1,

50

2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートを、tert - ブチル 5 - (6 - クロロ - 5 - (5 - (4 - プロピルフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート (実施例 36、工程 D に記載のプロセスを介して、粗生成物として得られる) によって置き換えた場合、実施例 36、工程 E の手順と類似の手順により、白色固体として、表題化合物 (0.006 g、40%) が得られた。¹H - NMR (CD₃OD) 8.12 (d, 2H, J = 8.28 Hz); 8.12 (s, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.43 (d, 2H, J = 8.31 Hz); 6.9 (s, 1H); 3.88 (d, 2H, J = 10.9 Hz); 3.78 (d, 1H, J = 10.9 Hz); 2.7 (t, 2H, J = 7.41 Hz); 1.76 - 1.64 (m, 2H); 0.97 (t, 3H, J = 7.32 Hz)。

10

【0276】

実施例 47

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸: 無水 THF (1 ml) 中 4 - ヨードピラゾール (0.3 g、1.55 mmol) および 60% NaH (0.08 g、2 mmol) の攪拌懸濁液に、ブチルブロミド (0.5 ml) を添加し、そして混合物を、1 晩、70 で攪拌した。混合物を、飽和 NH₄Cl でクエンチし、そして EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、蒸留除去し、そして残渣を、減圧下で乾燥して、無色のオイルとして 1 - ブチル - 4 - ヨード - 1H - ピラゾール (0.39 g、100%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.47 (s, 1H); 7.39 (s, 1H); 4.09 (t, 2H, J = 7.14 Hz); 1.85 - 1.75 (m, 2H); 1.35 - 1.23 (m, 2H); 0.91 (t, 3H, J = 7.32 Hz)。無水 THF (0.5 ml) 中上記の生成物 (0.36 g、1.44 mmol) の攪拌溶液に、THF (2 ml) 中 2 M の iPrMgCl を、0 で添加し、そして室温まで加温した後、それに無水 DMF (1 ml) を添加した。これを、1 時間、室温で攪拌し、次いで、飽和 NH₄Cl でクエンチし、そして EtOAc (30 ml) で抽出した。有機層を H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、青白色のオイルとして 1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (0.27 g; 100%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.82 (s, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 4.13 (t, 2H, J = 7.11 Hz); 1.9 - 1.8 (m, 2H); 1.4 - 1.22 (m, 2H); 0.92 (t, 3H, J = 7.29 Hz)。ジオキサンおよび H₂O (15 ml: 3 ml) の混合物中上記のアルデヒド (0.22 g、1.44 mmol) の攪拌溶液に、KMnO₄ (0.25 g; 1.58 mmol) を、30 分間の期間で添加した。混合物をエバポレートして乾燥させ、そして残渣を、EtOAc および MeOH の混合物 (20 ml: 5 ml) で処置し、そして Celite パッドを介して濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、クリーム色の結晶固体として表題化合物 (0.24 g; 100%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 7.8 (s, 1H); 7.56 (b, 1H); 4.05 (b, 2H); 1.7 (b, 2H); 1.18 (b, 2H); 0.83 (b, 3H)。

20

30

40

【0277】

工程 B: 5 - (1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 実施例 36、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロボキシ安息香酸の代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類

50

似の手順により、表題化合物を、17%の収率で、クリーム色のゴムとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.53 (d, 1H, J = 2.07 Hz); 8.1 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 8.00 (dd, 1H, J = 8.61, 2.16 Hz); 8.87 (d, 1H, J = 8.73 Hz); 4.68 - 4.6 (m, 2H); 4.2 (t, 2H, J = 7.11 Hz); 2.02 - 1.85 (m, 2H); 1.42 - 1.32 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.32 Hz)。

【0278】

工程C: 4 - (5 - (1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール: 実施例36、工程Cにおいて、5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、72%の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.45 (d, 1H, J = 1.98 Hz); 8.12 (s, 1H); 8.09 (s, 1H); 7.99 (dd, 1H, J = 8.49, 2.01 Hz); 7.06 (d, 1H, J = 8.49 Hz); 4.2 (t, 2H, J = 7.08 Hz); 2.02 - 1.85 (m, 2H); 1.42 - 1.26 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.29 Hz)。

【0279】

工程D: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート: 実施例36、工程Dにおいて、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、68%の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.3 (s, 1H); 8.13 (s, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.51 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 6.74 (s, 1H); 5.32 (s, 1H); 4.29 - 4.18 (m, 6H); 2.02 - 1.91 (m, 2H); 1.54 - 1.34 (b, 17H); 0.96 (t, 3H, J = 7.35 Hz)。

【0280】

工程E: 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (1 - ブチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール: 実施例36、工程Eにおいて、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、46%の収率で、淡いクリーム色の固体として得た。¹H-NMR (CD₃OD) 8.46 (broad s, 1H); 8.32 (broad s, 1H); 8.13 (broad s, 1H); 8.02 (d, 1H, J = 7.98 Hz); 7.62 (d, 1H, J = 8.31 Hz); 6.97 (s, 1H); 4.25 (t, 2H, J = 6.21 Hz); 3.93 (b, 4H); 1.91 - 1.86 (m, 2H); 1.36 - 1.31 (m, 2H); 0.95 (t, 3H, J = 7.02 Hz)。

【0281】

実施例48

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - ニトロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

工程A: 3 - ニトロ - 4 - プロボキシ安息香酸: THFおよびEtOHの混合物(3 ml: 1 ml)中3 - ニトロ - 4 - プロボキシメチルベンゾエート(0.35 g、1.46 mmol)の攪拌溶液に、H₂O(1 ml)中LiOH(0.345 g; 15 mmol)の溶液を添加し、そして混合物を4時間、室温で攪拌した。溶媒を蒸留除去し、そして残渣を、1 MのHClで処置し、そしてEtOAc(50 ml)で抽出した。有機層をH₂

10

20

30

40

50

0で洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、クリーム色の固体として表題化合物(0.32 g; 97%)を得た。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) 8.53(d, 1H, $J = 1.65 Hz$); 8.21(dd, 1H, $J = 8.79, 1.62 Hz$); 7.12(d, 1H, $J = 8.82 Hz$); 4.14(t, 2H, $J = 6.39 Hz$); 1.94-1.82(m, 2H); 1.07(t, 3H, $J = 7.35 Hz$)。

【0282】

工程B: 3-(3-ヨード-4-イソプロポキシフェニル)-5-(3-ニトロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール: 実施例36、工程Bにおいて、3-クロロ-4-プロポキシ安息香酸の代わりに工程Aの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、66%の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) 8.64(d, 1H, $J = 2.13 Hz$); 8.55(d, 1H, $J = 2.1 Hz$); 8.3(dd, 1H, $J = 8.82, 2.16 Hz$); 8.2(dd, 1H, $J = 8.58, 2.01 Hz$); 7.2(d, 1H, $J = 8.88 Hz$); 6.96(d, 1H, $J = 8.85 Hz$); 4.7-4.62(m, 1H); 4.16(t, 2H, $J = 6.39 Hz$); 1.94-1.84(m, 2H); 1.42(d, 6H, $J = 6.03 Hz$); 1.08(t, 3H, $J = 7.35 Hz$)。

【0283】

工程C: 2-ヨード-4-(5-(3-ニトロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェノール: 実施例36、工程Cにおいて、5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-3-(3-ヨード-4-イソプロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾールの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、77%の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) 8.65(d, 1H, $J = 2.16 Hz$); 8.47(d, 1H, $J = 1.95 Hz$); 8.3(dd, 1H, $J = 8.82, 2.19 Hz$); 8.03(dd, 1H, $J = 8.49, 2.01 Hz$); 7.21(d, 1H, $J = 8.88 Hz$); 7.08(d, 1H, $J = 8.49 Hz$); 4.17(t, 2H, $J = 6.39 Hz$); 1.96-1.84(m, 2H); 1.09(t, 3H, $J = 7.38 Hz$)。

【0284】

工程D: tert-ブチル2,2-ジメチル-5-(5-(5-(3-ニトロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-1,3-ジオキサン-5-イルカルバメート: 実施例36、工程Dにおいて、4-(5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヨードフェノールの代わりに工程Cの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、54%の収率で、青白色の固体として得た。 ^1H-NMR ($CDCl_3$) 8.68(d, 1H, $J = 2.16 Hz$); 8.35-8.31(m, 2H); 8.06(dd, 1H, $J = 8.64, 1.71 Hz$); 7.54(d, 1H, $J = 8.64 Hz$); 7.21(d, 1H, $J = 8.97 Hz$); 6.76(s, 1H); 5.33(s, 1H); 4.3-3.95(m, 6H); 2.41-1.87(m, 2H); 1.58-1.21(m, 15H); 1.09(t, 3H, $J = 7.44 Hz$)。

【0285】

工程E: 2-アミノ-2-(5-(5-(3-ニトロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール: 実施例36、工程Eにおいて、tert-ブチル5-(5-(5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルカルバメートの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、49%の収率で、クリーム色の固体として得た。 ^1H-NMR ($DMSO-d_6$) 8.6(s, 1H); 8.37(d, 1H, $J = 8.37 Hz$); 8.31(s, 1H); 7.94(d, 1H, $J = 8.52 Hz$); 7.68(d, 1H, $J = 8.52 Hz$); 7.59(d, 1H

10

20

30

40

50

, J = 8.82 Hz); 6.91 (s, 1H); 4.87 (b, 2H); 4.23 (t, 2H, J = 5.82 Hz); 3.67 (d, 2H, J = 10.05 Hz); 3.58 (d, 2H, J = 9.96 Hz); 1.78 - 1.71 (m, 2H); 0.97 (t, 3H, J = 7.26 Hz)。

【0286】

実施例 49

5 - (3 - (2 - (2 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - プロポキシベンゾニトリル

工程 A: 3 - シアノ - 4 - プロポキシ安息香酸: 無水 DMF (5 ml) 中 3 - ブロモ - 4 - プロポキシベンズアルデヒド (0.6 g, 2.47 mmol) の攪拌溶液に、CuCN (0.67 g; 7.4 mmol) を添加し、そして混合物を、4 時間、還流下で攪拌した。室温にまで冷却した後、混合物を EtOAc (50 ml) および 1 M の HCl (10 ml) で処置し、そして 15 分間攪拌した。有機層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして乾燥させて、黄色のオイルとして 5 - ホルミル - 2 - プロポキシベンゾニトリル (0.41 g; 88%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 9.87 (s, 1H); 8.07 (d, 1H, J = 1.95 Hz); 8.03 (dd, 1H, J = 8.67, 2.1 Hz); 7.06 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.13 (t, 2H, J = 6.45 Hz); 1.97 - 1.85 (m, 2H); 1.1 (t, 3H, J = 7.35 Hz)。上記のベンズアルデヒドを、実施例 47 工程 A に記載の手順と類似の手順を介して酸化して、白色固体として表題化合物 (0.29 g; 68%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.3 (d, 1H, J = 1.71 Hz); 8.23 (dd, 1H, J = 8.88, 2.1 Hz); 7.00 (d, 1H, J = 7.62 Hz); 4.12 (t, 2H, J = 6.48 Hz); 1.97 - 1.85 (m, 2H); 1.09 (t, 3H, J = 7.38 Hz)。

【0287】

工程 B: 5 - (3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - プロポキシベンゾニトリル: 実施例 36、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロポキシ安息香酸の代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、57% の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.55 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 8.4 (d, 1H, J = 2.1 Hz); 8.31 (dd, 1H, J = 8.85, 2.16 Hz); 8.04 (dd, 1H, J = 8.61, 2.1 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 8.94 Hz); 6.88 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 4.7 - 4.6 (m, 1H); 4.14 (t, 2H, J = 6.48 Hz); 1.98 - 1.87 (m, 2H); 1.42 (d, 6H, J = 6.06 Hz); 1.18 (t, 3H, J = 7.38 Hz)。

【0288】

工程 C: 5 - (3 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ヨードフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - プロポキシベンゾニトリル: 実施例 36、工程 C において、5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 3 - (3 - ヨード - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾールの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、74% の収率で、クリーム色の固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.46 (d, 1H, J = 1.95 Hz); 8.4 (d, 1H, J = 2.13 Hz); 8.31 (dd, 1H, J = 8.88, 2.19 Hz); 8.02 (dd, 1H, J = 8.49, 1.68 Hz); 7.1 (d, 1H, J = 8.94 Hz); 7.09 (d, 1H, J = 8.49 Hz); 5.64 (bs, 1H); 4.12 (t, 2H, J = 6.48 Hz); 2.02 - 1.86 (m, 2H); 1.1 (t, 3H, J = 7.38 Hz)。

【0289】

工程 D: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - シアノ - 4 - プロポキシフェニル)

- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート: 実施例 36、工程 D において、4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、44% の収率で、青白色のペーストとして得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.42 (d, 1H, J = 2.16 Hz); 8.34 (dd, 1H, J = 6.63, 2.19 Hz); 8.06 (dd, 1H, J = 8.61, 1.71 Hz); 7.99 (b, 1H); 7.52 (d, 1H, J = 8.58 Hz); 7.1 (d, 1H, J = 8.94 Hz); 6.76 (s, 1H); 5.33 (s, 1H); 4.26 (t, 4H, J = 11.4 Hz); 4.15 (t, 2H, J = 11.4 Hz); 4.15 (t, 2H, J = 6.48 Hz); 2.02 - 1.87 (m, 2H); 1.56 - 1.38 (m, 1.5H); 1.1 (t, 3H, J = 7.38 Hz)。

【0290】

工程 E: 5 - (3 - (2 - (2 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) ベンゾフラン - 5 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 2 - プロボキシベンゾニトリル: 実施例 36、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメート (実施例 36、工程 D に記載のプロセスを介して、粗生成物として得られる) の代わりに工程 D の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、29% の収率で、オフホワイト色の固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 8.49 (d, 1H, J = 2.22 Hz); 8.39 (dd, 1H, J = 8.91, 2.22 Hz); 8.28 (d, 1H, J = 1.41 Hz); 7.93 (dd, 1H, J = 8.55, 1.71 Hz); 7.68 (d, 1H, J = 8.58 Hz); 7.48 (d, 1H, J = 9.06 Hz); 6.89 (s, 1H); 4.78 (b, 2H); 4.22 (t, 2H, J = 6.42 Hz); 3.68 - 3.52 (m, 4H); 1.84 - 1.73 (m, 2H); 1.0 (t, 3H, J = 7.41 Hz)。

【0291】

実施例 50

2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - プロモ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1, 3 - ジオール

工程 A: 3 - プロモ - 4 - プロボキシ安息香酸: 3 - プロモ - 4 - プロボキシベンズアルデヒドを、実施例 47 工程 A に記載の手順に従って、KMnO₄ により酸化して、白色固体として96% で表題化合物を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 0.98 (t, 3H, J = 7.32 Hz); 1.68 - 1.79 (m, 2H); 4.06 (t, 2H, J = 6.39 Hz); 7.14 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 7.87 (dd, 1H, J = 2.07, 8.61 Hz); 8.01 (d, 1H, J = 2.04 Hz); 11.2 (broad s, 1H)。

【0292】

工程 B: 4 - (5 - (3 - プロモ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - 2 - ヨードフェノール: 実施例 36、工程 B において、3 - クロロ - 4 - プロボキシ安息香酸の代わりに工程 A の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、70% の収率で、白色固体として得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.47 (s, 1H); 8.38 (s, 1H); 8.08 (d, 1H, J = 9.09 Hz); 8.03 (d, 1H, J = 8.79 Hz); 7.7 (d, 1H, J = 8.55 Hz); 6.98 (d, 1H, J = 8.67 Hz); 4.08 (t, 2H, J = 6.39 Hz); 1.96 - 1.84 (m, 2H); 1.1 (t, 3H, J = 7.35 Hz)。

【0293】

工程 C: tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - プロモ - 4 - プロボキシ - フェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジ

10

20

30

40

50

メチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル - カルバメート : 実施例 3 6、工程 D において、
4 - (5 - (3 - クロロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール -
3 - イル) - 2 - ヨードフェノールの代わりに工程 C の生成物を使用した場合、類似の手
順により、表題化合物を、98%の収率で、青白色のペーストとして得た。

【0294】

工程 D : 2 - アミノ - 2 - (5 - (5 - (3 - ブロモ - 4 - プロポキシフェニル) - 1
, 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3 -
ジオール : 実施例 3 6、工程 E において、tert - ブチル 5 - (5 - (5 - (3 - クロ
ロ - 4 - プロポキシフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラ
ン - 2 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イルカルバメートの代わ
りに工程 C の生成物を使用する場合、類似の手順により、表題化合物を、10%の収率で
、淡黄色の固体として得た。¹H - NMR (CD₃OD) 8 . 3 2 (b , 2 H) ; 8 . 1
(d , 1 H , J = 8 . 4 6 H z) ; 8 . 0 0 (d , 1 H , J = 8 . 5 2 H z) ; 7 . 5 9
(d , 1 H , J = 8 . 6 1 H z) ; 7 . 1 8 (d , 1 H , J = 8 . 5 8 H z) ; 6 . 9 1
(s , 1 H) ; 4 . 1 (t , 2 H , J = 6 . 0 6 H z) ; 3 . 9 1 (d , 2 H , J = 1 0
. 9 8 H z) ; 3 . 0 3 (d , 2 H , J = 1 0 . 9 5 H z) ; 3 . 3 2 (b , 2 H) ; 1
. 9 - 1 . 8 (m , 2 H) ; 1 . 1 (t , 3 H , J = 7 . 3 5 H z) 。

10

【0295】

実施例 5 1

2 - アミノ - 2 - (5 - オクチルベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 , 3
- ジオール

20

工程 A : 2 - ヨード - 4 - オクチルアニリン : CH₃OH (1 . 5 ml) 中 4 - オクチ
ルアニリン (0 . 3 3 g、1 . 6 mmol) および H₂O₂ (30%、0 . 5 ml) の攪
拌混合物に、I₂ (0 . 2 g、0 . 8 mmol) を添加し、そして混合物を、1 晩、室温
で攪拌した。溶媒を蒸留除去し、そして残渣を、CH₂Cl₂ で 10 ml にまで希釈し、
H₂O で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートして
乾燥させ、黄色のペーストとして表題化合物 (0 . 4 6 g ; 86%) を得た。¹H - NM
R (CDCl₃) 7 . 4 4 (d , 1 H , J = 1 . 8 3 H z) ; 6 . 9 3 (dd , 1 H , J
= 8 . 0 7 , 1 . 8 6 H z) ; 6 . 6 5 (d , 1 H , J = 8 . 1 H z) ; 4 . 1 (b , 2
H) ; 2 . 4 3 (t , 2 H , J = 7 . 5 H z) ; 1 . 5 4 - 1 . 4 9 (m , 2 H) ; 1 .
2 6 (b , 1 0 H) ; 0 . 8 7 (t , 3 H , J = 6 . 3 9 H z) 。

30

【0296】

工程 B : 2 - ヨード - 4 - オクチルベンゼンチオール : 35% HCl (0 . 2 ml) 中
工程 A の生成物 (0 . 4 g ; 1 . 2 1 mmol) の攪拌混合物に、H₂O (1 ml) 中 N
aNO₂ (0 . 1 g、1 . 3 mmol) の氷冷溶液を、0 で添加し、続いて、EtOH
および H₂O の混合物 (1 ml : 1 . 5 ml) 中 KOH (0 . 0 8 5 g、1 . 5 mmol
) および CS₂ (0 . 1 7 3 g、1 . 5 mmol) の混合物を、2 . 5 時間、室温で迅速
に攪拌することによって、新たに調製した K - エチルキサンセート (ethyl xhan
t h a t e) の溶液を添加した。得られた混合物を、5 時間、55 で攪拌し、次いで、
室温にまで冷却し、そして EtOAc (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、H₂O
で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液をエバポレートし、そして残
渣を EtOH で 20 ml にまで希釈し、そして KOH (0 . 5 g、3 . 6 2 mmol) を
添加した。これを 5 時間、還流下で攪拌し、そして混合物をエバポレートして乾燥させ、
そして残渣を、1 M の HCl で処置し、そして EtOAc (20 ml) で抽出した。有機
層を分離し、MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、エバポレートし、そし
て残渣を、FCC (SiO₂、ヘキサン / EtOAc) によって精製して、黄色のペース
トとして表題化合物 (0 . 1 g ; 24%) を得、これを、そのまま次の工程で使用した。
。¹H - NMR (CDCl₃) 7 . 7 5 (b , 1 H) ; 7 . 2 8 (d , 1 H , J = 7 . 9
5 H z) ; 7 . 0 0 (dd , 1 H , J = 7 . 9 5 , 2 . 0 H z) ; 7 . 0 2 (s , 1 H)
; 2 . 5 1 - 2 . 4 5 (m , 2 H) ; 1 . 5 3 (b , 2 H) ; 1 . 2 5 (b , 1 0 H) ;

40

50

0.86 (t, 3H, J = 6.42 Hz)。

【0297】

工程C: tert-ブチル2,2-ジメチル-5-(5-オクチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1,3-ジオキサン-5-イルカルバメート: 実施例36、工程Dにおいて、4-(5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヨードフェノールの代わりに工程Bの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、24%の収率で、白色固体として得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.65 (d, 1H, J = 8.16 Hz); 7.47 (s, 1H); 7.1 (d, 1H, J = 6.18 Hz); 7.1 (s, 1H); 5.44 (b, 1H); 4.16 (b, 4H); 2.66 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 1.6 - 1.1 (m, 27H); 0.86 (t, 3H, J = 6.18 Hz)。

10

【0298】

工程D: 2-アミノ-2-(5-オクチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール: tert-ブチル5-(5-(5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イルカルバメートを、工程Cの生成物によって置き換えた場合、実施例36、工程Eに記載の手順に類似の手順により、淡黄色固体として、表題化合物(0.008g、38%)を得た。¹H-NMR (CD₃OD) 7.74 (d, 1H, J = 8.28 Hz); 7.6 (s, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.2 (dd, 2H, J = 8.34, 1.59 Hz); 4.0 (d, 2H, J = 11.46 Hz); 3.94 (d, 2H, J = 11.46 Hz); 2.7 (t, 2H, J = 7.53 Hz); 1.64 (b, 2H); 1.34 - 1.26 (b, 10H); 0.85 (t, 3H, J = 4.8 Hz)。

20

【0299】

実施例52

2-アミノ-2-(5-オクチルベンゾフラン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール
工程A: 2-ヨード-4-オクチルフェノール: CH₂Cl₂ (10ml) 中4-オクチルフェノール(0.15g、0.73mmol)、CF₃CO₂Ag (0.25g、1mmol) および I₂ (0.185g、0.73mmol) の混合物を、0.5時間、0で、次いで、0.5時間、室温で攪拌した。溶液を、Celiteビーズを介して濾過し、そしてCH₂Cl₂ (30ml) で洗浄した。濾液を、エバポレートして乾燥させ、淡黄褐色のオイルとして表題化合物(0.21g; 87%)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.32 (d, 1H, J = 8.34 Hz); 7.28 (d, 1H, J = 1.26 Hz); 6.98 (dd, 1H, 8.37, 1.71 Hz); 6.62 (s, 1H); 4.69 (t, 2H, J = 5.88 Hz); 3.62 - 3.38 (m, 4H); 2.59 (t, 2H, J = 7.29 Hz); 1.56 - 1.51 (m, 2H); 1.34 - 1.2 (m, 10H); 0.81 (t, 3H, J = 6.48 Hz)。

30

【0300】

工程B: tert-ブチル2,2-ジメチル-5-(5-オクチルベンゾフラン-2-イル)-1,3-ジオキサン-5-イルカルバメート: 実施例36、工程Dにおいて、4-(5-(3-クロロ-4-プロポキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-2-ヨードフェノールの代わりに工程Aの生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、53%の収率で、淡黄色のペーストとして得た。¹H-NMR (CDCl₃) 7.33 (d, 1H, J = 6.27 Hz); 7.32 (s, 1H); 7.01 (dd, 1H, J = 8.4, 1.71 Hz); 6.59 (s, 1H); 5.3 (s, 1H); 4.17 (s, 4H); 2.64 (t, 2H, J = 7.77 Hz); 1.62 - 1.24 (m, 27H); 0.86 (t, 3H, J = 6.42 Hz)。

40

【0301】

工程C: 2-アミノ-2-(5-オクチルベンゾフラン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール: 実施例36、工程Eにおいて、tert-ブチル5-(5-(5-(3-ク

50

ロロ - 4 - プロボキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンゾフラン - 2 - イル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル - カルバメートの代わりに工程 B の生成物を使用した場合、類似の手順により、表題化合物を、51%の収率で、オフホワイト色の固体として得た。¹H - NMR (DMSO - d₆) 7.44 (d, 1H, J = 1.98 Hz); 7.0 (dd, 1H, J = 8.28, 1.98 Hz); 6.87 (d, 1H, J = 8.22 Hz); 5.11 (s, 1H); 2.47 (t, 2H, J = 7.5 Hz); 1.56 - 1.51 (m, 2H); 1.27 - 1.26 (m, 10H); 0.87 (t, 3H, J = 6.45 Hz)。

【0302】

実施例 53

2 - (4 - (5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) インドリン - 1 - カルボキサミド) 酢酸

工程 A: N - ヒドロキシ - 1H - インドール - 4 - カルボキシイミドアミド: H₂O (8 ml) および EtOH (2 ml) 中 4 - シアノインドール (0.64 g; 4.5 mmol)、HCl × H₂NOH (1.1 g; 15.8 mmol)、および Na₂CO₃ (0.79 g; 7.43 mmol) の混合物を、穏やかに、15 分間攪拌し、次いで、6 時間、N₂ 下で還流した。冷却後、ほとんどの EtOH を、減圧下で取り出し、そして生成物を、EtOAc (3 × 10 ml) で抽出した。有機相を分離し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートして乾燥させ、クリーム色のフォームとして表題化合物 (0.74 g; 94%) を得た。¹H - NMR (DMSO - d₆ + CDCl₃ + CD₃OD) 7.4 - 7.3 (m, 1H); 7.2 - 7.12 (m, 2H); 7.01 (t, 1H, J = 7.8 Hz); 6.74 (d, 1H, J = 3.1 Hz); 3.68 (HDO); 1.71 (broad s, H₂O)。

【0303】

工程 B: 5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (1H - インドール - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: 無水 THF (2 ml) 中 3, 4 - ジエトキシ安息香酸 (0.11 g; 0.52 mmol)、および工程 A の生成物 (0.09 g; 0.51 mmol) の溶液に、PyBrOP (0.25 g; 0.54 mmol) を添加し、続いて、DIPEA (0.21 ml; 1.22 mmol) を、室温で N₂ 下で攪拌しながら添加した。2 時間の攪拌後、混合物を、EtOAc で 15 ml にまで希釈し、飽和 NH₄Cl (2 × 5 ml)、塩水で洗浄し、そして無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を、減圧下でエバポレートし、そして残渣を、無水トルエン (10 ml) 中に懸濁させた。それに、THF (0.5 ml) 中 1 M の TBAF を添加し、そして反応混合物を、3 時間、N₂ 下で還流し、室温にまで冷却し、そして溶媒を減圧下で取り出した。残渣を、H₂O (5 ml) で洗浄し、そして FCC (SiO₂; CH₂Cl₂) によって精製して、無色の固体として表題化合物 (0.06 g; 34%) を得た。¹H - NMR (CDCl₃) 8.42 (s, 1H); 8.06 (dd, 1H, J = 2, 8.4 Hz); 7.83 (d, 1H, J = 8.4 Hz); 7.74 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.54 (d, 1H, J = 8.1 Hz); 7.37 - 7.31 (m, 3H); 6.98 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 4.26 - 4.16 (m, 4H); 1.5 (m, 6H)。

【0304】

工程 C: 5 - (3, 4 - ジエトキシフェニル) - 3 - (インドリン - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール: THF (0.35 ml; 0.35 mmol) 中の 1 M の BH₃ 中工程 B の生成物 (0.06 g; 0.172 mmol) の溶液に、TFA (0.4 ml) を滴下により、0 で、攪拌しながら添加した。添加を完了した (約 5 分間) 後、反応を、H₂O (0.5 ml) でクエンチし、そして溶媒を、減圧下で取り出した。残渣を、EtOAc で 10 ml にまで希釈し、そして 10% NaOH (2 × 2 ml)、塩水で洗浄し、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、そして濾過した。濾液を減圧下でエバポレートして乾燥させ、クリーム色のフォームとして、表題化合物 (0.026 g; 43%) を得たが、これを、さらなる精製を伴わずに次の工程に使用した。¹H - NMR (CDCl₃) 7.

7.8 (dd, 1H, J = 1.9, 7.2 Hz); 7.68 (d, 1H, J = 1.9 Hz); 7.52 (d, 1H, J = 7.2 Hz); 7.17 (t, 1H, J = 7.7); 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 6.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz); 4.19 (m, 4H); 3.65 (t, 2H, J = 8.9 Hz); 3.45 (tr, 2H, J = 8.9 Hz); 1.7 (broad s, 1H + H₂O); 1.49 (m, 6H)。

【0305】

工程D：エチル2-(4-(5-(3,4-ジエトキシフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド)アセテート：実施例11、工程Aにおいて、n-オクチルアニリンの代わりに工程Eの生成物を使用し、そしてエチル3-イソシアナトプロピオネートの代わりにエチルイソシアナトアセテートを使用した場合、類似のプロセスにより、表題化合物を、61%の収率で、無色の固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) 8.11 (d, 1H, J = 7.4 Hz); 7.78 (dd, 2H, J = 2, 7.1 Hz); 7.67 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.31 (t, 1H, J = 8 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.13 (t, 1H, J = 5.1 Hz); 4.28 - 4.04 (m, 10H); 3.61 (t, 1H, J = 8.6 Hz); 1.52 - 1.47 (m, 6H); 1.32 (t, 3H, J = 7.1 Hz);

工程E：2-(4-(5-(3,4-ジエトキシフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド)酢酸：実施例11、工程Bにおいて、エチル3-(3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエートの代わりに工程Dの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、75%の収率で得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.03 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.73 (dd, 1H, J = 2, 8 Hz); 7.61 - 7.59 (m, 2H); 7.29 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 7.17 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 7.09 (broad m, 1H); 4.17 - 4.0 (m, 4H); 3.98 (t, 2H, J = 5.8 Hz); 3.74 (d, 2H, J = 5.2 Hz); 3.47 (t, 2H, J = 9 Hz); 1.38 - 1.32 (m, 6H)。

【0306】

実施例54

3-(4-(5-(3,4-ジエトキシフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド)プロパン酸

工程A：エチル3-(4-(5-(3,4-ジエトキシフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド)プロパノエート：実施例11、工程Aにおいて、n-オクチルアニリンの代わりに実施例16工程Cの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、52%の収率で得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.1 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.79 - 7.75 (m, 2H); 7.67 (d, 1H, J = 2 Hz); 7.31 (t, 1H, J = 8 Hz); 6.97 (d, 1H, J = 8.5 Hz); 5.38 (tr, 1H, J = 5.7 Hz); 4.24 - 4.12 (m, 6H); 3.98 (t, 2H, J = 8.6 Hz); 3.63 - 3.55 (m, 4H); 2.61 (t, 2H, J = 5.9 Hz); 1.27 (t, 3H, J = 9 Hz);

工程B：3-(4-(5-(3,4-ジエトキシフェニル))-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)インドリン-1-カルボキサミド)プロパン酸：実施例11、工程Bにおいて、エチル3-(3-(4-オクチルフェニル)ウレイド)プロパノエートの代わりに工程Aの生成物を使用した場合、同一のプロセスにより、表題化合物を、61%の収率で得た。¹H-NMR (CDCl₃) 8.03 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.72 (dd, 1H, J = 1.9, 8.4 Hz); 7.59 - 7.56 (m, 2H); 7.27 (t, 1H, J = 7.9 Hz); 7.16 (d, 1H, J = 8.6 Hz); 6.76 (t, 1H, J = 5.3 Hz); 4.04 - 4.16 (m, 4H); 3.92 (t, 2H, J = 8.6 Hz); 3.43 (tr, 2H, J = 8.4 Hz); 3.36 - 3.28 (m, 2H + H₂O); 2.48 - 2.42 (m, 2H); 1.37 - 1.32 (m, 6H)。

【0307】

実施例 5 5

S 1 P 受容体活性の評価

実施例の選択された化合物を、Millipore Corporation, USA において、S 1 P 1 受容体；[³⁵S]-GTPgammaS 結合アッセイを使用して、評価した。Millipore における[³⁵S]-GTPgammaS 結合アッセイは、GPCR Profiler (商標) Custom Service Laboratory, Temecula, CA, Millipore, Inc. によって行い、S 1 P 1 受容体に対する選択された実施例の用量依存的アゴニスト選択性をモニターした。アッセイは、10 μM の濃度から開始した 8 点の 4 倍用量応答曲線に供したサンプル化合物と共にを行った。選択性は、化合物の最初の添加時、続いて、30 での 30 分間のインキュベーション時に決定した。化合物のインキュベーション後、結合型[³⁵S]-GTPgammaS を、濾過およびシンチレーション計測によって決定した。活性化および阻害の百分率の値を、S 1 P 1 における対照アゴニストと比べて決定し、そして表 10 に示す。

10

【0308】

独立して、選択された化合物を、S 1 P 1 および S 1 P 3 アゴニスト活性について評価した。S 1 P 1 アッセイシステムは、S 1 P 1 ヒト受容体を発現する CHO K 1 細胞由来の膜における GTPgammaS-³⁵S 結合であった。S 1 P 3 アッセイシステムは、S 1 P 3 ヒト受容体を発現する CHO K 1 細胞におけるカルシウム動員であった。いずれのアッセイによっても、CHO K 1 細胞における S 1 P に対する有意なバックグラウンド応答は認められなかった。化合物は、最初に、10 μM の濃度で試験した。いずれかの受容体タイプにおいて有意な有効性 (efficacy) (S 1 P に対し、Emax > 0.15) を有するそれらの化合物を使用して、その受容体における濃度 - 効果 (用量応答) 曲線を作製した。これらの分析は、S 1 P に対する化合物の有効性 (Emax) および効力 (potency) (EC50) を提供し、表 10 に示す。

20

【0309】

【表 28】

表 10: 式 (I) の選択された化合物の S1P1 および S1P3 アゴニスト活性

登録番号	実施例	EC ₅₀ (μM) S1P1	EC ₅₀ S1P ₁ / EC ₅₀ S1P	有効性 (最大の%)	EC ₅₀ (μM) S1P ₃
1	3	0.29	135.5	102.5	ND
2	9	1.63	761.7	88	ND
3	11	0.46	215	96	ND
4	13	3.21	1500	58	ND
5	17	1.76	542	97	ND
6	19	5.99	2799	130	ND
7	27	0.6	280.4	127	ND
8	29	0.2	93.46	102	ND
9	32	0.06	28	107	ND
10	33	0.14	65.42	97	ND
11	36	0.047	4.18	101	NA
12	37	1.82	160.8	40	NA
13	38	0.26	28.17	74	NA
14	39	3.46	305	16	NA
15	40	0.057	4.75	106	0.38

NA = 活性なし; ND = 決定せず

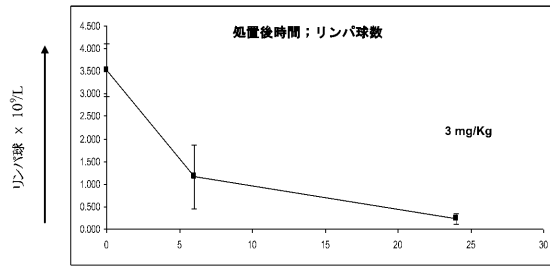
【0310】

実施例 56

リンパ球減少症アッセイ

研究を、vivoPharm Pty Ltd, Adelaide, Australia において実施して、本発明の化合物が、雌性BALB/cマウスにおいてリンパ球減少症を誘発する能力を決定した。0日目、27匹の雌性BALB/cマウスを、体重に基づいて、各3匹のマウスからなる9つのグループに無作為に振り分けた。動物に試験化合物の単回のi.p.投与を施し、そして投与の6時間後または24時間後のいずれかに、心臓穿刺によって、血液を回収した。3mg/kgの実施例40のによる処置では、非処置動物と比較して、6時間および24時間の両方において、リンパ球数の減少が示された(図1)。他の血液学的パラメータへの変化は観察されなかった。

【図 1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2009/001371
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. <i>C07D 413/10</i> (2006.01) <i>A61P 31/04</i> (2006.01) <i>C07D 209/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/16</i> (2006.01) <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>C07D 215/18</i> (2006.01) [Continued in Supplemental Box 2] 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) 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 practicable, search terms used) CA: Sub-structure search based on compounds exemplified in Tables 1-9 and the examples on pages 43-109		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/073942 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 19 June 2008 See pages 31-35, the claims, and CAS Registry Number: RN 1073461-25-2	1, 3, 5, 6, 9-12, 15, 26, 29
X	WO 2007/076055 A2 (ENTREMED, INC.) 5 July 2007 See pages 1-27, 150, the examples, and CAS Registry Number: RN 943338-78-1	1, 3, 5-7, 9, 10, 12, 13, 15, 18, 22-24, 26, 29
X	WO 2004/047724 A2 (GENELABS TECHNOLOGIES, INC.) 10 June 2004 See pages 23-28, the claims, example 6, and CAS Registry Number: RN 627075-38-1	1, 3, 5, 6, 9-15, 18, 20-24, 26, 29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "I" 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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 "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) "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 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "&" document member of the same patent family "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 18 December 2009		Date of mailing of the international search report 28 JAN 2010
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer VITA MASELLI AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. : +61 2 6225 6147

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001371

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/074758 A2 (ABBOTT LABORATORIES) 26 September 2002 See pages 2-3, 70-79, the examples, in particular examples 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 182 and 185, and CAS Registry Numbers: RNs 460747-75-5, 460747-76-6, 460747-77-7, 460747-80-2, 460747-81-3, 460747-82-4, 460747-83-5, 460748-91-8 and 460748-96-3	1, 3, 5-7, 9-12, 15, 22, 23, 26, 29
X	US 6,228,868 B1 (GWALTNEY, II et al.) 8 May 2001 See columns 1-4 and 11-12, the examples, in particular example 74, and CAS Registry Numbers: RNs 256935-49-6 and 256935-52-1	1, 3, 5, 6, 9-15, 20-23, 26, 29
X	US 6,258,811 B1 (YAMAUCHI et al.) 10 July 2001 See columns 3-5; the examples, in particular synthesis examples 67 and 68, and CAS Registry Numbers: RNs 196517-96-1 and 196517-97-2	1, 3, 5, 6, 9-13, 15, 18, 22-24, 26, 29
X	US 2002/0103234 A1 (KIKUCHI et al.) 1 August 2002 See pages 1-3, the claims, the examples, in particular examples 80 and 81, and CAS Registry Numbers: RNs 187401-03-2 and 187401-04-3	1-3, 5, 6, 9-13, 15, 18, 22-24, 26, 29
X	WO 1995/009159 A1 (OTSUKA PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED) 6 April 1995 See the claims, and CAS Registry Numbers: RNs 165734-49-6 and 165737-10-0	1, 3, 5-7, 9-14, 20, 21, 29
X	US 5,643,932 A (CHIHIO et al.) 1 July 1997 See columns 1-8, Table 13, in particular examples 419 and 446 in columns 215-222, and CAS Registry Numbers: RNs 145739-81-7 and 145739-84-0	1, 3, 5, 6, 9-15, 20-22, 26, 29
X	Cowart M. et al., "Achievement of behavioral efficacy and improved potency in new heterocyclic analogs of benzofuran H ₃ antagonists", <i>Inflammation Research</i> , Supplement 1, pages S25-S26 (2005) See Figure 1 compound 7, and CAS Registry Number: RN 860798-88-5	1, 3, 5, 6, 9-12, 29
X	Li Q. et al., "Synthesis and Biological Evaluation of 2-Indolyloxazolines as a New Class of Tubulin Polymerization Inhibitors. Discovery of A-289099 as an Orally Active Antitumor Agent", <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , vol. 12, pages 465-469 (2002) See abstract, page 465, compounds in Tables 1-3, in particular compounds 5b and 5p in Scheme 3, and CAS Registry Number: RN 256935-49-6	1, 3, 9-12, 15, 22, 23, 26, 29
X	US 2008/0200535 A1 (OHMORI et al.) 21 August 2008 See abstract, pages 2-4, example 66 on page 144, and CAS Registry Number: RN 1008772-05-1	1, 3, 5, 6, 9-18, 20-24, 26, 27, 29
X	WO 2005/123673 A1 (BIOLIPOX AB) 29 December 2005 See abstract, pages 36-43, example 49, and CAS Registry Number: RN 871830-04-5	1, 3, 5, 6, 9-15, 18, 20-24, 26, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/AU2009/001371

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/058762 A1 (PHARMACIA CORPORATION) 15 July 2004 See pages 4-16, the claims, examples 255 and 290, and CAS Registry Numbers: RNs 736983-93-0, 736983-95-2, 724715-72-4 and 724716-39-6	1, 5-7, 9-13, 15, 18, 19, 22-26, 29
X	WO 2008/152149 A1 (BIOPROJET et al.) 18 December 2008 See abstract, the examples, and CAS Registry Number: RNs 1093212-34-0, 1093212-35-1 and 1093213-98-9	1, 3, 5-7, 9-16, 18, 20-24, 26, 29
X	Dawson M.I. et al., "An Adamantyl-Substituted Retinoid-Derived Molecule That Inhibits Cancer Cell Growth and Angiogenesis by Inducing Apoptosis and Binds to Small Heterodimer Partner Nuclear Receptor: Effects of Modifying Its Carboxylate Group on Apoptosis, Proliferation, and Protein-Tyrosine Phosphatase Activity", <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , vol. 50, pages 2622-2639 (2007) See abstract, Scheme 1 and 2, compound 31 in Table 3, compounds 51 and 52 in Scheme 2, and CAS Registry Numbers: RNs 943141-61-5, 943141-72-8 and 943141-73-9	1, 5-7, 9-12, 15, 22, 23, 26, 29
X	WO 2007/024922 A1 (IRM LLC) 1 March 2007 See abstract, pages 1-2, example 15, and CAS Registry Number: RN 927435-61-8	1, 5-7, 9-18, 20-24, 26, 27, 29
X	WO 2006/055625 A2 (THE INSTITUTES FOR PHARMACEUTICAL DISCOVERY, LLC) 26 May 2006 See abstract, pages 5-8, the examples, in particular examples 441, 443, 453, 455, 533, 535 and 551, and CAS Registry Numbers: RNs 887943-40-0, 887943-42-2, 887943-52-4, 887943-54-6, 887944-18-5, 887944-20-9, 887944-30-1, 887944-32-3, 887944-34-5, 887944-36-7, 887944-46-9, 887944-48-1	1, 5-7, 9-13, 15, 22, 23, 26, 29
X	WO 2006/022442 A1 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2 March 2006 See abstract, and CAS Registry Numbers: RNs 877595-33-0, 877597-69-8, 877600-04-9 and 877602-05-6	1, 5-7, 9-12, 29
X	WO 2005/082089 A2 (IRM LLC) 9 September 2005 See abstract, pages 1-4, the examples, in particular examples 7, 12, 16 and 19, and CAS Registry Numbers: RNs 864358-72-5, 864358-77-0, 864358-81-6, 864358-84-9 and 864358-88-3	1, 2, 5-7, 9-18, 20-24, 26, 27, 29
X	EP 1 661 881 A2 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 31 May 2006 See abstract, the examples, and CAS Registry Number: RN 847579-98-0	1, 5-7, 9-18, 20-24, 26, 27, 29
X	WO 2003/050098 A1 (MAXIA PHARMACEUTICALS, INC.) 19 June 2003 See abstract, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 544475-02-7 and 544475-03-8	1, 5-7, 9-13, 15, 22, 23, 26, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2009/001371

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2001/044223 A1 (ABBOTT LABORATORIES) 21 June 2001 See pages 3-5 and 43, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 345657-48-9, 345657-54-7 and 345657-55-8	1, 2, 5-7, 9-15, 22, 26, 29
X	US 6,221,865 B1 (SEBTI et al.) 24 April 2001 See columns 1-14, the examples, and CAS Registry Number: RN 215919-46-3	1, 5-7, 9-15, 20-23, 26, 29
X	US 5,883,106 A (STEVENS et al.) 16 March 1999 See abstract, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 179420-59-8 and 179420-22-5	1, 5-7, 9-15, 20, 21, 29
X	US 5,877,342 A (BERNARDON et al.) 2 March 1999 See abstract, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 192074-36-5 and 192074-37-6	1, 5-7, 9-15, 18, 20-22, 24, 26, 29
X	US 5,798,354 A (BERNARDON et al.) 25 August 1998 See abstract, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 173191-22-5, 173191-23-6 and 173191-24-7	1, 5-7, 9-15, 18, 20-22, 24, 26, 29
X	WO 2008/064320 A2 (UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION) 29 May 2008 See pages 3-9, and compounds of general formulae IA or IB	1-7, 9-18, 20-24, 26-29
P,X	US 2009/0118349 A1 (SZEKELY et al.) 7 May 2009 See abstract, the examples, and CAS Registry Numbers: RNs 1147721-42-3, 1147721-43-4, 1147721-44-5, 1147721-45-6, 1147721-46-7, 1147721-53-6 and 1147721-56-9	1, 3, 5-7, 9-15, 20-23, 26, 29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2009/001371

Box No. 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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 No. 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:

[Continued in Supplemental Box]

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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.:
Invention 1: claims 1-29 (partially), and
Invention 13: claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 8-29 (partially)
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2009/001371

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to IV is not sufficient)

Continuation of Box No: III

The international application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept (PCT Rule 13.1).

Under PCT Rule 13.2, the requirement of unity shall be fulfilled only when there is a technical relationship among those inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. The expression "special technical feature" relates to those technical features that define a contribution that the claimed inventions, considered as a whole, make over the prior art.

According to Markush practice (PCT Search and preliminary examination guidelines 10.17), a claim will have unity if:

- a) all alternatives have a common property or activity, and
- b) a significant structural element is shared by all of the alternatives, or the compounds belong to a recognised class of chemical compounds.

Claim 1 defines a large and amorphous group of compounds. Because of the large number and variety of optional substituents, there is no significant common structural element in the compounds claimed and further these cannot be sub-divided into a reasonable number of sub-classes. As a consequence, there is a large multitude of inventions encompassed by claim 1. Based on the exemplified compounds in Tables 1-9 and the examples on pages 43-109 of the specification alone, the international authority has found at least 18 inventions encompassed by the claims:

- 1) Claims 1-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = C-N-, Me, or CO₂H, Z = benzofuran, indole, dihydroindole or benzothiophene, Y = 5-membered heteroaryl, and X = aryl or heteroaryl, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 2) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = (CH₂)_n-N- or (CH₂)₂C(OH)(CH₂OH)₂, Z = phenyl, and X + Y = alkyl chain, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 3) Claims 1-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G + Z = substituted dihydroindoline, substituted benzofuran or substituted benzothiophene derivatives, and X + Y = alkyl chain, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 4) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = (CH₂)₄OPO₃H₂, Z = phenyl, X + Y = linker chain including SO₂NH and alkyl, and JmD = ring, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 5) Claims 1 (partially), 3 (partially) and 7-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = OCH₂CH₂OH, Z = phenyl, Y = CH₂CH₂, and X = dihydrobenzofuran, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 6) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = CH₂N-, Z = phenyl, Y = 5-membered heteroaryl or phenyl, X = CH₂N/Pr, and JmD = 4-fluoro-phenyl, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 7) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = CH₂N-, Z = phenyl, Y = (CH₂)₃, X = N/Pr, and JmD = 4-fluoro-phenyl, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 8) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = CH₂N-, Z = phenyl; Y = phenyl, X = linker or bond, and JmD = ring, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 9) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = CH₂N-, Z = phenyl, X + Y = C(CH₃)CHC(O), and JmD = 3,4,5-trimethoxyphenyl, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 10) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein G = CH₂N-, Z = phenyl, and X + Y = chromenone derivative, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,

[Continued in Supplemental Box 2]

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2009/001371

Supplemental Box 2

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

Continuation of Box No: Supplemental Box**Lack of Unity continued**

- 11) Claims 1-3 (partially) and 5-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = CH_2N-$, $Z = \text{phenyl}$, $Y = O$, $X = (CH_2)_{1-2}$, and $JmD = \text{ring}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 12) Claims 1-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = C-N-$, Me or CO_2H , $Z = \text{benzofuran}$, $Y = 5\text{-membered heteroaryl}$, $X = \text{alkenyl}$, and $JmD = \text{substituted phenyl}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 13) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 8-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = CH_2N-$, $Z = \text{phenyl}$, $X + Y = 0-4$ atom linker, and $JmD = \text{adamantyl substituted phenyl}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 14) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 9-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = CH_2N-$, $Z = \text{phenyl}$, $X + Y = 5\text{-membered heteroaryl}$, and $JmD = \text{adamantyl substituted phenyl}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 15) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 9-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = CH_2N-$, $Z = \text{phenyl}$, $Y = \text{aryl or heteroaryl}$, $X = 1$ atom linker, and $JmD = N-$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator, and
- 16) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 9-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = CH_2N-$, $Z = \text{phenyl}$, $Y = (CH_2)_{1-2}$, $X = 1$ atom linker, and $JmD = N-$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator,
- 17) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 9-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = N-$, $Z = \text{phenyl}$, $Y = (CH_2)$, $X = O$, S or CH_2 , and $JmD = \text{indole derivative or 4-phenyl-furan-2-yl derivative}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator, and
- 18) Claims 1-3 (partially), 5-7 (partially) and 9-29 (partially) are directed to compounds of formula (I) wherein $G = N-$, $Z = \text{phenyl}$, $Y = 5\text{-membered heteroaryl}$, and $X = \text{phenyl}$, a process of its preparation and its use in a composition as a S1P receptor modulator.

Since the abovementioned groups of claims do not share a "special technical feature", they do not satisfy the PCT requirement for unity of within the meaning of PCT Rule 13.2. Therefore, the claims do not satisfy the requirement of unity of invention *a priori*.

International Patent Classification (IPC) continued:

A61K 31/18 (2006.01)	A61P 33/00 (2006.01)	C07D 233/32 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)	C07D 241/12 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)	A61P 37/02 (2006.01)	C07D 257/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)	C07D 307/79 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)	C07C 9/02 (2006.01)	C07D 311/22 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)	C07C 15/04 (2006.01)	C07D 333/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07C 215/10 (2006.01)	C07D 333/54 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	C07C 311/20 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)	C07D 205/04 (2006.01)	C07D 491/052 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)	C07D 209/04 (2006.01)	C07D 307/81 (2006.01)
C07C 225/16 (2006.01)	C07D 413/10 (2006.01)	A61K 31/41 (2006.01)
C07D 295/104 (2006.01)	C07F 9/09 (2006.01)	C07C 215/68 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2009/001371

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report		Patent Family Member			
WO 2008/073942	AU	2007333129	CA	2671683	CR 10873
	EC	SP099495	EP	2101763	KR 20090098884
	NO	20092584	US	2008167286	US 2008269236
WO 2007/076055	NONE				
WO 2004/047724	AU	2003302218	US	6951880	US 2003220340
WO 2002/074758	BR	0205829	CA	2440238	EP 1370546
	MX	PA03008319	US	6969730	US 7538138
	US	2002169188	US	2002177589	US 2002183309
	US	2005192277	UY	27212	
US 6228868	NONE				
US 6258811	EP	0930075	JP	10158192	WO 1998/014214
US 2002103234	AU	62422/96	EP	0838453	EP 1559709
	JP	9071566	US	5977108	US 6329402
	US	6541474	US	6630463	US 6884808
	US	2001039760	US	2002032202	US 2003144276
	WO	1997/002244			
WO 1995/009159	AU	76660/94	CA	2150345	CN 1114834
	EP	0670831	JP	8012579	
US 5643932	AU	89367/91	CA	2074933	CA 2396738
	CA	2547947	EP	0513387	EP 0934937
	EP	1130017	HK	1003938	JP 5051318
	JP	10101562	US	5677319	US 6080764
	WO	1992/009586			
US 2008200535	WO	2008/023783			
WO 2005/123673	AU	2005254782	BR	PI0512252	CA 2570363
	CN	101006053	EP	1778632	KR 20070028553
	MX	PA06014535	RU	2007101705	US 2007287715
	ZA	200610357			
WO 2004/058762	AU	2003297431	AU	2003301226	BR 0317430
	BR	0317525	CA	2509565	CA 2510298
	CN	1747949	EP	1572682	EP 1572693
	KR	20050104339	MX	PA05006568	MX PA05006569

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2009/001371

	NO	20053396	PL	377461	RU	2005119173	
	US	2004152739	US	2004209897	US	2008113971	
	WO	2004/058176	ZA	200504898			
WO	2008/152149	EP	2014653				
WO	2007/024922	AU	2006283175	CA	2619101	CN	101291908
		EP	1917240	KR	20080047410	MX	2008002540
		RU	2008110949	US	2009221547		
WO	2006/055625	AU	2005307818	CA	2587566	EP	1836182
		US	7465825	US	2006122257		
WO	2006/022442	JP	2006089485				
WO	2005/082089	AR	047976	AU	2005216540	BR	PI0507988
		CA	2554627	CN	1921863	EP	1718307
		MX	PA06009622	US	7572811	US	2007203100
EP	1661881	AU	2004268455	BR	PI0413923	CA	2537093
		CN	1874991	CN	101407471	KR	20060119919
		MX	PA06002310	NO	20061372	RU	2006110027
		US	2007167425	WO	2005/020882		
WO	2003/050098	AU	2002357098	CA	2469342	EP	1463718
		US	2004097566				
WO	2001/044223	AU	22717/01	BR	0012502	CA	2393027
		EP	1250332	MX	PA02005982		
US	6221865	AR	027164	AU	73719/98	AU	74733/98
		AU	75975/96	CA	2235986	CA	2288330
		EP	0873123	EP	0986384	MX	9803589
		US	6204293	US	6310095	US	6693123
		US	2002193596	WO	1997/017070	WO	1998/050029
		WO	1998/050030	WO	1998/050031	ZA	9609273
US	5883106	AU	24174/95	AU	53702/00	BG	100070
		BG	104730	BR	0003888	BR	9504442
		CA	2202057	CA	2316748	CN	1169722
		CN	1286251	CO	4480026	CO	5180623
		CZ	9701177	CZ	20003159	EA	200000803
		EE	200000513	EP	0787127	EP	1081144
		FI	971632	GT	200000144	HR	20000565
		HU	77363	HU	0003437	ID	27128
		IL	115581	IS	5604	JP	2000080037
		JP	2001106686	KR	20010050274	LV	11468

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/AU2009/001371

	MA	26750	MX	9702814	NO	971773	
	NO	20004312	NZ	285163	NZ	506633	
	OA	11451	PA	8499601	PL	319727	
	PL	342280	SG	87145	SI	9500392	
	SK	128795	SK	12862000	SV	2002000160	
	TR	960320	TR	200002530	US	6063928	
	US	6239285	UY	26315	WO	1996/011911	
	ZA	9508748					
US	5877342	AU	71871/96	BR	9604631	CA	2191790
		EP	0776881	FR	2741876	HU	9603302
		JP	9202744	MX	9605916	NO	965102
		NZ	299788	PL	317276	ZA	9609717
US	5798354	AU	16509/95	BR	9501613	CA	2147808
		EP	0679631	FI	951983	FR	2719044
		HU	74009	IL	113474	JP	8092136
		NO	951544	NZ	270914	PL	308339
		US	5574036	ZA	9502975		
WO	2008/064320	AU	2007323540	CA	2669104	EP	2099741
		US	2009253760				
US	2009118349	NONE					

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

END OF ANNEX

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 209/12 (2006.01)
 C 0 7 D 307/81 (2006.01)
 A 6 1 K 31/41 (2006.01)
 A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4164 (2006.01)
 A 6 1 K 31/381 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4045 (2006.01)
 A 6 1 K 31/343 (2006.01)
 A 6 1 K 31/397 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4245 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4741 (2006.01)
 C 0 7 D 307/80 (2006.01)
 C 0 7 D 333/20 (2006.01)
 C 0 7 D 205/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/04 (2006.01)
 C 0 7 D 405/10 (2006.01)
 C 0 7 D 491/044 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 A 6 1 P 31/18 (2006.01)
 A 6 1 P 31/16 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 31/12 (2006.01)
 A 6 1 P 31/04 (2006.01)
 A 6 1 P 31/08 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/16 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/06 (2006.01)
 A 6 1 P 17/04 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 11/06 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/28 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/04 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)

C 0 7 D 209/12
 C 0 7 D 307/81
 A 6 1 K 31/41
 A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/4164
 A 6 1 K 31/381
 A 6 1 K 31/4045
 A 6 1 K 31/343
 A 6 1 K 31/397
 A 6 1 K 31/4245
 A 6 1 K 31/4741
 C 0 7 D 307/80
 C 0 7 D 333/20
 C 0 7 D 205/04
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 413/04
 C 0 7 D 405/10
 C 0 7 D 491/044
 C 0 7 D 413/14
 A 6 1 P 31/18
 A 6 1 P 31/16
 A 6 1 P 31/20
 A 6 1 P 31/12
 A 6 1 P 31/04
 A 6 1 P 31/08
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 25/16
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 37/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 P 17/06
 A 6 1 P 17/04
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 11/06
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 25/28
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 25/04
 A 6 1 P 29/00

4 C 2 0 4
 4 C 2 0 6
 4 H 0 0 6
 4 H 0 5 0

A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 33/00	(2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/136	(2006.01)	A 6 1 K 31/136	
A 6 1 K 31/137	(2006.01)	A 6 1 K 31/137	
A 6 1 K 31/047	(2006.01)	A 6 1 K 31/047	
A 6 1 K 31/17	(2006.01)	A 6 1 K 31/17	
A 6 1 K 31/175	(2006.01)	A 6 1 K 31/175	
A 6 1 K 31/661	(2006.01)	A 6 1 K 31/661	
C 0 7 C 215/10	(2006.01)	C 0 7 C 215/10	
C 0 7 C 275/28	(2006.01)	C 0 7 C 275/28	
C 0 7 C 275/24	(2006.01)	C 0 7 C 275/24	
C 0 7 C 281/06	(2006.01)	C 0 7 C 281/06	
C 0 7 F 9/09	(2006.01)	C 0 7 F 9/09	L
C 0 7 C 215/14	(2006.01)	C 0 7 F 9/09	K
		C 0 7 C 215/14	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, S K, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, I S, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE , PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100162411
弁理士 井上 慎一

(74)代理人 100088926
弁理士 長沼 暉夫

(74)代理人 100102897
弁理士 池田 幸弘

(74)代理人 100097870
弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556
弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719
弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258
弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969
弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492
弁理士 弓削 麻理

(74)代理人 100163485
弁理士 渡邊 義敬

(74)代理人 100112243
弁理士 下村 克彦

(72)発明者 ジル、ガーミット エス
オーストラリア国、ビクトリア、クレイギーバーン、ヤーコムベ クレセント 5 1

(72)発明者 グロベルニー、ダミアン ダブリュー

オーストラリア国、ピクトリア、ワトソニア ノース、ロングフィールド コート 1 1

F ターム(参考) 4C023 CA01

4C037 PA06 PA10

4C050 AA01 BB04 CC18 EE01 FF05 GG01 HH04

4C063 AA01 AA03 BB01 BB06 BB08 CC76 CC79 CC92 DD02 DD08

DD58

4C086 AA01 AA02 AA03 BA05 BA06 BB02 BB03 BC02 BC10 BC38

BC50 BC62 BC71 CB22 DA35 GA02 GA04 GA07 GA09 MA01

MA04 NA14 ZA02 ZA05 ZA08 ZA16 ZA33 ZA42 ZA45 ZA51

ZA55 ZA59 ZA61 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB07 ZB08 ZB11

ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZB37 ZC01 ZC35

4C204 CB03

4C206 AA01 AA02 AA03 CA11 FA08 HA29 HA30 MA01 MA04 NA14

ZA02 ZA05 ZA08 ZA16 ZA33 ZA42 ZA45 ZA51 ZA55 ZA59

ZA61 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB07 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27

ZB32 ZB33 ZB37 ZC01 ZC35

4H006 AA01 AB20 BJ50 BN10 BU38 BU46

4H050 AA01 AB20