

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009 年 8 月 13 日(13.08.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/099080 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/333 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) C07D 207/335 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) C07D 207/34 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) C07D 413/14 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(30) 優先権データ:

特願 2008-026519 2008 年 2 月 6 日(06.02.2008) JP
特願 2008-314479 2008 年 12 月 10 日(10.12.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 古川 詔大 (FURUKAWA, Akihiro). 福崎 剛広 (FUKUZAKI, Takehiro). 大西 由香利 (ONISHI, Yukari). 小林 英樹 (KOBAYASHI, Hideki). 本田 雄 (HONDA, Takeshi). 松井 由美 (MATSUI, Yumi). 小西 正博 (KONISHI, Masahiro). 上田 健二郎 (UEDA, Kenjiro). 松藤 哲義 (MATSUFUJI, Tetsuyoshi).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/051834

(22) 国際出願日: 2009 年 2 月 4 日(04.02.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

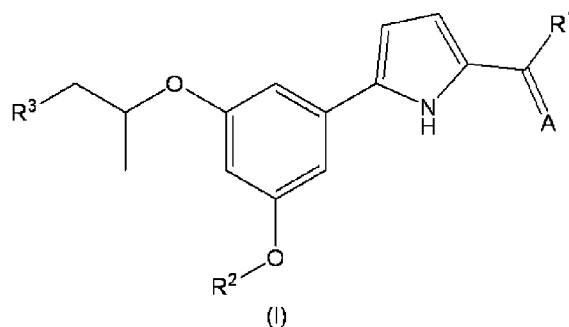
(74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI, Koki et al.); 〒1340081 東京都江戸川区北葛西一丁目 1 6 番 1 3 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL PHENYLPYRROLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規フェニルピロール誘導体



(57) Abstract: Disclosed is a compound having excellent glucokinase activating activity or a pharmacologically acceptable salt thereof. Specifically disclosed is a compound represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. [In the formula, A represents an oxygen atom, a sulfur atom or the like; R¹ represents a C₁-C₆ alkyl group, a C₁-C₆ alkoxy group, a C₁-C₆ halogenated alkyl group or the like; A, R¹ and the carbon atom to which A and R¹ are bonded may combine together to form a heterocyclic ring group which may be mono- to tri-substituted independently by groups selected from a substituent group α; R² represents a phenyl group which may be mono- to penta-substituted independently by groups selected from the substituent group α or a heterocyclic ring group which may be mono- to tri-substituted independently by groups selected from the substituent group α; and R³ represents a hydroxy group or a C₁-C₆ alkyl group. The substituent group α consists of halogen atoms, C₁-C₆ alkyl groups, C₁-C₆ alkyl groups substituted by one or two hydroxy groups, C₁-C₆ alkylsulfonyl groups and the like.]

(57) 要約:

[続葉有]

WO 2009/099080 A1



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, 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.

(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

本発明は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。
一般式 (I) [化 1] [式中、A は、酸素原子、硫黄原子等；R¹ は、C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルコキシ基、C₁—C₆ハロゲン化アルキル基等；A と R¹ は、A 及び R¹ が結合する炭素原子と一緒に、置換基群 α から選択される基で独立に 1 乃至 3 個置換されていてもよい複素環基を形成；R² は、置換基群 α から選択される基で独立に 1 乃至 5 個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 α から選択される基で独立に 1 乃至 3 個置換されていてもよい複素環基；R³ は、ヒドロキシ基又は C₁—C₆アルコキシ基；置換基群 α は、ハロゲン原子、C₁—C₆アルキル基、1 又は 2 個のヒドロキシ基で置換されている C₁—C₆アルキル基、C₁—C₆アルキルスルホニル基等を示す] を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

明 細 書

新規フェニルピロール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、優れたグルコキナーゼ活性化作用を有し、糖尿病等の治療薬として有用なフェニルピロール化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] グルコキナーゼ (glucokinase、本明細書中ではGKと略することがある; EC2.7.1.1) は、哺乳類において見出される4種類のヘキソキナーゼのうちのひとつ (ヘキソキナーゼIV) である。ヘキソキナーゼは、細胞内における解糖系の最初の段階にてグルコースからグルコース-6-リン酸への変換を触媒する酵素であるが、うちGKはその発現が主に肝臓と膵臓ベータ細胞に局限している。膵臓ベータ細胞ではグルコース刺激インスリン分泌を規定する細胞外グルコース濃度の感知機構として機能し、肝臓ではGKの酵素反応が律速段階となり、以下の解糖、グリコーゲン合成等の反応が調節される。肝臓と膵臓ベータ細胞のGKはスプライシングの相違によってN末端側15アミノ酸の配列が異なるが、酵素学的性質は同一である。GK以外の3つのヘキソキナーゼ (I、II、III) は1mM以下のグルコース濃度で酵素活性が飽和するのに対し、GKのグルコースに対する親和性は低く、そのKm値は8-15mMと生理的な血糖値に近い。従って、正常血糖値 (5mM前後) から食後高血糖 (10-15mM) の血糖変化に呼応した形で、GKを介した細胞内グルコース代謝の亢進が起こる。

[0003] 古くから、GKが肝臓および膵臓ベータ細胞内でグルコースセンサーとして機能しているという仮説が提唱されてきた (非特許文献1乃至3)。

最近の研究結果から、GKが実際に全身のグルコース恒常性の維持に重要な役割を担うことが証明され、仮説は実証された。例えば、グルコキナーゼ遺伝子を破壊したマウスは生後間もなく著明な高血糖症状を示し死亡し、またGKヘテロ欠損マウスは耐糖能不良であり、糖刺激によるインスリン分泌が障害されていた (非特許文献4)。

一方、GKを過剰発現させた正常マウスでは血糖値の低下、肝中グリコーゲン含量の増大などが見られ、その現象は人為的に糖尿病を発症させたマウスにおいても同様

であった(非特許文献5)。

- [0004] また、ヒトにおいてもGKはグルコースセンサーとして機能し、グルコース恒常性の維持に重要な役割を果たしていることが近年の研究から明らかにされた。MODY2 (Maturity Onset Diabetes of the Young)と呼ばれる若年発症成人型糖尿病の家系よりGK遺伝子の異常が発見され、この症例とGK活性との関連が明らかにされた(非特許文献6)。一方、GK活性を上昇させる突然変異を有する家系も見つかっており、このような家系では血漿中インスリン濃度の上昇を伴う空腹時低血糖症状が見られる(非特許文献7)。以上の報告から、GKはヒトを含む哺乳類でグルコースセンサーとして機能し、血糖調節に重要な役割を果たしている。従って、II型糖尿病をはじめとする糖代謝疾患において、GK活性化作用を有する物質は薬剤として有用であると考えられる。特にGK活性化物質には肝臓に対する糖取り込み促進作用及び糖放出抑制作用、膵臓ベータ細胞に対するインスリン分泌促進作用が同時に期待できるため、既存の薬剤では達することの出来ない強力な治療効果をもたらしうると予想される。
- [0005] 近年、膵臓ベータ細胞型GKがラット脳の摂食中枢(Ventromedial hypothalamus、VMH)に局限して発現していることが明らかとなった。VMHにはグルコース濃度に応答するニューロンが存在することが従来から知られている。ラット脳室内にグルコースを投与すると摂食量が低下するのに対し、グルコース類縁体のグルコサミンを投与しグルコース代謝を阻害すると摂食が亢進する(非特許文献8)。電気生理学的実験からグルコース応答性ニューロンは生理的なグルコース濃度変化(5-20mM)に応答して活性化されることが知られており、この際にグルコキナーゼが末梢組織と同様にグルコースセンサーとして機能していることが明らかにされた(非特許文献9)。従って肝臓、膵臓ベータ細胞のみならずVMHのグルコキナーゼ活性化をもたらす物質は血糖低下作用のみならず、多くのII型糖尿病患者に付随した問題となっている肥満をも是正する作用が期待できる。
- [0006] 上記の記載から、GK活性化作用を有する物質は、糖尿病の治療及び予防薬として、あるいは、網膜症、腎症、神経症、虚血性心疾患、動脈硬化等の糖尿病の慢性合併症の治療及び予防薬として有用である。
- [0007] なお、これまでにGK活性化能を有する化合物が複数報告されているが、いずれも

本発明の化合物とは構造が異なる。例えば、特許文献1には、アミド構造を必須とする化合物が記載されているが、本発明の化合物は、アミドではなくピロールを必須とする。また、特許文献2には、縮環したピロールを有する化合物が記載されているが、本発明の化合物は縮環していないピロールを必須とする。さらに特許文献3には、3, 5-二置換のピラゾール又は1,2,4-トリアゾールを有する化合物が記載されているが、本発明の2, 5-二置換ピロール構造とは異なる。これらの他にもGK活性化作用を有する化合物が複数報告されているが、いずれも本発明の化合物とは構造が異なるものである。(例えば、特許文献4乃至15、非特許文献10及び11)。

特許文献1:国際公開第2005/080359号パンフレット

特許文献2:国際公開第2007/031739号パンフレット

特許文献3:国際公開第2007/061923号パンフレット

特許文献4:国際公開第2000/058293号パンフレット

特許文献5:国際公開第2003/080585号パンフレット

特許文献6:国際公開第2005/066145号パンフレット

特許文献7:国際公開第2005/090332号パンフレット

特許文献8:国際公開第2006/112549号パンフレット

特許文献9:国際公開第2007/007886号パンフレット

特許文献10:国際公開第2007/037534号パンフレット

特許文献11:国際公開第2007/053765号パンフレット

特許文献12:国際公開第2007/117381号パンフレット

特許文献13:国際公開第2005/044801号パンフレット

特許文献14:国際公開第2007/053662号パンフレット

特許文献15:国際公開第2008/136428号パンフレット

非特許文献1:Am J Physiol. 1984 Sep;247(3 Pt 2):R527-36.

非特許文献2:Diabetes. 1986 Jan;35(1):61-7.

非特許文献3:Diabetes. 1986 Oct;35(10):1163-73.

非特許文献4:Cell. 1995 Oct 6;83(1):69-78.

非特許文献5:Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jul 9;93(14):7225-30.

非特許文献6:Nature. 1992 Apr 23;356(6371):721-2.

非特許文献7:N Engl J Med. 1998 Jan 22;338(4):226-30.

非特許文献8:Life Sci. 1985 Dec 30;37(26):2475-82.

非特許文献9:Diabetes. 2006 Feb;55(2):412-20. Erratum in: Diabetes. 2006 Mar;55(3):862.

非特許文献10:Science. 2003 Jul 18;301(5631):370-3.

非特許文献11:J Biol Chem. 2006 Dec 8;281(49):37668-74. Epub 2006 Oct 6.

発明の開示

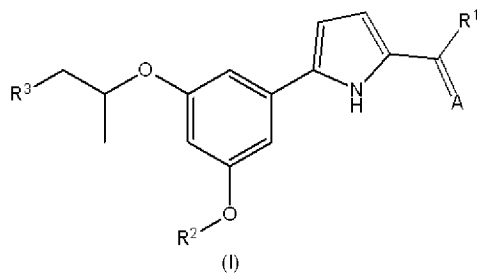
発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、新規フェニルピロール誘導体や、これを用いたGK活性化薬を提供し、特に糖尿病、耐糖能異常の治療および予防薬を提供することにある。発明者らは、GK活性化作用を有する化合物について鋭意研究を行った結果、特定の化学構造を有するフェニルピロール化合物が、優れたGK活性化作用を有することを見出した。また、本発明化合物は優れたGK選択性を有しており、毒性が低く、副作用も少ない。本発明者らは、このフェニルピロール化合物が、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)及びメタボリックシンドロームからなる群から選ばれる疾患の治療及び／又は予防のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、(1)一般式(I)

[0010] [化1]



[0011] [式中、

Aは、式 =NOR^4 で表わされる基、酸素原子又は硫黄原子を示し、

R^4 は、水素原子又は $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基を示し、

R^1 は、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロゲン化アルキル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロゲン化アルコキシ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_1\text{—C}_6$ アルキルアミノ基、モノ $\text{—C}_1\text{—C}_6$ ハロゲン化アルキルアミノ基、ジ $\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{アルキル)アミノ}$ 基又はジ $\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{ハロゲン化アルキル)アミノ}$ 基を示すか、又は、

A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を形成し、

R^2 は、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

R^3 は、ヒドロキシ基又は $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルコキシ基を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロゲン化アルキル基、 $\text{C}_2\text{—C}_6$ アルケニル基、 $\text{C}_2\text{—C}_6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロゲン化アルコキシ基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルコキシ})\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{アルキル)}$ 基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルコキシ})\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{アルコキシ})$ 基、ホルミル基、カルボキシ基、 $\text{C}_2\text{—C}_7$ アルキルカルボニル基、 $\text{C}_2\text{—C}_7$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_2\text{—C}_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $\text{C}_2\text{—C}_7$ アルコキシカルボニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノ $\text{—C}_1\text{—C}_6$ アルキルアミノ基、ジ $\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{アルキル)アミノ}$ 基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキルチオ基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキルスルホニル基、 $\text{C}_3\text{—C}_6$ シクロアルキルスルホニル基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ヒドロキシアルキルスルホニル基、 $(\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルコキシ})\text{—(C}_1\text{—C}_6\text{アルキルスルホニル)}$ 基、式 $\text{—V—NR}^5\text{R}^6$ で表わされる基(Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にとなって、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)、モノ $\text{—C}_2\text{—C}_7$ アルキルカルボニルアミノ基、モノ $\text{—C}_1\text{—C}_6$ アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ $\text{—(C}_1\text{—C}_6$

アルキル)アミノカルボニルオキシ基、モノ- C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基及びオキノ基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩に関する。

[0012] 本発明において、好適には、

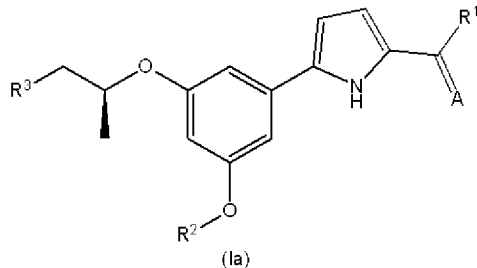
(2) (1)において、

置換基群 α が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、ヒドロキシ基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルキル)基、(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルコキシ)基、ホルミル基、カルボキシル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_3-C_6 シクロアルキルスルホニル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキルスルホニル基、(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルキルスルホニル)基、式- $V-NR^5R^6$ で表わされる基(Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にあって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基、モノ- C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基及び5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基からなる群である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0013] (3) (1)又は(2)において、

一般式(I)が、一般式(Ia)である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0014] [化2]



[0015] (4) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

Aが、酸素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0016] (5) (1)乃至(4)から選択されるいずれか一項において、

R^1 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はモノ- C_1-C_6 ハロゲン化アルキルアミノ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0017] (6) (1)乃至(4)から選択されるいずれか一項において、

R^1 が、メチル基又は2-クロロエチルアミノ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0018] (7) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、置換基群 γ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジネ-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0019] 置換基群 γ は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシル基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、ジ- $(C_1-C_6$ アル

キル)アミノカルボニル基及びヒドロキシ基からなる群を示す。

[0020] (8) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-4-ヒドロキシ-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジンを2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0021] (9) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル

ル基、(5S)－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R)－4－ヒドロキシメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(5R)－5－ヒドロキシメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4S)－4－[(1R)－1－ヒドロキシエチル]－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4S)－4－[(1S)－1－ヒドロキシエチル]－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R, 5S)－4, 5－ジメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R, 5S)－4－ヒドロキシメチル－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R, 5R)－5－ヒドロキシメチル－4－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、1, 3－チアゾール－2－イル基、5－カルボキシル－1, 3－チアゾール－2－イル基、5－ジメチルアミノカルボニル－1, 3－チアゾール－2－イル基、5－メチル－1, 3, 4－チアジアゾール－2－イル基、5－メチル－1, 3, 4－オキサジアゾール－2－イル基、4, 5－ジヒドロ－1, 3－チアゾール－2－イル基又は5, 6－ジヒドロ－4H－1, 3－オキサジーン－2－イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0022] (10) (1)乃至(3)から選択されるいずれか一項において、

A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R)－4－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R)－4－エチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(5S)－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R)－4－ヒドロキシメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(5R)－5－ヒドロキシメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4S)－4－[(1R)－1－ヒドロキシエチル]－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4S)－4－[(1S)－1－ヒドロキシエチル]－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R, 5S)－4, 5－ジメチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基、(4R, 5S)－4－ヒドロキシメチル－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基又は(4R, 5R)－5－ヒドロキシメチル－4－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル基である化合物又はその薬理上

許容される塩。

[0023] (11) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項において、

R^2 が、置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、3-ピリジル基若しくは2-ピラジニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0024] 置換基群 δ は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、式- $V-NR^5R^6$ で表わされる基(V は、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にとなって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基及び5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基からなる群を示す。

[0025] (12) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項において、

R^2 が、4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニルフェニル基、5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ピラジニル基、2-メチルアミノカルボニル-5-ピリジル基、2-メチルアミノスルホニル-5-ピリジル基又は5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0026] (13) (1)乃至(10)から選択されるいずれか一項において、

R^2 が、4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-

ークロロー2ーピリジル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0027] (14) (1)乃至(13)から選択されるいずれか一項において、

R^3 が、ヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0028] (15) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、Aが酸素原子であり、 R^1 が C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はモノ- C_1-C_6 ハロゲン化アルキルアミノ基であり、 R^2 が置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2ーピリジル基、3ーピリジル基若しくは2ーピラジニル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0029] (16) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、Aが酸素原子であり、 R^1 がメチル基又は2ークロロエチルアミノ基であり、 R^2 が4ーメチルスルホニルフェニル基、4ー(1ーアゼチジニル)カルボニルー2ーフルオロフェニル基、2ーフルオロー4ー(1ーピロリジニル)カルボニルフェニル基、5ー(1ーアゼチジニル)カルボニルー3ークロロー2ーピリジル基、2ーメチルスルホニルー5ーピリジル基、5ー(4ーメチルー1ーピペラジニル)カルボニルー2ーピラジニル基、2ーメチルアミノカルボニルー5ーピリジル基、2ーメチルアミノスルホニルー5ーピリジル基又は5ーメチルスルホニルー2ーピラジニル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0030] (17) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、Aが酸素原子であり、 R^1 がメチル基又は2ークロロエチルアミノ基であり、 R^2 が4ーメチルスルホニルフェニル基、2ーメチルスルホニルー5ーピリジル基、5ーメチルスルホニルー2ーピラジニル基又は5ー(1ーアゼチジニル)カルボニルー3ークロロー2ーピリジル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0031] (18) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒になって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環

基が、置換基群 γ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジーン-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基であり、 R^2 が置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、3-ピリジル基若しくは2-ピラジニル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0032] (19) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-4-ヒドロキシ-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-

ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、 R^2 が4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニルフェニル基、5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ピラジニル基、2-メチルアミノカルボニル-5-ピリジル基、2-メチルアミノスルホニル-5-ピリジル基又は5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0033] (20) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル

基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、 R^2 が4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0034] (21) (1)において、

一般式(I)が一般式(Ia)であり、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基であり、 R^2 が4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基であり、 R^3 がヒドロキシ基又はメキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

[0035] (22) 一般式(I)を有する化合物が、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール、
(2S)-2-{3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}プロパン-1-オール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン、

(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H

ーピロールー2-イル]フェノキシ)プロパンー1-オール、
(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)プロパンー1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1-オール、
(2S)-2-(3-[5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1-オール、
{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1-オール、
{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1-オール、
{(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

{(4R, 5S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}メタノール、
 (1S) - 1 - {(4S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}エタノール、
 (1R) - 1 - {(4S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}エタノール、
 (2S) - 2 - (3 - [5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、
 (2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、
 {(5R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル}メタノール、
 (2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、
 (2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R) - 4 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、
 (2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、
 {(4R, 5S) - 2 - [5 - (3 - { [(2S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル]オキシ} - 5 -

{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール

、

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノールである(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0036] (23) 一般式(I)を有する化合物が、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェノキシ)プロパン−1−オール、
{(4R)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−4−イル}メタノール、
(2S)−2−(3−{5−[(4R, 5S)−4, 5−ジメチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェノキシ)プロパン−1−オール、
{(4R, 5R)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−4−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−5−イル}メタノール、
{(4R, 5S)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−4−イル}メタノール、
(1S)−1−{(4S)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−4−イル}エタノール、
(1R)−1−{(4S)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[6−(メチルスルホニル)ピリジン−3−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−4−イル}エタノール、
(2S)−2−(3−{5−[(5S)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}−5−{[5−(メチルスルホニル)ピラジン−2−イル]オキシ}フェノキシ)プロパン−1−オール、
{(5R)−2−[5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{[5−(メチルスルホニル)ピラジン−2−イル]オキシ}フェニル)−1H−ピロール−2−イル]−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−5−イル}メタノール、
(2S)−2−(3−{5−[(4R)−4−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}−5−{[5−(メチルスルホニル)ピラジン−2−

ーイル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール
 -2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-
 2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキ
 サゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピ
 ラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-
 {[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-
 2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール
 、
 (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ
 }-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロ
 ール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又
 は、
 (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ
 }-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロ
 ール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール
 である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0037] (24) 一般式(I)を有する化合物が、

(2S)-2-{3-[5-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピ
 ロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-
 1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-
 2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フ
 ェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-
 2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3

—イル]オキシ}フェノキシ)プロパン—1—オール、
{(5R)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—5—イル}メタノール、
(2S)—2—(3—{5—[(4R)—4—メチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル]—1H—ピロール—2—イル}—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェノキシ)プロパン—1—オール、
(2S)—2—(3—{5—[(4R)—4—エチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル]—1H—ピロール—2—イル}—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェノキシ)プロパン—1—オール、
{(4R)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—イル}メタノール、
(2S)—2—(3—{5—[(4R, 5S)—4, 5—ジメチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—2—イル]—1H—ピロール—2—イル}—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェノキシ)プロパン—1—オール、
{(4R, 5R)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4—メチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—5—イル}メタノール、
{(4R, 5S)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—5—メチル—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—イル}メタノール、
(1S)—1—{(4S)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—イル}エタノール、
(1R)—1—{(4S)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—イル}エタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
、
(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、
(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノールである(1)に記載の化合物。

[0038] (25) 一般式(I)を有する化合物が、

1-(4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)エタノン、

1-(4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)エタノール、

1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン、

N-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチン酸、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3-チアゾール、

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド、

ル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-オキサゾール、

5-メトキシ-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-オキサゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル]メタノール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-ベンゾチアゾール、
2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール、

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸メチル、
3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンズアミド、
3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N-メチルベンズアミド、

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N, N-ジメチルベンズアミド、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

(5S)-2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

2-(5-{3-[2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェノキシ]-5

—[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル)
−1, 3−チアゾール、

4−(3−フルオロ−4−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1
, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}ベンゾイル)モ
ルホリン、

3−フルオロ−4−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3
−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}−N−メチルベン
ゼンスルホンアミド、

2−(5−{3−[4−(アゼチジン−1−イルスルホニル)−2−フルオロフェノキシ]−5
−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル)
−1, 3−チアゾール、

2−(3−フルオロ−4−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(
1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}フェニル)−5
−メチル−1, 3, 4−オキサジアゾール、

2−(3−フルオロ−4−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(
1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}フェニル)−5
−メチル−1, 3, 4−チアジアゾール、

2−(5−{3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−メチルフェノキシ]−5
−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル)
−1, 3−チアゾール、

2−(5−{3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−(トリフルオロメチル)フ
ェノキシ]−5−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロー
ル−2−イル)−1, 3−チアゾール、

5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチル
エトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フ
ェノキシ}ピリジン、

5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−3−クロロ−2−{3−[(1S)−2−メトキシ
−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−

2-イル]フェノキシ}ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチルピリジン、

5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン、

5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン、

2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン、

5-(フルオロメチル)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド、

N-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド、

(2S)-2-{3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ]プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H

ーピロールー2ーイル]フェノキシ)プロパンー1ーオール、
(2S)ー2ー(3ー{[5ー(アゼチジンー1ーイルカルボニル)ー3ークロロピリジンー2ーイル]オキシ}ー5ー{5ー[(5S)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾールー2ーイル]ー1Hーピロールー2ーイル}フェノキシ)プロパンー1ーオール、又は、
(2S)ー2ー(3ー{5ー[(5S)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾールー2ーイル]ー1Hーピロールー2ーイル}ー5ー{[6ー(メチルスルホニル)ピリジンー3ーイル]オキシ}フェノキシ)プロパンー1ーオール

である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0039] (26) 一般式(I)を有する化合物が、

1ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)エタノン、
2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー1, 3ーチアゾール、
2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー5ーメチルー1, 3ーチアゾール、
2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー4, 5ージヒドロー1, 3ーチアゾール、
2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾール、
(5S)ー2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾール、
(5R)ー2ー(5ー{3ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]ー5ー[4ー(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾール、

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル-1,3-チアゾール、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、

(5S)-2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール、

2-(5-{3-[2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン、

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン、

5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン、

5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル

−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フェノキシ)−2−(メチルスルホニル)ピリジン、

2−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}−5−[(4−メチルピペラジン−1−イル)カルボニル]ピラジン、

[(5R)−2−(5−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル)−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−5−イル]メタノール、

(2S)−2−{3−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ]プロパン−1−オール、

(2S)−2−{3−[5−(4, 5−ジヒドロ−1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]−5−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン−1−オール、

(2S)−2−{3−[5−(4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]−5−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン−1−オール、

(2S)−2−(3−{5−[(5S)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}−5−[4−(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン−1−オール、

(2S)−2−{3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−フルオロフェノキシ]−5−[5−(5−メチル−1, 3, 4−オキサジアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}プロパン−1−オール、

(2S)−2−(3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−フルオロフェノキシ]−5−{5−[(5S)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フェノキシ)プロパン−1−オール、

(2S)−2−(3−{[5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−3−クロロピリジン−2−イル]オキシ}−5−{5−[(5S)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フェノキシ)プロパン−1−オール、又は、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0040] (27) 一般式(I)を有する化合物が、

1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3-チアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール、

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール、

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル]メタノール、

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5

—[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル
−1, 3−チアゾール、
2−(5−{3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−フルオロフェノキシ]−
5−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル
)−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール、
(5S)−2−(5−{3−[4−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−2−フルオロフェノ
キシ]−5−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−
2−イル)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール、
2−(5−{3−[2−フルオロ−4−(ピロリジン−1−イルカルボニル)フェノキシ]−5
−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−2−イル)
−1, 3−チアゾール、
5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−3−クロロ−2−{3−[(1S)−2−メトキシ
−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−2−イル)−1H−ピロール−
2−イル]フェノキシ}ピリジン、
5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−3−クロロ−2−{3−[5−(4, 5−ジヒドロ
−1, 3−オキサゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]−5−[(1S)−2−
メトキシ−1−メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン、
5−(アゼチジン−1−イルカルボニル)−3−クロロ−2−(3−[(1S)−2−メトキシ
−1−メチルエトキシ]−5−{5−[(5S)−5−メチル−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキ
サゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フェノキシ)ピリジン、
5−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−
2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}−2−(メチルスルホニル)ピリジン
、
5−(3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{5−[(5S)−5−メチル
−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フ
ェノキシ)−2−(メチルスルホニル)ピリジン、
2−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(1, 3−チアゾール−
2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}−5−[(4−メチルピペラジン−1

ーイル)カルボニル]ピラジン、

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール、

(2S)-2-{3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)プロパン-1-オール、又は、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

である(1)に記載の化合物。

[0041] (28) 一般式(I)を有する化合物が、

(2S)-2-(3-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R,5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

{(4R,5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール、

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール、

(1R) - 1 - { (4S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } エタノール、

(2S) - 2 - (3 - [5 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール、

(2S) - 2 - (3 - { 5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール、

{ (5R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル } メタノール、

(5S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - オール、

(2S) - 2 - (3 - { 5 - [(4R) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール、

(2S) - 2 - (3 - { 5 - [(4R) - 4 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール、

(2S) - 2 - (3 - { 5 - [(4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェノキシ) プロパン - 1 - オール、

{ (4R, 5S) - 2 - [5 - (3 - { [(2S) - 1 - メトキシプロパン - 2 - イル] オキシ } - 5 - { [5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } メタノール、

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド、
5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド、
5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド、又は、
5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド
である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0042] (29) 一般式(I)を有する化合物が、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-

3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
{(4R, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール、

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール

である(1)に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[0043] (30) 一般式(I)を有する化合物が、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}メタノール、

(2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R, 5S) - 4, 5 - ジメチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、

{(4R, 5R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル}メタノール、

{(4R, 5S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}メタノール、

(1S) - 1 - {(4S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}エタノール、

(1R) - 1 - {(4S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル}エタノール、

(2S) - 2 - (3 - {5 - [(5S) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - {[5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、

{(5R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - {[5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル}メタノール、

(2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R) - 4 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - {[5 - (メチルスルホニル)ピラジン - 2 - イル]オキシ}フェノキシ)プロパン - 1 - オール、

(2S) - 2 - (3 - {5 - [(4R) - 4 - エチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール

-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
 、
 (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、
 (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール
 である(1)に記載の化合物。

- [0044] (31) (1)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤。
- [0045] (32) (1)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [0046] (33) 医薬組成物が、グルコキナーゼ活性化作用を有する(32)に記載の医薬組成物。
- [0047] (34) 医薬組成物が、グルコキナーゼ活性化作用により、治療及び／又は予防される疾病の治療及び／又は予防のための(32)に記載の医薬組成物。
- [0048] (35) 医薬組成物が、グルコキナーゼを活性化させ、グルコースの恒常性の維持又は血糖調節が達成されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための(32)に記載の医薬組成物。

- [0049] (36) 医薬組成物が、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームの治療及び／又は予防のための(32)に記載の医薬組成物。
- [0050] (37) 医薬組成物が、糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための(32)に記載の医薬組成物。
- [0051] (38) 医薬組成物を製造するための、(1)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [0052] (39) 医薬組成物がグルコキナーゼを活性化するための組成物である(38)に記載の使用。
- [0053] (40) 医薬組成物が糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームの治療及び／又は予防のための組成物である(38)に記載の使用。
- [0054] (41) 医薬組成物が糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための組成物である(38)に記載の使用。
- [0055] (42) (1)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するグルコキナーゼ活性化方法。
- [0056] (43) (1)乃至(30)から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予防方法。
- [0057] (44) 疾病が糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームである(43)に記載の方法。
- [0058] (45) 疾病が糖尿病又は耐糖能異常である(43)に記載の方法。
- [0059] (46) 温血動物がヒトである(42)乃至(45)から選択されるいずれか一項に記載の方法

を挙げることができる。

[0060] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、より好適には、塩素原子である。

[0061] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル又は1, 2-ジメチルブチル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキル基(C_1-C_4 アルキル基)であり、より好適には、メチル基又はエチル基(C_1-C_2 アルキル基)であり、更により好適には、メチル基である。

[0062] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル又は2-フルオロエチル基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基(C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基)であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基(C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基)であり、更により好適には、トリフルオロメチル基又はフルオロメチル基である。

[0063] 本発明において、「 C_2-C_6 アルケニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」のうち、1個の二重結合を有する炭素数2乃至6個の基である。例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-メチル-2-プロペニル、1-メチル-1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-4-ペンテニル又

は5-ヘキセニル基であり、好適には、炭素数2乃至4個のアルケニル基(C_2-C_4 アルケニル基)であり、より好適には、2-プロペニル基である。

[0064] 本発明において、「 C_2-C_6 アルキニル基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」のうち、1個の三重結合を有する炭素数2乃至6個の基である。例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-メチル-2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル又は5-ヘキシニル基であり、好適には、炭素数2乃至4個のアルキニル基(C_2-C_4 アルキニル基)であり、より好適には、2-プロピニル基又は2-ブチニル基である。

[0065] 本発明において、「1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基」は、1又は2個のヒドロキシ基が前記「 C_1-C_6 アルキル基」に結合した基である。例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、1, 2-ジヒドロキシエチル又は2, 3-ジヒドロキシプロピル基であり、好適には、1又は2個のヒドロキシ基が前記「 C_1-C_4 アルキル基」に結合した基であり、より好適には、1又は2個のヒドロキシ基が前記「 C_1-C_2 アルキル基」に結合した基であり、更により好適には、ヒドロキシメチル基又はヒドロキシエチル基である。

[0066] 本発明において、「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、前記「 C_1-C_6 アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基である。例えば、メキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、2-メチルブトキシ、3-エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ又は2, 3-ジメチルブトキシ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基(C_1-C_4 アルコキシ基)であり、より好適には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基(C_1-C_3 アルコキシ基)であり、更により好適には、メキシ基又はエトキシ基(C_1-C_2 アルコキシ基)であり、特に好適には、メキシ基である。

[0067] 本発明において、「 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基」は、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」に結合した基である。例えば、トリフルオロメキシ、トリクロロメキシ、ジフルオロメキシ、ジクロロメキシ、ジブromoメキシ、フルオロメキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ

、2-クロロエトキシ、2-フルオロエトキシ又はペンタフルオロエトキシ基であり、好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」に結合した基（ C_1-C_4 ハロゲン化アルコキシ基）であり、より好適には、同一又は異なる1乃至5個の前記「ハロゲン原子」が前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」に結合した基（ C_1-C_2 ハロゲン化アルコキシ基）であり、更により好適には、トリフルオロメトキシ基である。

[0068] 本発明において、「 $(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_6 \text{ アルキル})$ 基」は、1個の前記「 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_6 \text{ アルキル基}$ 」に結合した基である。例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、s-ブトキシメチル、t-ブトキシメチル、2-メトキシエチル又は3-イソプロポキシプロピル基であり、好適には、1個の前記「 $C_1-C_4 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_4 \text{ アルキル基}$ 」に結合した基（ $(C_1-C_4 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 基）であり、より好適には、1個の前記「 $C_1-C_2 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_2 \text{ アルキル基}$ 」に結合した基（ $(C_1-C_2 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_2 \text{ アルキル})$ 基）であり、更により好適には、メトキシメチル基である。

[0069] 本発明において、「 $(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_6 \text{ アルコキシ})$ 基」は、1個の前記「 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_6 \text{ アルコキシ基}$ 」に結合した基である。例えば、メトキシメチルオキシ、エトキシメチルオキシ、プロポキシメチルオキシ、ブトキシメチルオキシ、2-メトキシエチルオキシ又は3-イソプロポキシプロピルオキシ基であり、好適には、1個の前記「 $C_1-C_4 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_4 \text{ アルコキシ基}$ 」に結合した基（ $(C_1-C_4 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_4 \text{ アルコキシ})$ 基）であり、より好適には、1個の前記「 $C_1-C_2 \text{ アルコキシ基}$ 」が前記「 $C_1-C_2 \text{ アルコキシ基}$ 」に結合した基（ $(C_1-C_2 \text{ アルコキシ})-(C_1-C_2 \text{ アルコキシ})$ 基）であり、更により好適には、メトキシメチルオキシ基である。

[0070] 本発明において、「 $C_2-C_7 \text{ アルキルカルボニル基}$ 」は、1個の前記「 $C_1-C_6 \text{ アルキル基}$ 」がカルボニル基に結合した基である。例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒバロイル又はバレリル基であり、好適には、1個の前記「 $C_1-C_4 \text{ アルキル基}$ 」がカルボニル基に結合した基（ $C_2-C_5 \text{ アルキルカルボニル基}$ ）である。

ル基)であり、より好適には、アセチル基又はプロピオニル基(C_2-C_3 アルキルカルボニル基)であり、更により好適には、アセチル基である。

[0071] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル又はt-ブトキシカルボニル基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基(C_2-C_5 アルコキシカルボニル基)であり、より好適には、メトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基(C_2-C_3 アルコキシカルボニル基)であり、更により好適には、メトキシカルボニル基である。

[0072] 本発明において、「 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヒバロイルオキシ、バレリルオキシ又はイソバレリルオキシ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基(C_2-C_5 アルキルカルボニルオキシ基)であり、より好適には、アセトキシ又はプロピオニルオキシ基(C_2-C_3 アルキルカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、アセトキシ基である。

[0073] 本発明において、「 C_2-C_7 アルコキシカルボニルオキシ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、s-ブトキシカルボニルオキシ又はt-ブトキシカルボニルオキシ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基(C_2-C_5 アルコキシカルボニルオキシ基)であり、より好適には、メトキシカルボニルオキシ又はエトキシカルボニルオキシ基(C_2-C_3 アルコキシカルボニルオキシ基)であり、更により好適には、メトキシカルボニルオキシ基である。

[0074] 本発明において、「モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキ

ル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、ヘキシルアミノ又はイソヘキシルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_4 アルキルアミノ基)であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基(モノ- C_1-C_2 アルキルアミノ基)であり、更により好適には、メチルアミノ基である。

[0075] 本発明において、「モノ- C_1-C_6 ハロゲン化アルキルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、トリフルオロメチルアミノ、トリクロロメチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、ジクロロメチルアミノ、ジブromoメチルアミノ、フルオロメチルアミノ、2, 2, 2-トリフルオロエチルアミノ、2, 2, 2-トリクロロエチルアミノ、2-ブromoエチルアミノ、2-クロロエチルアミノ又は2-フルオロエチルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基」がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_4 ハロゲン化アルキルアミノ基)であり、より好適には、1個の前記「 C_1-C_2 ハロゲン化アルキル基」がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_2 ハロゲン化アルキルアミノ基)であり、更により好適には、2-クロロエチルアミノ基である。

[0076] 本発明において、「ジ- (C_1-C_6 アルキル)アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジヘキシルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルアミノ、N-ブチル-N-メチルアミノ、N-イソブチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-イソペンチル-N-メチルアミノ、N-エチル-N-プロピルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルアミノ、N-ブチル-N-エチルアミノ又はN-エチル-N-イソペンチルアミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ- (C_1-C_4 アルキル)アミノ基)であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はN-エチル

—N—メチルアミノ基(ジ—(C_1-C_2 アルキル)アミノ基)であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0077] 本発明において、「ジ—(C_1-C_6 ハロゲン化アルキル)アミノ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」がアミノ基に結合した基である。例えば、ジ—(トリフルオロメチル)アミノ、ジ—(フルオロメチル)アミノ、ジ—(2, 2, 2—トリクロロエチル)アミノ、ジ—(2—クロロエチル)アミノ又はN—(2—クロロエチル)—N—(2—フルオロエチル)アミノ基であり、好適には、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_4 ハロゲン化アルキル基」がアミノ基に結合した基(ジ—(C_1-C_4 ハロゲン化アルキル)アミノ基)であり、より好適には、ジ—(2—クロロエチル)アミノ基である。

[0078] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルチオ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が硫黄原子に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基である。例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、s—ブチルチオ、ペンチルチオ、1—エチルプロピルチオ又はヘキシルチオ基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基(C_1-C_4 アルキルチオ基)であり、より好適には、メチルチオ又はエチルチオ基(C_1-C_2 アルキルチオ基)であり、更により好適には、メチルチオ基である。

[0079] 本発明において、「 C_1-C_6 アルキルスルホニル基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」がスルホニル基に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基である。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s—ブチルスルホニル又はペンチルスルホニル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖アルキルスルホニル基(C_1-C_4 アルキルスルホニル基)であり、より好適には、メチルスルホニル又はエチルスルホニル基(C_1-C_2 アルキルスルホニル基)であり、更により好適には、メチルスルホニル基である。

[0080] 本発明において、「 C_3-C_6 シクロアルキルスルホニル基」は、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基又はシクロヘキシルスルホニル基である。好適には、シクロプロピルスルホニル基である。

[0081] 本発明において、「 C_1-C_6 ヒドロシアルキルスルホニル基」は、1個のヒドロキシが

結合した前記「 C_1-C_6 アルキル基」がスルホニル基に結合した基であり、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖ヒドロキシアルキルスルホニル基である。例えば、ヒドロキシメチルスルホニル、2-ヒドロキシエチルスルホニル、1-ヒドロキシエチルスルホニル又は3-ヒドロキシプロピルスルホニル基であり、好適には、炭素数1乃至4個の直鎖又は分枝鎖ヒドロキシアルキルスルホニル基(C_1-C_4 ヒドロキシアルキルスルホニル基)であり、より好適には、ヒドロキシメチルスルホニル又はヒドロキシエチルスルホニル基(C_1-C_2 ヒドロキシアルキルスルホニル基)であり、更により好適には、ヒドロキシメチルスルホニル基である。

[0082] 本発明において、「(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルキルスルホニル) 基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_6 アルキルスルホニル基」に結合した基である。例えば、メキシメチルスルホニル、エトキシメチルスルホニル、プロポキシメチルスルホニル、イソプロポキシメチルスルホニル、ブトキシメチルスルホニル又はs-ブトキシメチルスルホニル基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_4 アルキルスルホニル基」に結合した基((C_1-C_4 アルコキシ) - (C_1-C_4 アルキルスルホニル) 基)であり、より好適には、1個の前記「 C_1-C_2 アルコキシ基」が前記「 C_1-C_2 アルキルスルホニル基」に結合した基((C_1-C_2 アルコキシ) - (C_1-C_2 アルキルスルホニル) 基)であり、更により好適には、メキシメチルスルホニル基である。

[0083] 本発明において、「式-V-NR⁵R⁶で表わされる基(Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、R⁵、R⁶は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、R⁵及びR⁶が結合する窒素原子と一緒にとなって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)」は、「式-C(=O)-NR⁵R⁶で表わされる基」又は「式-SO₂-NR⁵R⁶で表わされる基」であり、「式-C(=O)-NR⁵R⁶で表わされる基」は、カルバモイル基、「モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基(1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基がカルボニル基に結合した基)」、「ジ-(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニル基(同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基

がカルボニル基に結合した基))又は「 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてよい4乃至6員複素飽和環(窒素原子を1個含み、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含有してよい4乃至6員の完全還元型の飽和複素環基)の窒素原子がカルボニル基に結合した基」であり、「式 $-SO_2-NR^5R^6$ で表わされる基」は、スルファモイル基、「モノ- C_1-C_6 アルキルアミノスルホニル基(1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基がスルホニル基に結合した基)」、「ジ- $(C_1-C_6$ アルキル)アミノスルホニル基(同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基がスルホニル基に結合した基))又は「 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてよい4乃至6員複素飽和環(窒素原子を1個含み、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含有してよい4乃至6員の完全還元型の飽和複素環基)の窒素原子がスルホニル基に結合した基」である。例えば、カルバモイル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、N-エチル-N-メチルアミノカルボニル、N-メチル-N-プロピルアミノカルボニル、(1-アゼチジニル)カルボニル、(3-ヒドロキシ-1-アゼチジニル)カルボニル、(1-ピロリジニル)カルボニル、(4-モルホリニル)カルボニル、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル、スルファモイル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、ジプロピルアミノスルホニル、N-エチル-N-メチルアミノスルホニル、N-メチル-N-プロピルアミノスルホニル又は(1-アゼチジニル)スルホニル基であり、好適には、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、(1-アゼチジニル)カルボニル基、(1-ピロリジニル)カルボニル基、(4-モルホリニル)カルボニル基、(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基、メチルアミノスルホニル基又は(1-アゼチジニル)スルホニル基であり、より好適には、ジメチルアミノカルボニル基、(1-アゼチジニル)カルボニル基、(1-ピロリジニル)カルボニル基又は(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル基であり、更により好適には、ジメチルアミノカルボニル基又は(1-アゼチジニル)カルボニル基である。

- [0084] 本発明において、「モノー C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、アセトアミド、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ブチルカルボニルアミノ又はイソブチルカルボニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基(モノー C_2-C_5 アルキルカルボニルアミノ基)であり、より好適には、アセトアミド基又はエチルカルボニルアミノ基(モノー C_2-C_3 アルキルカルボニルアミノ基)であり、更により好適には、アセトアミド基である。
- [0085] 本発明において、「モノー C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルオキシ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、プロピルアミノカルボニルオキシ、イソプロピルアミノカルボニルオキシ又はブチルアミノカルボニルオキシ基であり、好適には、メチルアミノカルボニルオキシ基又はエチルアミノカルボニルオキシ基(モノー C_1-C_2 アルキルアミノカルボニルオキシ基)であり、より好適には、メチルアミノカルボニルオキシ基である。
- [0086] 本発明において、「ジー(C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基」は、同一又は異なる2個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したアミノ基が結合したカルボニル基が酸素原子に結合した基である。例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシ、ジプロピルアミノカルボニルオキシ、N-エチル-N-メチルアミノカルボニルオキシ又はN-メチル-N-プロピルアミノカルボニルオキシ基であり、好適には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基又はN-エチル-N-メチルアミノカルボニルオキシ基(ジ- (C_1-C_2) アルキル)アミノカルボニルオキシ基)であり、より好適には、ジメチルアミノカルボニルオキシ基である。
- [0087] 本発明において、「モノー C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルコキシ基」が結合したカルボニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、イソプロポキシカルボニルアミノ又はブトキシカルボニルアミノ基であり、好適には、メト

キシカルボニルアミノ基又はエトキシカルボニルアミノ基(C_2-C_3 アルコキシカルボニルアミノ基)であり、より好適には、メトキシカルボニルアミノ基である。

[0088] 本発明において、「モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基」は、1個の前記「 C_1-C_6 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基である。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノ、*t*-ブチルスルホニルアミノ又は2-エチルブチルスルホニルアミノ基であり、好適には、1個の前記「 C_1-C_4 アルキル基」が結合したスルホニル基がアミノ基に結合した基(モノ- C_1-C_4 アルキルスルホニルアミノ基)であり、より好適には、メチルスルホニルアミノ基又はエチルスルホニルアミノ基(モノ- C_1-C_2 アルキルスルホニルアミノ基)であり、更により好適には、メチルスルホニルアミノ基である。

[0089] 本発明において、「5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基」は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基の5位に C_1-C_6 アルキル基が置換している基である。例えば、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル又は5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基であり、好適には、5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基である。

[0090] 本発明において、「5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基」は、1,3,4-チアジアゾール-2-イル基の5位に C_1-C_6 アルキル基が置換している基である。例えば、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル又は5-エチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル基であり、好適には、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル基である。

[0091] 本発明において、「複素環基」は、硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1乃至3個含み、更に1又は2個の窒素原子を含有してよく、当該硫黄原子は2個の酸素原子が結合してよい4乃至7員複素環基である。例えば、フリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル若しくはピラジニル基のような「芳香族複素環基」、又は、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニ

ル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラゾリジニル、ジオキサラニル、ジオキサニル若しくは5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン基のような「部分若しくは完全還元型の飽和複素環基」であり、上記複素環基は、ベンゼン環のような他の環式基と縮環していてもよく（「縮合二環式複素環基」）、例えば、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、イソベンゾフラニル、1,3-ジヒドロイソベンゾフラニル、キノリル、1,3-ベンゾジオキサラニル、1, 4-ベンゾジオキサニル、インドリル、イソインドリル若しくはインドリニル基である。A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基においては、好適には、2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基であり、より好適には、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、更により好適には、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基である。R²においては、好適には、窒素原子を1個又は2個含有する6員複素環基であり、より好適には、ピリジル基又はピラジニル基であり、更により好適には、2-ピリジル基、3-ピリジル基又は2-ピラジニル基である。

[0092] 本発明において、「式=NOR⁴で表わされる基」は、1個のヒドロキシ基又は前記「C₁₋₆-アルコキシ基」がイミノ基に結合した基である。好適には、式=NOHで表わされる基である。

[0093] 本発明において、「A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基」は、前記

「複素環基」又は置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されている前記「複素環基」である。好適には、置換基群 γ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジーン-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基であり、より好適には、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-4-ヒドロキシ-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジーン-2-イル基であり、更により好適には、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-

ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、特に好適には、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基である。

[0094] 本発明において、「置換基群 α から選択される基で独立に1乃至5個置換されているフェニル基」は、フェニル基又は置換基群 α から選択される基で独立に1乃至5個置換されているフェニル基である。好適には、置換基群 δ から選択される基で

独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基であり、より好適には、4-アセチルフェニル基、4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル基、4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)スルホニルフェニル基、2-フルオロ-4-メトキシカルボニルフェニル基、4-カルバモイル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-メチルアミノカルボニルフェニル基、4-ジメチルアミノカルボニル-2-フルオロフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニルフェニル基、2-フルオロ-4-(4-モルホリニル)カルボニルフェニル基、2-フルオロ-4-メチルアミノスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)スルホニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)フェニル基、2-フルオロ-4-(5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-メチルフェニル基又は4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-トリフルオロメチルフェニル基であり、更により好適には、4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-フルオロフェニル基又は2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニルフェニル基であり、特に好適には、4-メチルスルホニルフェニル基である。

[0095] 本発明において、 R^2 における「置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基」は、前記「複素環基」又は置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されている前記「複素環基」である。好適には、置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、3-ピリジル基又は2-ピラジニル基であり、より好適には、5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ピラジニル基、2-メチルアミノカルボニル-5-ピリジル基、2-メチルアミノスルホニル-5-ピリジル基又は5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基であり、更により好適には、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基である。

[0096] 本発明において、好適な一般式(I)は、一般式(Ia)である。

- [0097] 本発明において、好適なAは、式=NOHで表わされる基又は酸素原子であり、より好適なAは、酸素原子である。
- [0098] 本発明において、好適な R^1 は、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はモノ- C_1-C_6 ハロゲン化アルキルアミノ基であり、より好適な R^1 は、メチル基又は2-クロロエチルアミノ基である。
- [0099] 本発明において、好適なA及び R^1 が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基は、置換基群 γ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジーン-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基であり、より好適なA及び R^1 が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基は、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-4-ヒドロキシ-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-

4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、更により好適なA及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基は、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基であり、特に好適なA及びR¹が結合する炭素原子と一緒にとなって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基は、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-

ーオキサゾールー2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-
ーオキサゾールー2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジ
ヒドロ-1, 3-オキサゾールー2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル
]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾールー2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル
ー4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾールー2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメ
チル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾールー2-イル基又は(4R, 5R
)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾールー2-イ
ル基である。

[0100] 本発明において、好適な R^2 は、置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至5個
置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3
個置換されていてもよい2-ピリジル基、3-ピリジル基若しくは2-ピラジニル基であ
り、より好適な R^2 は、4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カル
ボニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニル
フェニル基、5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基、2-メ
チルスルホニル-5-ピリジル基、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-
2-ピラジニル基、2-メチルアミノカルボニル-5-ピリジル基、2-メチルアミノスル
ホニル-5-ピリジル基又は5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基であり、更によ
り好適な R^2 は、4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジ
ル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボ
ニル-3-クロロ-2-ピリジル基である。

[0101] 本発明において、好適な R^3 は、ヒドロキシ基又はメトキシ基である。

[0102] 本発明において、好適な R^4 は、水素原子である。

[0103] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、全ての異性
体(ケト-エノール異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等)を有
する。

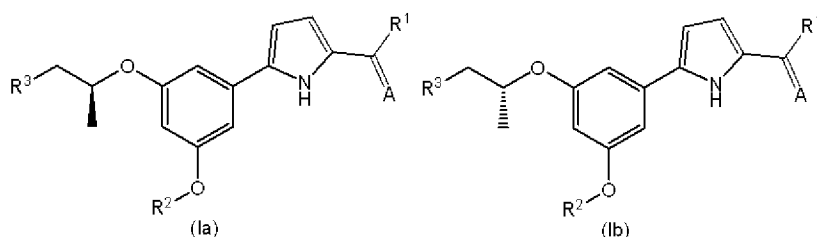
[0104] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、その分子内
に不斉炭素原子が存在するので、種々の異性体を有する。本発明の化合物におい
ては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般

式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

[0105] 上記のような立体異性体は、立体特異的な原料化合物を用いるか、又は不斉合成若しくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0106] 本発明の一般式(Ia)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、本発明の一般式(Ib)を有する化合物又はその薬理上許容される塩より好適である。

[0107] [化3]



[0108] 「その薬理上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式(I)を有する化合物は、アミノ基のような塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、カルボキシル基のような酸性基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる。

[0109] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、弗化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、磷酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなC₁ - C₆アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓼酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0110] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩、t-オクチルアミン塩

、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩のような有機塩等のアミン塩;及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0111] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶をすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の塩に包含される。

[0112] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、他のある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0113] 本発明において、「メタボリックシンドローム」とは、インスリン抵抗性を基盤とし、複数の冠血管危険因子の集積により、冠動脈疾患のリスクが著しく増加した病態(生活習慣病である高脂血症、糖尿病、肥満、高血圧等)を意味する(Diabetes, Obesity and Metabolism, 9, 2007, 246-258, Journal of the American Medical Association, 285: 2486-2497 (2001), Diabet. Med., 15: 539-553(1998))。

発明の効果

[0114] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたGK活性化作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)及びメタボリックシンドロームからなる群から選ばれる疾患の予防及び/又は治療のための医薬として有用である。また、本発明により提供される一般式(I)を有する新規な化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたGK活性化作用を有しており、温血動物(好ましくは哺乳類動物であり、ヒトを含む)における上記の疾患の予防及び/又は治療のた

めの医薬の有効成分として有用である。好ましい疾患としては、糖尿病又は耐糖能異常である。好適には、上記の疾患の治療のための医薬として用いることができる。

発明を実施するための最良の形態

[0115] 本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下に記載するA法乃至L法に従って製造することができる。

[0116] 下記A法乃至L法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料をある程度溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、ペンタン、ヘキサン、オクタン、石油エーテル、リグロイン、シクロヘキサンのような炭化水素類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリジノン、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、n-プロパノール、i-プロパノール、n-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、t-ブタノール、イソアミルアルコール、ジエチレングリコール、グリセリン、オクタノール、シクロヘキサノール、メチルセロソルブのようなアルコール類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；スルホランのようなスルホン類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；蟻酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、炭酸ジエチルのようなエステル類；アセトン、メチルエチルケトン、4-メチル-2-ペンタノン、メチルイソブチルケトン、イソホロン、シクロヘキサノンのようなケトン類；ニトロエタン、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；酢酸、蟻酸、プロピオン酸、ブチリル酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ジ(t-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジア

ザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)、ピペリジンのようなアミン類;水;及び、これらの混合溶媒からなる。

[0117] 下記A法乃至L法の各工程の反応において使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩類;炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類;酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸リチウム、酢酸セシウムのようなアルカリ金属酢酸塩類;水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類;水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物類;弗化ナトリウム、弗化カリウムのようなアルカリ金属弗化物類等の無機塩基類;ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム-*t*-ブトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類;ナトリウムトリメチルシロキシド、カリウムトリメチルシロキシド、リチウムトリメチルシロキシドのようなアルカリ金属トリアルキルシロキシド類;ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシドのようなメルカプタンアルカリ金属類;N-メチルモルホリン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルピペリジン、ピリジン、2, 6-ルチジン、4-ピロリジノピリジン、ピコリン、4-ジメチルアミノピリジン、2, 6-ジ(*t*-ブチル)-4-メチルピリジン、キノリン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナー5-エン(DBN)、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)のような有機塩基類;n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのような有機金属塩基類;又は、プロリンのようなアミノ酸である。

[0118] 下記A法乃至L法の各工程の反応において使用される縮合剤は、例えば、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)、1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P)、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)、1-エチル-3-(ジメチルアミノ)プロピル

)カルボジイミド 塩酸塩(WSCI・HCl)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(EDCI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDAC)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド n水和物(DMT-MM)、クロロギ酸イソブチル(IBCf)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール(CDI)、シアノホスホン酸ジエチル(DEPC)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド又はジピリジルジスルフィドであり、必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又は1-ヒドロキシベンゾトリアゾール n水和物を共存させることもできる。

[0119] 下記A法乃至L法の各工程の反応において使用される脱メチル化剤は、例えば、ナトリウムチオメトキシド、ナトリウムチオエトキシド、ナトリウムチオフェノキシド、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、三臭化ホウ素、三ヨウ化ホウ素、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化水素である。

[0120] 下記A法乃至L法の各工程の反応において使用されるパラジウム触媒は、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、パラジウム-活性炭素、酢酸パラジウム(II)、トリフルオロ酢酸パラジウム(II)、パラジウム黒、臭化パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、沃化パラジウム(II)、シアン化パラジウム(II)、硝酸パラジウム(II)、酸化パラジウム(II)、硫酸パラジウム(II)、ジクロロビス(アセトニトリル)パラジウム(II)、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム(II)、ジクロロ(1,5-シクロオクタジエン)パラジウム(II)、アセチルアセトンパラジウム(II)、硫化パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、テトラキス(アセトニトリル)パラジウム(II)テトラフルオロボレート又は塩化アリールパラジウムダイマーのような0価のパラジウム触媒又は2価のパラジウム触媒である。

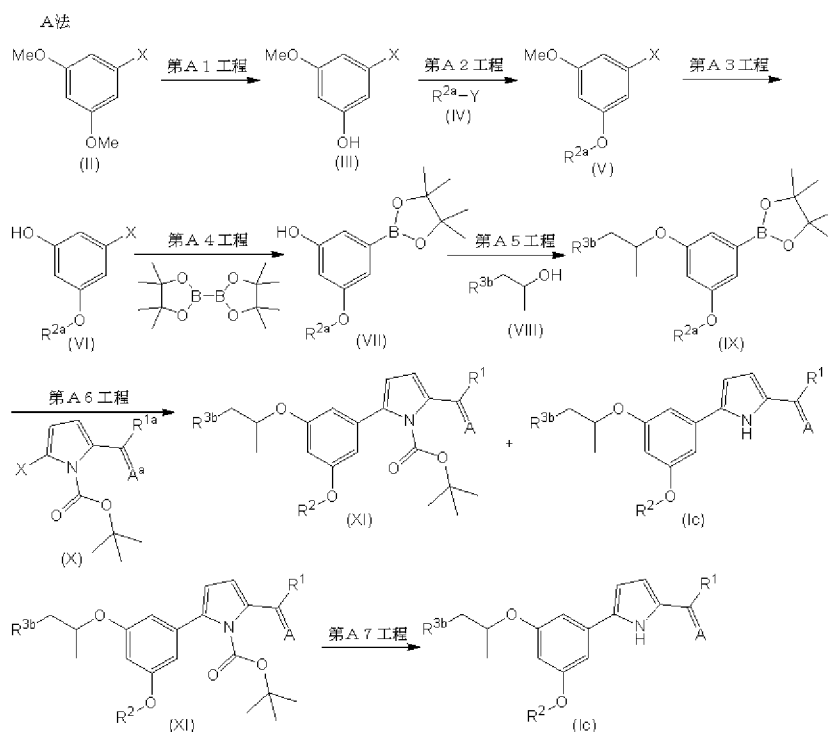
[0121] 下記A法乃至L法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

[0122] 下記A法乃至L法の各工程の反応において、反応終了後、各目的化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物を適宜中和し、又、不溶

物が存在する場合には濾過により除去した後、水と酢酸エチルのような混和しない有機溶媒を加え、目的化合物を含む有機層を分離し、水等で洗浄後、無水硫酸マグネシウム、無水硫酸ナトリウム、無水炭酸水素ナトリウム等で乾燥、ろ過後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿等の通常、有機化合物の分離精製に慣用されている方法を適宜組合せ、クロマトグラフィーを応用し、適切な溶離剤で溶出することによって分離、精製することができる。溶媒に不溶の目的化合物では、得られた固体の粗生成物を溶媒で洗浄して、精製することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

[0123] A法は、一般式(I)を有する化合物の中で、 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般式(Ic)を有する化合物を製造する方法である。

[0124] [化4]



[0125] 本発明において、A、 R^1 及び R^2 は、前述したものと同意義を示し、 R^{3b} が C_1-C_6 アルコキシ基を示し、Xは、ハロゲン原子(好適には、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子であり、より好適には、臭素原子である。)を示し、Yは、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキルスルホニルオキシ基、 C_1-C_6 アルコキシスルホニルオキシ基又は C_6-C_{10}

アリールスルホニルオキシ基(好適には、ハロゲン原子であり、より好適には、フッ素原子又は塩素原子であり、更により好適には、フッ素原子である。)を示し、 A^a 、 R^{1a} 及び R^{2a} は、 A 、 R^1 及び R^2 の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、 A 、 R^1 及び R^2 の基の定義における基と同様の基を示す。

[0126] 第A1工程

本工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程である。

[0127] 本工程は、溶媒中、一般式(II)を有する化合物を、脱メチル化剤と反応させることにより行われる。

[0128] 本工程において使用される一般式(II)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0129] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N-メチル-2-ピロリドンである。

[0130] 本工程において使用される脱メチル化剤は、好適には、ナトリウムチオメキシドである。

[0131] 本工程における反応温度は、通常、50℃乃至140℃であり、好適には80℃乃至120℃である。

[0132] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

[0133] 第A2工程

本工程は、一般式(V)を有する化合物を製造する工程である。

[0134] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(III)を有する化合物を、一般式(IV)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0135] 本工程において使用される一般式(IV)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0136] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N

ージメチルホルムアミドである。

[0137] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0138] 本工程における反応温度は、通常、50℃乃至140℃であり、好適には80℃乃至120℃である。

[0139] 本工程における反応時間は、通常、12時間乃至72時間であり、好適には24時間乃至48時間である。

[0140] 第A3工程

本工程は、一般式(VI)を有する化合物を製造する工程である。

[0141] 本工程は、溶媒中、一般式(V)を有する化合物を、脱メチル化剤と反応させることにより行われる。

[0142] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0143] 本工程において使用される脱メチル化剤は、好適には、三臭化ホウ素である。

[0144] 本工程における反応温度は、通常、-100℃乃至40℃であり、好適には-78℃乃至25℃である。

[0145] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には12時間乃至36時間である。

[0146] 第A4工程

本工程は、一般式(VII)を有する化合物を製造する工程である。

[0147] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、一般式(VI)を有する化合物を、ビス(ピナコラート)ジボランと反応させることにより行われる。

[0148] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類であり、より好適には、N, N-ージメチルホルムアミドである。

[0149] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、II価のパラジウム触媒であり、より好適には、[1, 1'-ービス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体である。

[0150] 本工程において使用される無機塩基は、好適には、アルカリ金属酢酸塩類であり、

より好適には、酢酸カリウムである。

[0151] 本工程における反応温度は、通常、50℃乃至130℃であり、好適には70℃乃至110℃である。

[0152] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至24時間であり、好適には2時間乃至10時間である。

[0153] 第A5工程

本工程は、一般式(IX)を有する化合物を製造する工程である。

[0154] 本工程は、溶媒中、トリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシラートの存在下、一般式(VII)を有する化合物を、一般式(VIII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0155] 本工程において使用される一般式(VIII)を有する化合物及びその光学活性体は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0156] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0157] 本工程における反応温度は、通常、-20℃乃至40℃であり、好適には0℃乃至25℃である。

[0158] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には1時間乃至36時間である。

[0159] 第A6工程

本工程は、一般式(XI)を有する化合物及び一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0160] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、一般式(IX)を有する化合物を、一般式(X)を有する化合物と反応させた後、所望によりA^a、R^{1a}及びR^{2a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0161] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、芳香族炭化水素類、アルコール類、水又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ジオキサン、トルエン

、エタノール、水又はこれらの混合溶媒であり、更により好適には、ジオキサンと水の混合溶媒又はトルエン、エタノールと水の混合溶媒である。

[0162] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、II価のパラジウム触媒であり、より好適には、[1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体である。

[0163] 本工程において使用される無機塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0164] 本工程における反応温度は、通常、25℃乃至100℃であり、好適には40℃乃至70℃である。

[0165] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至12時間であり、好適には1時間乃至5時間である。

[0166] 第A7工程

本工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0167] 本工程は、溶媒中、一般式(XI)を有する化合物を、酸と反応させることにより行われる。

[0168] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0169] 本工程において使用される酸は、例えば、塩化水素ガス、臭化水素ガスのようなハロゲン化水素類；硫酸、硫酸メチル、臭化水素酸、塩酸のような鉱酸類；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(PPTS)、カンファースルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸類；酢酸、蟻酸、トリフルオロ酢酸のようなカルボン酸類；塩化アルミ、塩化亜鉛、ヨウ化亜鉛、四塩化スズ、三塩化チタン、ボロントリフルオリド、ボロントリブロミドのようなLewis酸；又は、酸性イオン交換樹脂であり、好適には、カルボン酸類であり、より好適には、トリフルオロ酢酸である。

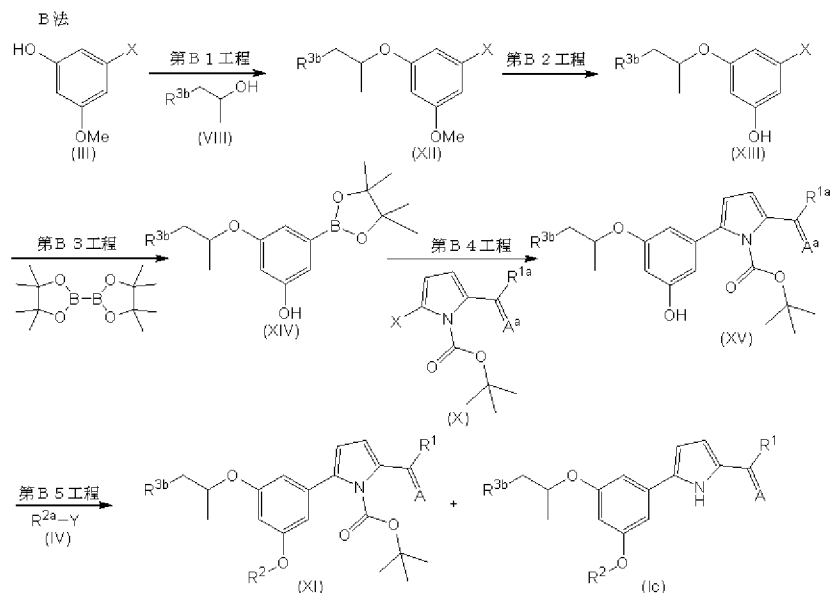
[0170] 本工程における反応温度は、通常、-20℃乃至60℃であり、好適には0℃乃至40℃である。

[0171] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至5時間であり、好適には0.5時

間乃至3時間である。

[0172] B法は、一般式(I)を有する化合物の中で、 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般式(Ic)を有する化合物を製造する方法である。

[0173] [化5]



[0174] 本発明において、A、 R^1 、 R^2 、 R^{3b} 、 A^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、X及びYは、前述したものと同意義を示す。

[0175] 第B1工程

本工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程である。

[0176] 本工程は、溶媒中、トリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシラートの存在下、前記A法第A1工程で得られる一般式(III)を有する化合物を、一般式(VII I)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0177] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0178] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 25°C である。

[0179] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には0.5時間乃至36時間である。

[0180] 第B2工程

本工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0181] 本工程は、溶媒中、一般式(XII)を有する化合物を、脱メチル化剤と反応させることにより、前記A法の第A1工程と同様に行われる。

[0182] 第B3工程

本工程は、一般式(XIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0183] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、一般式(XIII)を有する化合物を、ビス(ピナコラート)ジボランと反応させることにより、前記A法の第A4工程と同様に行われる。

[0184] 第B4工程

本工程は、一般式(XV)を有する化合物を製造する工程である。

[0185] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、一般式(XIV)を有する化合物を、一般式(X)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A6工程と同様に行われる。

[0186] 第B5工程

本工程は、一般式(XI)を有する化合物及び一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0187] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XV)を有する化合物を、一般式(IV)を有する化合物と反応させた後、所望により A^a 、 R^{1a} 及び R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシ基の保護基を除去することにより行われる。

[0188] 本工程において使用される溶媒は、好適には、スルホキシド類又はアミド類であり、より好適には、ジメチルスルホキシド又はN、N-ジメチルホルムアミドである。

[0189] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物類又はアルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、水素化ナトリウム又は炭酸カリウムである。

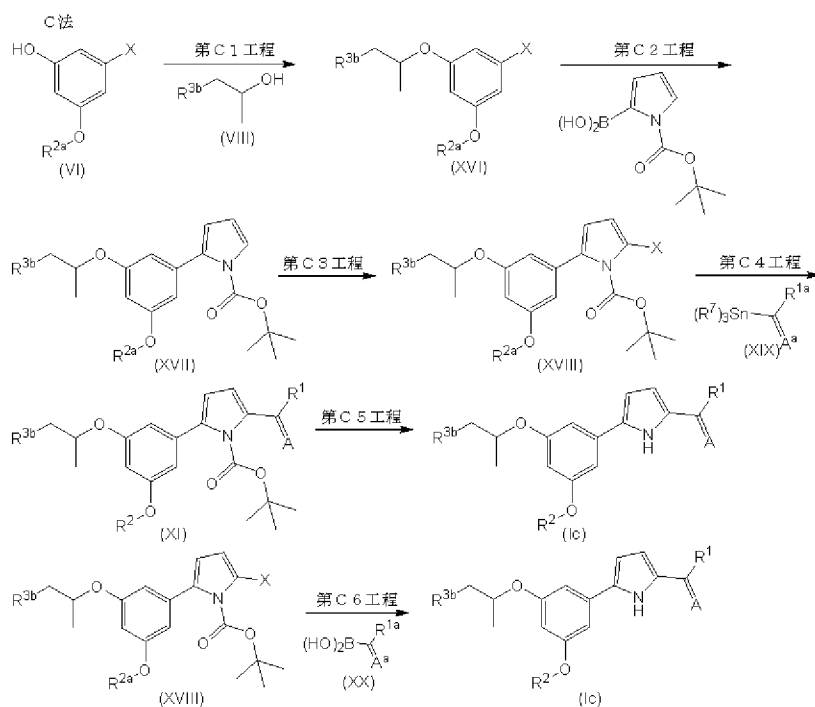
[0190] 本工程における反応温度は、通常、50℃乃至140℃であり、好適には80℃乃至120℃である。

[0191] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には3時間乃至36時間である。

[0192] C法は、一般式(I)を有する化合物の中で、 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般

式(Ic)を有する化合物を製造する方法である。

[0193] [化6]



[0194] 本発明において、A、R¹、R²、R^{3b}、A^a、R^{1a}、R^{2a}及びXは、前述したものと同意義を示し、R⁷は、C₁ - C₆ アルキル基(好適には、n-ブチル基である。)を示す。

[0195] 第C1工程

本工程は、一般式(XVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0196] 本工程は、溶媒中、トリフェニルホスフィン及びジエチルアゾジカルボキシラートの存在下、前記A法第A3工程で得られる一般式(VI)を有する化合物を、一般式(VII)を有する化合物と反応させることにより、前記B法の第B1工程と同様に行われる。

[0197] 第C2工程

本工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0198] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒、トリフェニルホスフィン及び無機塩基の存在下、一般式(XVI)を有する化合物を、1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸と反応させることにより行われる。

[0199] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、水又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ジメトキシエタン、水又はこれらの混合溶媒であり、更に好適には、ジメトキシエタンと水の混合溶媒である。

[0200] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、II価のパラジウム触媒であり、より好適には、酢酸パラジウム(II)である。

[0201] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0202] 本工程における反応温度は、通常、40℃乃至100℃であり、好適には60℃乃至90℃である。

[0203] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には3時間乃至24時間である。

[0204] 第C3工程

本工程は、一般式(XVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0205] 本工程は、溶媒中、一般式(XVII)を有する化合物を、ハロゲン化剤と反応させることにより行われる。

[0206] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類又はエーテル類とアルコール類の混合溶媒であり、より好適には、テトラヒドロフラン又はテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒である。

[0207] 本工程において使用されるハロゲン化剤は、例えば、塩酸、臭化水素、ヨウ化水素のような無機酸；塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン分子類又はN-クロロこはく酸イミド、N-ブロモこはく酸イミド、N-ヨードこはく酸イミドのようなこはく酸イミド類であり、好適には、こはく酸イミドであり、より好適には、N-ブロモこはく酸イミドである。

[0208] 本工程における反応温度は、通常、-20℃乃至40℃であり、好適には0℃乃至25℃である。

[0209] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

[0210] 第C4工程

本工程は、一般式(XI)を有する化合物を製造する工程である。

[0211] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒の存在下、一般式(XVIII)を有する化合物を、一般式(XIX)を有する化合物と反応させた後、所望によりA^a、R^{1a}及びR^{2a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行わ

れる。

[0212] 本工程において使用される一般式(XIX)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0213] 本工程において使用される溶媒は、好適には、芳香族炭化水素類であり、より好適には、トルエンである。

[0214] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、0価のパラジウム触媒であり、より好適には、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。

[0215] 本工程における反応温度は、通常、90℃乃至130℃であり、好適には100℃乃至120℃である。

[0216] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には3時間乃至24時間である。

[0217] 第C5工程

本工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0218] 本工程は、溶媒中、一般式(XI)を有する化合物を、酸と反応させることにより、前記A法の第A7工程と同様に行われる。

[0219] 第C6工程

本工程は、一般式(Ic)を有する化合物を製造する工程である。

[0220] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、一般式(XVIII)を有する化合物を、一般式(XX)を有する化合物と反応させた後、所望によりA^a、R^{1a}及びR^{2a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0221] 本工程において使用される一般式(XX)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0222] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、水又はこれらの混合溶媒であり、より好適には、ジメトキシエタン、水又はこれらの混合溶媒であり、更に好適には、ジメトキシエタンと水の混合溶媒である。

[0223] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、II価のパラジウム触媒であり、より好適には、[1, 1' -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体である。

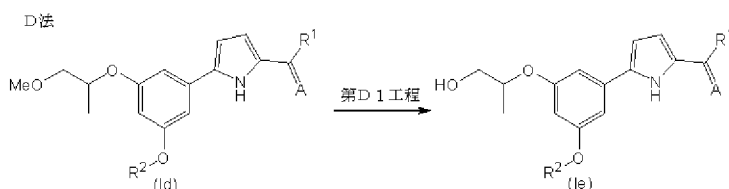
[0224] 本工程において使用される無機塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0225] 本工程における反応温度は、通常、60℃乃至120℃であり、好適には80℃乃至100℃である。

[0226] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至480時間であり、好適には12時間乃至240時間である。

[0227] D法は、一般式(I)を有する化合物の中で、R³がヒドロキシ基である一般式(Ie)を有する化合物を製造する方法である。

[0228] [化7]



[0229] 本発明において、A、R¹及びR²は、前述したものと同意義を示す。

[0230] 第D1工程

本工程は、一般式(Ie)を有する化合物を製造する工程である。

[0231] 本工程は、溶媒中、前記A法第A6工程、前記A法第A7工程、前記B法第B5工程、前記C法第C5工程及び前記C法第C6工程で得られる一般式(Ic)を有する化合物の中で、R^{3b}がメキシ基である一般式(Id)を有する化合物を、脱メチル化剤と反応させることにより行われる。

[0232] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

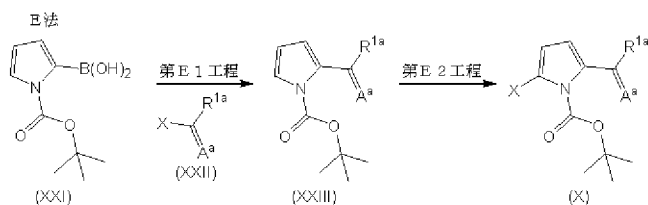
[0233] 本工程において使用される脱メチル化剤は、好適には、ヨードトリメチルシラン又は三臭化ホウ素であり、より好適には、三臭化ホウ素である。

[0234] 本工程における反応温度は、通常、-100℃乃至40℃であり、好適には-78℃乃至25℃である。

[0235] 本工程における反応時間は、通常、0.05時間乃至12時間であり、好適には0.1時間乃至3時間である。

[0236] E法は、前記A法第A6工程及び前記B法第B4工程で用いる一般式(X)を有する化合物を製造する方法である。

[0237] [化8]



[0238] 本発明において、 A^a 、 R^{1a} 及びXは、前述したものと同意義を示す。

[0239] 第E1工程

本工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0240] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒、トリフェニルホスフィン及び無機塩基の存在下、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(XXI)を、一般式(XXII)を有する化合物と反応させることにより、前記C法の第C2工程と同様に行われる。

[0241] 本工程において使用される1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(XXI)は、公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0242] 本工程において使用される一般式(XXII)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

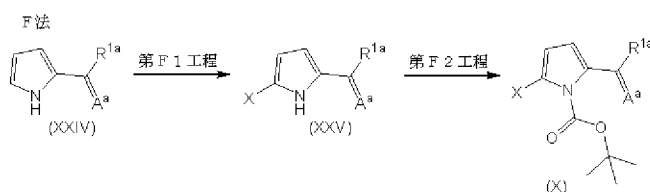
[0243] 第E2工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0244] 本工程は、溶媒中、一般式(XXIII)を有する化合物を、ハロゲン化剤と反応させることにより、前記C法の第C3工程と同様に行われる。

[0245] F法は、前記A法第A6工程及び前記B法第B4工程で用いる一般式(X)を有する化合物を製造する方法である。

[0246] [化9]



[0247] 本発明において、 A^a 、 R^{1a} 及びXは、前述したものと同意義を示す。

[0248] 第F1工程

本工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0249] 本工程は、溶媒中、一般式(XXIV)を有する化合物を、ハロゲン化剤と反応させることにより、前記C法の第C3工程と同様に行われる。

[0250] 本工程において使用される一般式(XXIV)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0251] 第F2工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0252] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXV)を有する化合物を、二炭酸ジ-tert-ブチルと反応させることにより行われる。

[0253] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

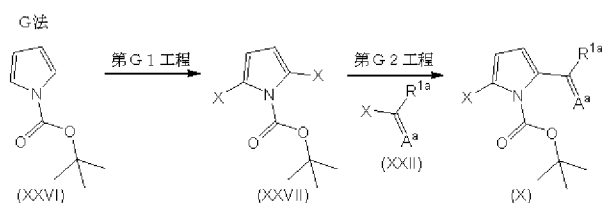
[0254] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン又はこれらの混合塩基であり、更により好適には、トリエチルアミンと4-ジメチルアミノピリジンの混合塩基である。

[0255] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 25°C である。

[0256] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至12時間であり、好適には0.5時間乃至3時間である。

[0257] G法は、前記A法第A6工程及び前記B法第B4工程で用いる一般式(X)を有する化合物を製造する方法である。

[0258] [化10]



[0259] 本発明において、 A^a 、 R^{1a} 及びXは、前述したものと同意義を示す。

[0260] 第G1工程

本工程は、一般式(XXVII)を有する化合物を製造する工程である。

[0261] 本工程は、溶媒中、ピロールー1ーカルボン酸 tーブチル(XXVI)を、ハロゲン化剤と反応させることにより、前記C法の第C3工程と同様に行われる。

[0262] 本工程において使用されるピロールー1ーカルボン酸 tーブチル(XXVI)は、公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0263] 第G2工程

本工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程である。

[0264] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXVII)を有する化合物を、一般式(XII)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0265] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、ジエチルエーテルである。

[0266] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機金属塩基類であり、より好適には、nーブチルリチウムである。

[0267] 本工程における反応温度は、通常、 -100°C 乃至 40°C であり、好適には -78°C 乃至 25°C である。

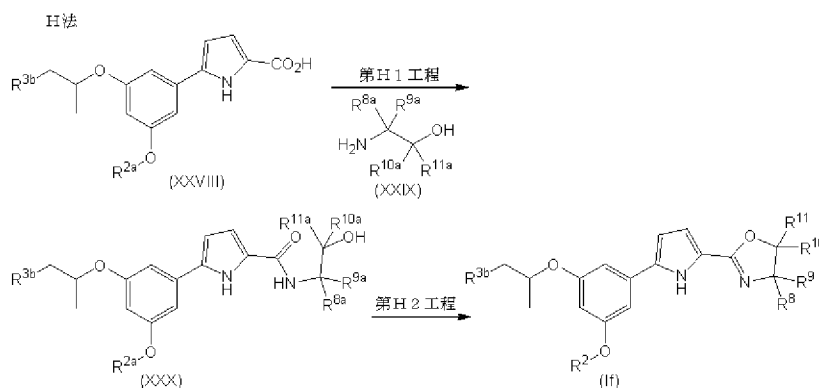
[0268] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

[0269] A 及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を形成する、一般式(I)を有する化合物は、複素環基を最後に構築する方法に従って製造してもよい。その例として、H法、I法では、複素環基が4,5ージヒドロー1,3ーオキサゾールー2ーイル基、1,3,4ーオキサジアゾールー2ーイル基の場合の方法を示す。他の複素環基も類似した方

法に従って容易に製造される。

[0270] H法は、一般式(I)を有する化合物の中で、A及びR¹が結合する炭素原子と一緒になって形成する、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基であり、R³がC₁-C₆アルコキシ基である一般式(If)を有する化合物を製造する方法である。

[0271] [化11]



[0272] 本発明において、R²、R^{3b}及びR^{2a}は、前述したものと同意義を示し、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、水素原子又は置換基群αの一つの基を示し、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}及びR^{11a}は、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹の基に置換基として含まれるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基が、保護されてもよいアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基である他、R⁸、R⁹、R¹⁰及びR¹¹の基の定義における基と同様の基を示す。

[0273] 第H1工程

本工程は、一般式(XXX)を有する化合物を製造する工程である。

[0274] 本工程は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、一般式(XXVIII)を有する化合物を、一般式(XXIX)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0275] 本工程において使用される一般式(XXIX)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0276] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アルコール類、ハロゲン化炭化水素類又はアミド類であり、より好適には、メタノール、ジクロロメタン又はN, N-ジメチ

ルホルムアミドである。

[0277] 本工程において使用される縮合剤は、好適には、DMT-MM、WSCl $\cdot$ HCl又はHATUである。

[0278] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン又はN, N-ジイソプロピルエチルアミンである。

[0279] 本工程における反応温度は、通常、-20℃乃至60℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

[0280] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0281] 第H2工程

本工程は、一般式(If)を有する化合物を製造する工程である。

[0282] 本工程は、溶媒中、一般式(XXX)を有する化合物を、塩基及びメタンスルホン酸無水物又はビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリドと反応させた後、所望によりR^{2a}、R^{8a}、R^{9a}、R^{10a}及びR^{11a}におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0283] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフラン又はジメトキシエタンである。

[0284] 本工程において使用される塩基は、メタンスルホン酸無水物が使用される場合、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリドが使用される場合、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

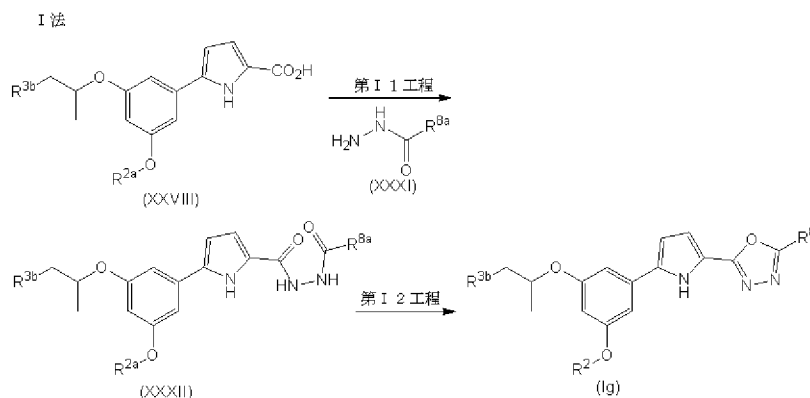
[0285] 本工程における反応温度は、通常、-100℃乃至85℃であり、メタンスルホン酸無水物が使用される場合、好適には10℃乃至60℃である。ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリドが使用される場合、好適には-78℃乃至30℃である。

[0286] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至72時間であり、好適には1時間乃至24時間である。

[0287] I法は、一般式(I)を有する化合物の中で、A及びR¹が結合する炭素原子と一緒にと

なって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、置換基群 α から選択される基で1個置換されていてもよい1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基であり、 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般式(Ig)を有する化合物を製造する方法である。

[0288] [化12]



[0289] 本発明において、 R^2 、 R^{3b} 、 R^8 、 R^{2a} 及び R^{8a} は、前述したものと同意義を示す。

[0290] 第11工程

本工程は、一般式(XXXII)を有する化合物を製造する工程である。

[0291] 本工程は、溶媒中、縮合剤の存在下、塩基の存在下又は非存在下、一般式(XXVIII)を有する化合物を、一般式(XXXI)を有する化合物と反応させることにより、前記H法の第H1工程と同様に行われる。

[0292] 本工程において使用される一般式(XXXI)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。

[0293] 第12工程

本工程は、一般式(Ig)を有する化合物を製造する工程である。

[0294] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXII)を有する化合物を、p-トルエンスルホンクロリド及び塩基と反応させた後、所望により R^{2a} 及び R^{8a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0295] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

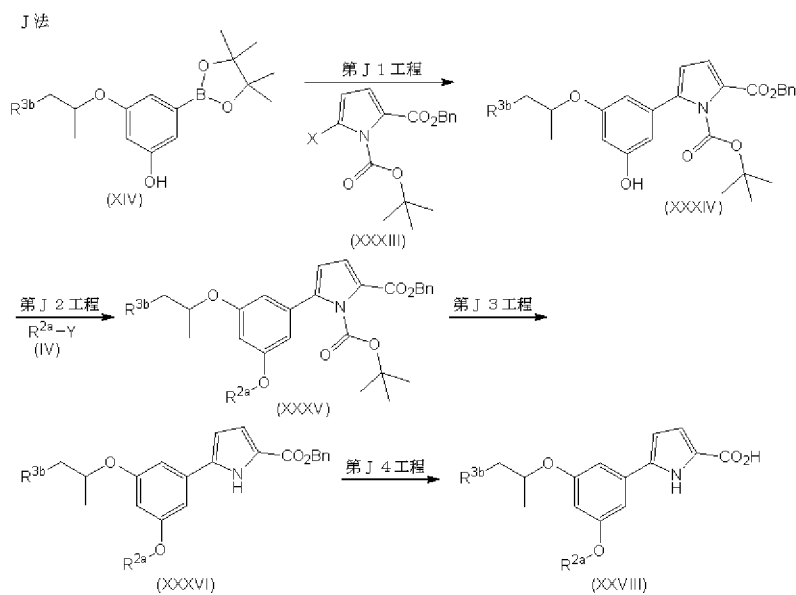
[0296] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミンである。

[0297] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 30°C である。

[0298] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至24時間であり、好適には1時間乃至12時間である。

[0299] J法は、前記H法第H1工程、I法第I1工程及び後記L法第L1工程で用いる一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する方法である。

[0300] [化13]



[0301] 本発明において、 R^{2a} 、 R^{3b} 、X及びYは、前述したものと同意義を示す。

[0302] 第J1工程

本工程は、一般式(XXXIV)を有する化合物を製造する工程である。

[0303] 本工程は、溶媒中、パラジウム触媒及び無機塩基の存在下、前記B法第B3工程で得られる一般式(XIV)を有する化合物を、一般式(XXXIII)を有する化合物と反応させることにより、前記A法の第A6工程と同様に行われる。

[0304] 第J2工程

本工程は、一般式(XXXV)を有する化合物を製造する工程である。

[0305] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXXIV)を有する化合物を、一般式(I

V)を有する化合物と反応させることにより行われる。

[0306] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類又はニトリル類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルである。

[0307] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウムである。

[0308] 本工程における反応温度は、通常、50℃乃至140℃であり、好適には60℃乃至100℃である。

[0309] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0310] 第J3工程

本工程は、一般式(XXXVI)を有する化合物を製造する工程である。

[0311] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXV)を有する化合物を、酸と反応させることにより、前記A法の第A7工程と同様に行われる。

[0312] 第J4工程

本工程は、一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する工程である。

[0313] 本工程は、水素雰囲気下、溶媒中、一般式(XXXVI)を有する化合物を、パラジウム触媒の存在下、反応させることにより行われる。

[0314] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類、アルコール類又はエステル類であり、より好適には、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール又は酢酸エチルである。

[0315] 本工程において使用されるパラジウム触媒は、好適には、0価のパラジウム触媒であり、より好適には、パラジウム-活性炭素である。

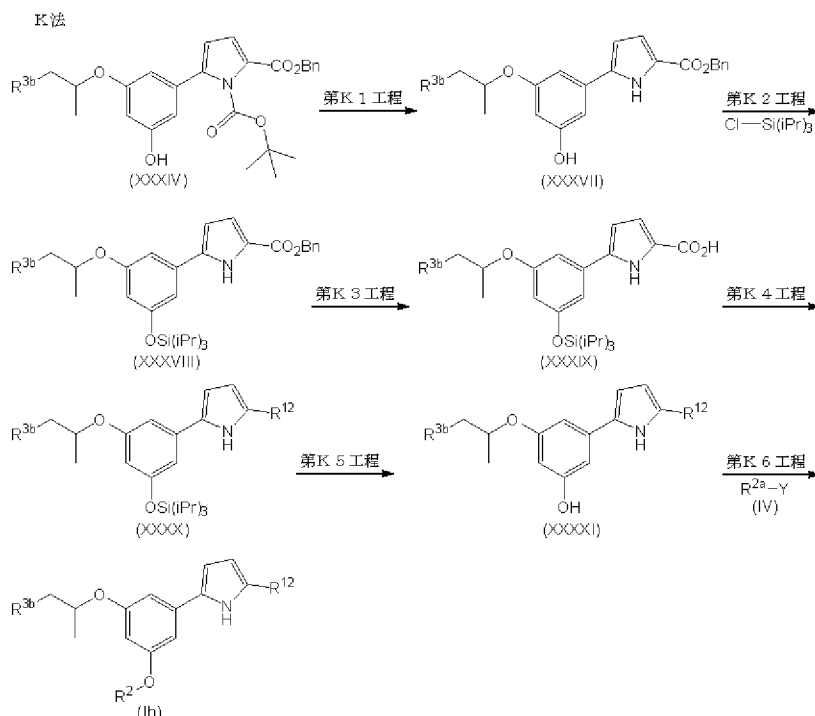
[0316] 本工程における反応温度は、通常、-10℃乃至40℃であり、好適には0℃乃至30℃である。

[0317] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。

[0318] K法は、一般式(I)を有する化合物の中で、A及びR¹が結合する炭素原子と一緒になって形成する、置換基群αから選択される基で独立に1乃至3個置換されていても

よい複素環基が、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていて
もよい4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は置換基群 α から選択さ
れる基で1個置換されていてよい1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基であり、
 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般式 (Ih) を有する化合物を製造する方法である。

[0319] [化14]



[0320] 本発明において、 R^2 、 R^{3b} 、Y及び R^{2a} は、前述したものと同意義を示し、 R^{12} は、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてよい4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は置換基群 α から選択される基で1個置換されていてよい1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基を示す。

[0321] 第K1工程

本工程は、一般式 (XXXVII) を有する化合物を製造する工程である。

[0322] 本工程は、溶媒中、前記J法第J1工程で得られる一般式 (XXXIV) を有する化合物を、酸と反応させることにより、前記A法の第A7工程と同様に行われる。

[0323] 第K2工程

本工程は、一般式 (XXXVIII) を有する化合物を製造する工程である。

[0324] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式 (XXXVII) を有する化合物を、トリイソ

プロピルシリクロリドと反応させることにより行われる。

[0325] 本工程において使用される溶媒は、好適には、ハロゲン化炭化水素類であり、より好適には、ジクロロメタンである。

[0326] 本工程において使用される塩基は、好適には、有機塩基類であり、より好適には、トリエチルアミン又はトリエチルアミンと4-ジメチルアミノピリジンの混合塩基である。

[0327] 本工程における反応温度は、通常、 -10°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 30°C である。

[0328] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至72時間であり、好適には0.5時間乃至24時間である。

[0329] 第K3工程

本工程は、一般式(XXXIX)を有する化合物を製造する工程である。

[0330] 本工程は、水素雰囲気下、溶媒中、一般式(XXXVIII)を有する化合物を、パラジウム触媒の存在下、反応させることにより、前記J法の第J4工程と同様に行われる。

[0331] 第K4工程

本工程は、一般式(XXXX)を有する化合物を製造する工程である。

[0332] 本工程は、H法(第H1工程及び第H2工程)又はI法(第I1工程及び第I2工程)に準じて行われる。

[0333] 第K5工程

本工程は、一般式(XXXXI)を有する化合物を製造する工程である。

[0334] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXX)を有する化合物を、テトラブチルアンモニウムフルオリドと反応させることにより行われる。

[0335] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。

[0336] 本工程における反応温度は、通常、 -10°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 30°C である。

[0337] 本工程における反応時間は、通常、0.1時間乃至12時間であり、好適には0.5時間乃至3時間である。

[0338] 第K6工程

本工程は、一般式(Ih)を有する化合物を製造する工程である。

[0339] 本工程は、溶媒中、塩基の存在下、一般式(XXXXI)を有する化合物を、一般式(I V)を有する化合物と反応させた後、所望により R^{2a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。

[0340] 本工程において使用される溶媒は、好適には、アミド類又はニトリル類であり、より好適には、N, N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリルである。

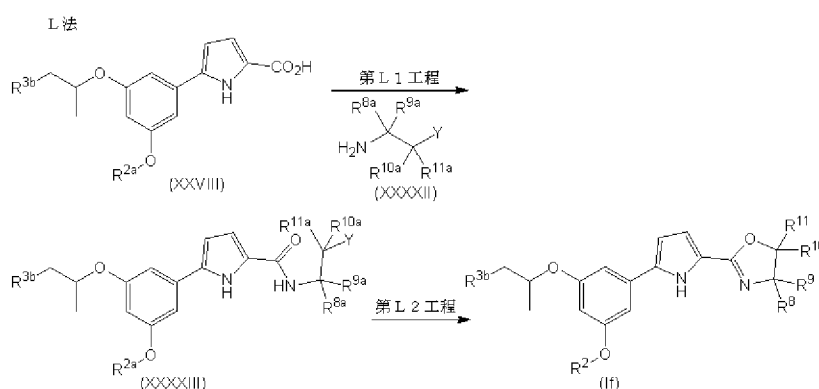
[0341] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属炭酸塩類であり、より好適には、炭酸カリウム又は炭酸セシウムである。

[0342] 本工程における反応温度は、通常、 10°C 乃至 140°C であり、好適には 20°C 乃至 120°C である。

[0343] 本工程における反応時間は、通常、1時間乃至72時間であり、好適には2時間乃至24時間である。

[0344] L法は、一般式(I)を有する化合物の中で、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒になって形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基であり、 R^3 が C_1-C_6 アルコキシ基である一般式(If)を有する化合物を製造する方法である。

[0345] [化15]



[0346] 本発明において、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{2a} 、 R^{3b} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 、 R^{11a} 及びYは、前述したものと同意義を示す。

[0347] 第L1工程

本工程は、一般式(XXXXIII)を有する化合物を製造する工程である。

- [0348] 本工程は、溶媒中、縮合剤及び塩基の存在下、一般式(XXVIII)を有する化合物を、一般式(XXXXII)を有する化合物と反応させることにより、前記H法の第H1工程と同様に行われる。
- [0349] 本工程において使用される一般式(XXXXII)を有する化合物は、公知化合物であるか、或いは公知化合物を出発原料に公知の方法又はそれに類似した方法に従って容易に製造される。
- [0350] 第L2工程
本工程は、一般式(If)を有する化合物を製造する工程である。
- [0351] 本工程は、溶媒中、一般式(XXXXIII)を有する化合物を、塩基と反応させた後、所望により R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} におけるアミノ基、ヒドロキシ基及び／又はカルボキシル基の保護基を除去することにより行われる。
- [0352] 本工程において使用される溶媒は、好適には、エーテル類であり、より好適には、テトラヒドロフランである。
- [0353] 本工程において使用される塩基は、好適には、アルカリ金属水素化物類であり、より好適には、水素化ナトリウムである。
- [0354] 本工程における反応温度は、通常、 -20°C 乃至 40°C であり、好適には 0°C 乃至 25°C である。
- [0355] 本工程における反応時間は、通常、0.5時間乃至48時間であり、好適には1時間乃至24時間である。
- [0356] 上記において、 A^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} の定義における「保護されてもよいアミノ基」、「保護されてもよいヒドロキシ基」及び「保護されてもよいカルボキシル基」の保護基とは、加水素分解、加水分解、電気分解、光分解のような化学的方法により開裂し得る保護基をいい、有機合成化学で一般的に用いられる保護基を示す(例えば、T. W. Greeneら, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999年)参照)。
- [0357] 上記において、 A^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} の定義における「保護されてもよいヒドロキシ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるヒドロキシ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、ホルミル基、前記 $\text{C}_2\text{—C}_7$ アルキ

ルカルボニル基」、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン化アルキルカルボニル基、メキシアセチルのようなアルコキシアルキルカルボニル基、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等の「アルキルカルボニル基」；ベンゾイル、 α -ナフトイル、 β -ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブロモベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲン化アリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような C_1-C_6 アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような C_1-C_6 アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メキシカルボニル)ベンゾイルのような C_2-C_7 アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等の「アリールカルボニル基」；前記「 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基」、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルのようなハロゲン又はトリ-(C_1-C_6 アルキル)シリル基で置換された C_2-C_7 アルコキシカルボニル基等の「アルコキシカルボニル基」；テトラヒドロピラン-2-イル、3-ブロモテトラヒドロピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロピラン-4-イル、テトラヒドロチオピラン-2-イル、4-メキシテトラヒドロチオピラン-4-イルのような「テトラヒドロピラニル又はテトラヒドロチオピラニル基」；テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロチオフラン-2-イルのような「テトラヒドロフラニル又はテトラヒドロチオフラニル基」；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-*t*-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ-(C_1-C_6 アルキル)シリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような(C_1-C_6 アルキル)ジアリールシリル又はジ-(C_1-C_6 アルキル)アリールシリル基等の「シリル基」；メキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、*t*-ブトキシメチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)メチル基、2-メキシエトキシメチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)-(C_1-C_6 アルコキシ)メチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル、ビス(2-クロロ

エトキシ)メチルのような(C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ)メチル等の「アルコキシメチル基」; 1-エトキシエチル、1-(イソプロポキシ)エチルのような(C_1-C_6 アルコキシ)エチル基、2, 2, 2-トリクロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の「置換エチル基」; ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブromoベンジル、4-シアノベンジルのような C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、ニトロ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃至3個のアリール基で置換された C_1-C_6 アルキル基等の「アラルキル基」; ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニルのような「アルケニルオキシカルボニル基」; ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1又は2個の C_1-C_6 アルコキシ又はニトロ基でアリール環が置換されていてもよい「アラルキルオキシカルボニル基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、シリル基又はアラルキル基である。

[0358] 上記において、 A^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} の定義における「保護されてもよいカルボキシル基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるカルボキシル基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「 C_1-C_6 アルキル基」; 前記「 C_2-C_6 アルケニル基」; 前記「 C_2-C_6 アルキニル基」; 前記「 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基」; ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチルのような C_1-C_6 ヒドロキシアリル基; アセチルメチルのような(C_2-C_7 アルキルカルボニル) - (C_1-C_6 アルキル基); 前記「アラルキル基」; 又は前記「シリル基」であり、好適には、 C_1-C_6 アルキル基又はアラルキル基である。

[0359] 上記において、 A^a 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{8a} 、 R^{9a} 、 R^{10a} 及び R^{11a} の定義における「保護されてもよいアミノ基」の「保護基」は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基の保護基であれば特に限定はされないが、例えば、前記「ヒドロキシ基の保護基」における、「

アルキルカルボニル基」;「アリアルカルボニル基」;「アルコキシカルボニル基」;「シリル基」;「アラルキル基」;「アルケニルオキシカルボニル基」;又は「アラルキルオキシカルボニル基」と同様な基を示すか或いはN, N-ジメチルアミノメチレン、ベンジリデン、4-メトキシベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、サリシリデン、5-クロロサリシリデン、ジフェニルメチレン、(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)フェニルメチレンのような「シッフ塩基を形成する置換されたメチレン基」であり、好適には、アルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基又はアルコキシカルボニル基であり、より好適には、アルコキシカルボニル基である。

[0360] 保護・脱保護が必要な工程は、既知の方法(例えば、"Protective Groups in Organic Synthesis" (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、1999年、A Wiley-Interscience Publication発行)等に記載の方法)に準じて行われる。

[0361] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤(液剤)等による経口投与、または注射剤(静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与)、点滴剤、坐剤(直腸投与)等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0362] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤;水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤;乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤;白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤;第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤;グリセリン、デンプン等の保湿剤;デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤;精製タルク、ステ

アリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。
また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

[0363] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0364] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0365] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、殺菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶液は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0366] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0367] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5乃至70重量%、好ましくは1乃至30重量%含む。

[0368] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として2000mg（好ましくは100mg）であり、下限として0.1mg（好ましくは1mg、さらに好ましくは10mg）を成人に対して、1日当り1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0369] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0370] 実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー)による観察下に行われた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck)社製のシリカゲル60F₂₅₄を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のシリカゲルSK-85 (230~400メッシュ)、もしくは富士シリシア化学社製のシリカゲルFL100Bを用いた。通常のカラムクロマトグラフィーの他に、モリテックス社の自動クロマトグラフィー装置 (Purifier α 2) とディスポーザブルカラム (Purifier pack)を適宜使用した。プレパラティブTLCによる精製にはメルク社製のシリカゲル60F₂₅₄、0.5mm厚、プレート20×20cmを用いた。尚、実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

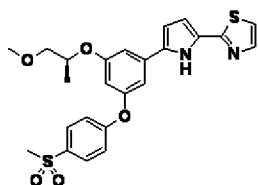
mg:ミリグラム、g:グラム、mL:ミリリットル、MHz:メガヘルツ、HATU:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスファート、WSCl₂·HCl:1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、HOBT·H₂O:1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物。

[0371] 以下の実施例において、核磁気共鳴 (以下、¹H NMR)スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値をδ値(ppm)にて記載した。分裂パターンは一重線をs、二重線をd、三重線をt、四重線をq、ブロードをbr、多重線をmで示した。

[0372] 質量分析 (以下、MS)は、FAB(Fast Atom Bombardment)法、EI(Electron Ionization)法、もしくはESI(Electron Spray Ionization)法で行った。

[0373] (実施例1)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール



[0374] (1a)3-ブロモ-5-メトキシフェノール

市販の1-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゼン(18.74g, 86.3mmol)を1-メチル-2-ピロリドン(100mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(6.74g, 96.2mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1規定塩酸(200mL)を加え、ジエチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~25%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(15.03g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.77 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.33 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

(1b) 1-ブロモ-3-メトキシ-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ベンゼン

実施例(1a)で合成した3-ブロモ-5-メトキシフェノール(13.10g, 64.5mmol)と市販の4-フルオロフェニルメチルスルホン(10.45g, 60.0mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、炭酸カリウム(25.00g, 181mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で36時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、セライト濾過により炭酸カリウムを除去した後、0.1規定塩酸(500mL)を加え、ジエチルエーテル(400mL)と酢酸エチル(100mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄することにより、淡茶色固体の目的化合物(18.30g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.07 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.56 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(1c) 3-ブロモ-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール

実施例(1b)で合成した1-ブロモ-3-メトキシ-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ベンゼン(18.29g, 51.2mmol)をジクロロメタン(400mL)に溶解して-78℃へ冷却し、窒素雰囲気下に滴下ロートを用いて三臭化ほう素(1.0Mジクロロメタン溶液, 100mL, 100mmol)を30分かけて加えた。-78℃で2時間撹拌した後、自然に昇温させ室温で一晩撹拌した。氷浴で冷却しながら飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液を加えて反応液を中和し、ジクロロメタン(500mL)とメタノール(50mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の目的化合物(16.89g, 収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400MHz): δ 3.19 (3H, s), 6.49 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.27 (1H, s).

(1d) 3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

実施例(1c)で合成した3-ブロモ-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール(10.10g, 29.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、ビス(ピナコラート)ジボロン(11.09g, 43.7mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(722mg, 0.884mmol)、酢酸カリウム(14.92g, 152mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し後に酢酸エチル(400mL)で反応液を希釈し、不溶物をセライト濾過により除去した。濾液に水(400mL)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(11.88g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (12H, s), 3.06 (3H, s), 5.16 (1H, s), 6.69 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 7.06-7.12(4H, m), 7.87(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$).

(1e) 2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

実施例(1d)で合成した3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(13.20g, 33.8mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)に溶解し、(R)-(-)-1-メトキシ-2-プロパノール(3.70mL, 37.8mmol)、トリフェニルホスフィン(9.78g, 37.3mmol)を加えて0°Cに冷却した。窒素雰囲気下にアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶

液, 16.2 mL, 37.2 mmol)を10分かけて滴下し、0℃で30分間攪拌した後、自然に昇温させ室温で一晩攪拌した。水(300 mL)と酢酸エチル(300 mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~40%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(11.94 g, 収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.33 (12H, s), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{ Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{ Hz}$), 4.58–4.62 (1H, m), 6.76 (1H, t, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.05–7.09 (3H, m), 7.24 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.87 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

(1f)t-ブチル 2-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

市販の1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(10.06 g, 47.7 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(150 mL)と水(25 mL)の混合溶媒に溶解し、2-ブロモチアゾール(4.40 mL, 48.8 mmol)、酢酸パラジウム(II)(535 mg, 2.38 mmol)、トリフェニルホスフィン(2.50 g, 9.53 mmol)、炭酸カリウム(19.50 g, 141 mmol)を加え、窒素雰囲気下90℃で16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(300 mL)と酢酸エチル(400 mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(6.71 g, 収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.42 (9H, s), 6.26 (1H, t, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=1.6, 3.5\text{ Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$), 7.41 (1H, dd, $J=1.6, 3.1\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=3.1\text{ Hz}$).

(1g)t-ブチル 2-ブロモ-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(1f)で合成したt-ブチル 2-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(6.70 g, 26.8 mmol)をテトラヒドロフラン(100 mL)

に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらN-ブロモスクシンイミド(4.79g, 26.9mmol)を5分割し10分おきに加えた後、さらに0°Cで2時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~16%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(7.55g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.47 (9H, s), 6.30 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

(1h)t-ブチル 2- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[4-(\text{メチルスルホニル})\text{フェノキシ}]\text{フェニル}\}-5-(1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル})-1\text{H-ピロール}-1\text{-カルボキシレート}$

実施例(1e)で合成した2- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[4-(\text{メチルスルホニル})\text{フェノキシ}]\text{フェニル}\}-4,4,5,5\text{-テトラメチル}-1,3,2\text{-ジオキサボロラン}$ (6.44g, 13.9mmol)と実施例(1g)で合成したt-ブチル 2- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-(1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル})-1\text{H-ピロール}-1\text{-カルボキシレート}\}$ (5.21g, 15.8mmol)を1,4-ジオキサン(200mL)と水(50mL)の混合溶媒に溶解し、 $[1,1'\text{-ビス}(\text{ジフェニルホスフィノ})\text{フェロセン}]\text{パラジウム(II)ジクロリド}$ ジクロロメタン錯体(564mg, 0.691mmol)、炭酸カリウム(9.67g, 70.0mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(200mL)を加え、酢酸エチル(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(7.12g, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.31 (9H, s), 1.32 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=5.9, 10.3\text{Hz}$), 4.53-4.57 (1H, m), 6.27 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.65 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.89 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.89

(2H, d, J=8.8Hz).

(1i) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

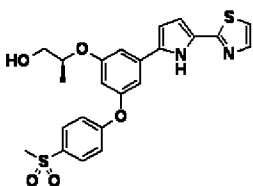
実施例(1h)で合成したt-ブチル 2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(7.16g, 12.2mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(30mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、さらに40°Cで30分撹拌した。減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(300mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(5.21g, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J= 3.9, 10.2Hz), 3.59 (1H, dd, J=5.9, 10.2Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 6.53-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, J=2.4, 3.5Hz), 6.85 (1H, t, J=2.0Hz), 7.02 (1H, t, J=2.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 7.17 (1H, d, J=3.5Hz), 7.67 (1H, d, J=3.5Hz), 7.91 (2H, d, J=8.6Hz), 9.60 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 485.12291 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0375] (実施例2)

(2S)-2-{3-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル)フェノキシ]プロパン-1-オール



[0376] 窒素雰囲気下、実施例(1i)で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(88.8mg, 0.183mmol)をジクロロメタン(5mL)

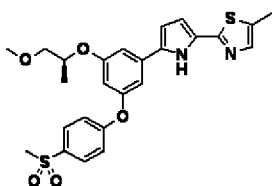
に溶解し、 -78°C にて三臭化ホウ素／ジクロロメタン溶液(1.0M, $220\mu\text{L}$, 0.22 mmol)を加えた後、室温に戻して30分間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=0%～50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(52.2mg, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.07 (3H, s), 3.76–3.79 (2H, m), 4.56 (1H, dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz), 6.52–6.55 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.91 (2H, dt, $J = 9.5, 2.3$ Hz), 9.73 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 471 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

[0377] (実施例3)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3-チアゾール



[0378] (3a) 2-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-2-イル]-1,3-チアゾール

文献既知{Eur. J. Org. Chem(ヨーロッパ ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー)2000巻、13号、2449–2458項(2000年)}の2-(1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(1.42g, 9.45mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し 0°C に冷却した。水素化ナトリウム(60%油性, 570mg, 14.3mmol)、トリイソプロピルシリルクロリド(4.0mL, 18.7mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。水(100mL)とジエチルエーテル(100mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用

いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(2.33g, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09 (18H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 1.74 (3H, m), 6.30 (1H, t, $J=3.1\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J=1.5, 3.1\text{Hz}$), 7.04 (1H, m), 7.13 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$).

(3b) 5-メチル-2-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール

実施例(3a)で合成した2-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール(317mg, 1.03mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し-78°Cに冷却した。n-ブチルリチウム(2.64Mヘキサン溶液, 0.51mL, 1.35mmol)を滴下し40分間攪拌した後、ヨードメタン(0.13mL, 2.09mmol)を加え、-78°Cから室温まで徐々に昇温させながら3時間攪拌した。水(10mL)を加え、ジエチルエーテル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(215mg, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.09 (18H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 1.73 (3H, m), 2.44 (3H, s), 6.28 (1H, m), 6.68 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.27 (1H, brs).

(3c) 5-メチル-2-(1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール

実施例(3b)で合成した5-メチル-2-[1-(トリイソプロピルシリル)-1H-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール(215mg, 0.67mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.87mL, 0.87mmol)を加え、窒素雰囲気下に室温で30分間攪拌した。水(10mL)を加え、ジエチルエーテル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~30%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(100mg, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.46 (3H, s), 6.25 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.87 (1H, m), 7.30 (1H, brs), 9.68 (1H, brs).

(3d) 2-(5-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3-チアゾール

実施例(3c)で合成した5-メチル-2-(1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール(100mg, 0.61mmol)をテトラヒドロフラン(7mL)に溶解し0°Cに冷却した。N-ブromosuccinimide(108g, 0.61mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で18時間攪拌した。水(10mL)を加え、ジエチルエーテル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をそのまま次の反応に使用した。

(3e) t-ブチル 2-ブromo-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(3d)で合成した2-(5-ブromo-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3-チアゾールの粗精製物をジクロロメタン(8mL)に溶解し、ジ-t-ブチルジカルボナート(165mg, 1.35mmol)、トリエチルアミン(0.18mL, 1.29mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(8.0mg, 0.065mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。水(10mL)を加え、ジクロロメタン(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(172mg, 収率2工程84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.48 (9H, s), 2.47 (3H, s), 6.28 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, m).

(3f) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3-チアゾール

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(220mg, 0.492mmol)と実施例(3e)で合成したt-ブチル 2-ブromo-5-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(598mg, 1.49mmol)を1,4-ジオキサン(10mL)に溶解し、[1

, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(20.0mg, 0.024mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(3M, 0.33mL, 0.990mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

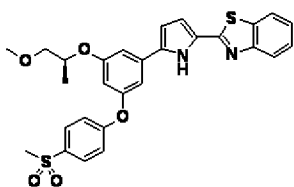
[0379] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~40%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(49.6mg, 収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.46 (3H, brs), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 6.50-6.54 (2H, m), 6.63 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.89 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 521.11551 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

[0380] (実施例4)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-ベンズチアゾール



[0381] (4a)t-ブチル 2-(1,3-ベンズチアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

市販の1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(417mg, 1.98mmol)を1,2-ジメトキシエタン(20mL)に溶解し、2-クロロ-1,3-ベンズチアゾール

(0.25mL, 2.02mmol)、酢酸パラジウム(II) (23.0mg, 0.102mmol)、トリフェニルホスフィン(105mg, 0.400mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 1.3mL, 0.433mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで22時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)と酢酸エチル(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(490mg, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.38 (9H, s), 6.30 (1H, t, $J=3.1\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=2.0, 3.1\text{Hz}$), 7.39 (1H, ddd, $J=1.2, 7.0, 8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.0, 3.1\text{Hz}$), 7.49 (1H, ddd, $J=1.2, 7.0, 8.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$), 8.05 (1H, dt, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$).

(4b) *t*-ブチル 2-ブロモ-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(4a)で合成した*t*-ブチル 2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(490mg, 1.63mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し0°Cに冷却した。N-ブロモスクシンイミド(290mg, 1.63mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で14時間撹拌した。水(20mL)を加え、ジエチルエーテル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~16%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(548mg, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.52 (9H, s), 6.34 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.37 (1H, dt, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, dt, $J=1.2, 8.0\text{Hz}$), 7.86 (1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$), 7.93 (1H, brd, $J=8.0\text{Hz}$).

(4c) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2

ージオキサボロラン(305mg, 0.682mmol)と実施例(4b)で合成したt-ブチル 2-ブロモ-5-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(260mg, 0.686mmol)を1,2-ジメトキシエタン(20mL)に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(28mg, 0.034mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 0.44mL, 1.32mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで17時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

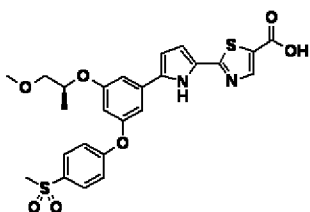
[0382] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~40%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(174mg, 収率48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.57 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.32 (1H, dt, $J=1.2, 7.4\text{Hz}$), 7.44 (1H, brt, $J=7.4\text{Hz}$), 7.83 (1H, brd, $J=7.4\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 10.10 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 535.13653 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0383] (実施例5)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸



[0384] (5a) エチル 2-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1*H*-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

市販の1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(850mg, 4.3mmol)を1, 2-ジメトキシエタン(30mL)に溶解し、市販のエチル 2-ブロモ-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(0.50mL, 3.35mmol)、酢酸パラジウム(II)(38.0mg, 0.169mmol)、トリフェニルホスフィン(176mg, 0.671mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 2.20mL, 6.60mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で14時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)と酢酸エチル(40mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~30%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(800mg, 収率74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.50 (9H, s), 4.38 (2H, q, J=7.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=3.1, 3.5Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.0, 3.5Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 3.1Hz), 8.39 (1H, s).

(5b) エチル 2-[5-ブロモ-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1*H*-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

実施例(5a)で合成したエチル 2-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1*H*-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(800mg, 2.48mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し0℃に冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながら*N*-ブロモスクシンイミド(442mg, 2.48mmol)を加えた後、室温で19時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/

ヘキサン＝0%～30%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(598mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.50 (9H, s), 4.38 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 8.31 (1H, s).

(5c) エチル 2- (5- {3- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5- [4- (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート

実施例(1e)で合成した2- {3- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5- [4- (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(666mg, 1.49mmol)と実施例(5b)で合成したエチル 2- [5-ブromo-1- (t-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(598mg, 1.49mmol)をトルエン(14mL)とエタノール(6mL)の混合溶媒に溶解し、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(61.0mg, 0.075mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2M, 1.50mL, 3.00mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で19時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。

[0385] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0℃に冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン＝30%～50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(505mg, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.59 (1H, m), 6.56 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

), 6.83 (1H, dd, J=2.7, 3.9Hz), 6.87 (1H, t, J=2.0Hz), 7.03 (1H, t, J=2.0Hz), 7.14 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.91 (2H, d, J=9.0Hz), 8.25 (1H, s), 9.64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 557.14052 (M+H)⁺.

(5d) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

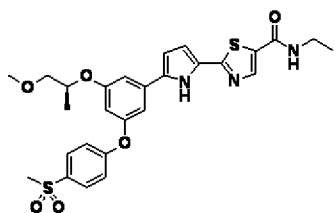
実施例(5c)で合成したエチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート(53.5mg, 0.096mmol)をエタノール(4mL)に溶解した。水酸化ナトリウム水溶液(5M, 2mL)を加え、70°Cで30分撹拌した。室温まで冷却した後、塩酸(2M, 5mL)、酢酸エチル(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の目的化合物(52.5mg, 収率~100%)を得た。

¹H-NMR (DMSO, 400MHz): δ 1.25 (3H, d, J=6.3Hz), 3.19 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.44-3.52 (2H, m), 4.78 (1H, m), 6.56 (1H, brt, J=2.0Hz), 6.73 (1H, brd, J=10.2Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.27 (1H, brt, J=2.0Hz), 7.41 (1H, brt, J=2.0Hz), 7.93 (2H, d, J=8.6Hz), 12.0 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 529.11053 (M+H)⁺.

[0386] (実施例6)

N-エチル-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド



[0387] 実施例(5d)で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,

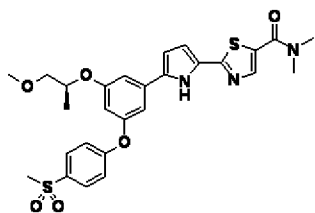
3-チアゾール-5-カルボン酸(62.8mg, 0.119mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、エチルアミン塩酸塩(23.3mg, 0.286mmol)、HATU(63.8mg, 0.168mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(80 μ L, 0.46mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で20時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(57.7mg, 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.27 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.47-3.53 (3H, m), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.56-4.60 (1H, m), 5.88 (1H, brs), 6.55-6.59 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=2.3, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=1.6\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.98 (1H, s), 9.56 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 556.15812 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0388] (実施例7)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N, N-ジメチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキサミド



[0389] 実施例(5d)で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(62.8mg, 0.119mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(27.0mg, 0.331mmol)、HATU(68.2mg, 0.179mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(80 μ L, 0.46mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で20時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え

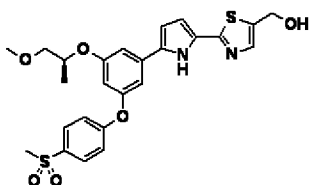
、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~90%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(59.8mg, 収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.32 (6H, brs), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.55-4.60 (1H, m), 6.55-6.58 (2H, m), 6.79 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 556.15717($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0390] (実施例8)

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-イル]メタノール



[0391] 水素化リチウムアルミニウム(22mg, 0.580mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に懸濁した。実施例(5c)で合成したエチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート(106mg, 0.190mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下0°Cで滴下した。0°Cで30分間攪拌した後、水(22 μL)、水酸化ナトリウム水溶液(5M, 88 μL)を順にゆっくり滴下した。セライトで濾過した後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(48mg, 収率49%)を得た。

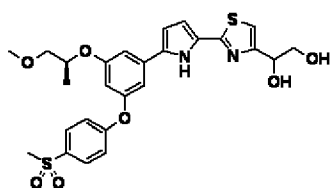
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.5\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.3, 10.5\text{Hz}$), 4.48 (1H, m), 4.82 (2H, b

rs), 6.51-6.54 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, brs), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.20(1H, brs).

MS (ESI) m/z : 515.12920($M+H$)⁺.

[0392] (実施例9)

1-[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール-4-イル]エタン-1,2-ジオール



[0393] (9a)エチル(2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)アセテート

市販のエチル(2-ホルムアミド-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)アセテート(5.09g, 22.3mmol)をエタノール(50mL)と1,4-ジオキサンの混合溶媒に溶解し、30%硫酸(12mL)を加え、60℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)と酢酸エチル(20mL)を加え分液した。減圧下溶媒を留去し、30%硫酸(40mL)、臭化カリウム(9.3g, 78.2mmol)を加えて0℃に冷却した。亜硝酸ナトリウム(20.0g, 290mmol)を水(40mL)に溶解し1時間かけて滴下、更に0℃にて1時間撹拌した。酢酸エチル(200mL)で分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(3.07g, 収率52%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.45 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 8.55 (1H, s).

(9b) 1-(2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)エタン-1,2-ジオール

実施例(9a)で合成したエチル(2-ブロモ-1,3-チアゾール-4-イル)(オキシ)アセテート(3.07g, 11.6mmol)をメタノール(100mL)に溶解し、0℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム(1.32g, 34.9mmol)を少しずつ加え、0℃にて1.5時間

撹拌した後、室温で更に2時間撹拌した。希塩酸(1M, 100mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~80%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(1.10g, 収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.87 (1H, dd, $J=5.9, 11.3\text{Hz}$), 3.97 (1H, dd, $J=3.5, 11.3\text{Hz}$), 4.89 (1H, dd, $J=3.5, 5.3\text{Hz}$) 7.27 (1H, s).

(9c) *t*-ブチル 2-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(9b)で合成した1-(2-ブロモ-1, 3-チアゾール-4-イル)エタン-1, 2-ジオール(1.10g, 4.91mmol)と市販の1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(1.55g, 7.35mmol)を1, 2-ジメトキシエタン(40mL)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(55.0mg, 0.245mmol)、トリフェニルホスフィン(260mg, 0.991mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 4.9mL, 14.7mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで14時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)と酢酸エチル(40mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(868mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.46 (9H, s), 3.95 (2H, m), 4.89 (1H, m), 6.25 (1H, t, $J=3.5\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 3.5\text{Hz}$), 7.31 (1H, brs), 7.40 (1H, dd, $J=2.0, 3.5\text{Hz}$).

(9d) *t*-ブチル 2-ブロモ-5-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(9c)で合成した*t*-ブチル 2-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボキシレート(868mg, 2.80mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し0°Cに冷却した。N-ブロモスクシンイミド(498mg, 2.80mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で14時間撹拌した。水(20mL)

を加え、ジエチルエーテル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~30%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(527mg, 収率48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.53 (9H, s), 3.92 (2H, m), 4.87 (1H, m), 6.31 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, brs).

(9e) 1-[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール-4-イル]エタン-1, 2-ジオール

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(600mg, 1.35mmol)と実施例(9d)で合成したt-ブチル 2-ブromo-5-[4-(1, 2-ジヒドロキシエチル)-1, 3-チアゾール-2-イル]-1H-ピロール-1-カルボキシレート(525mg, 1.35mmol)をトルエン(30mL)とエタノール(10mL)の混合溶媒に溶解し、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(55mg, 0.067mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 0.90mL, 2.70mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで16時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に水(20mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0394] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に攪拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分攪拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(331mg, 収率45%)を得た。

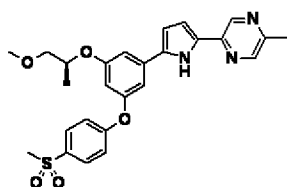
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.5

0 (1H, dd, J= 3.9, 10.2Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.3, 10.2Hz), 3.85-3.98 (2H, m), 4.58 (1H, m), 4.90 (1H, brs), 6.48-6.54 (2H, m), 6.67 (1H, brs), 6.89 (1H, brs), 7.07 (1H, brs), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 10.39 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 545.14151 (M+H)⁺.

[0395] (実施例10)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチルピラジン



[0396] (10a) t-ブチル 2-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

市販の2-ブロモ-5-メチルピラジン(260mg, 1.50mmol)と市販の1-(t-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(380mg, 1.80mmol)を1,2-ジメトキシエタン(20mL)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(17.0mg, 0.076mmol)、トリフェニルホスフィン(79.0mg, 0.301mmol)、炭酸カリウム水溶液(1.5M, 2.0mL, 3.00mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で19時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)と酢酸エチル(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~30%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(373mg, 収率96%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.41 (9H, s), 2.59 (3H, s), 6.28 (1H, m), 6.48 (1H, m), 7.41 (1H, m), 8.45 (1H, brs), 8.56 (1H, brs).

(10b) t-ブチル 2-ブロモ-5-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(10a)で合成したt-ブチル 2-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(373mg, 1.44mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(256mg, 1.44mmol)を加え、

窒素雰囲気下室温で14時間撹拌した。水(20mL)を加え、ジエチルエーテル(20 mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~30%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(425mg, 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.50 (9H, s), 2.57 (3H, s), 6.33 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, brs), 8.62 (1H, brd, $J=1.6\text{Hz}$).

(10c) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチルピラジン

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(250mg, 0.559mmol)と実施例(10b)で合成したt-ブチル 2-ブロモ-5-(5-メチルピラジン-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(200mg, 0.591mmol)をトルエン(20mL)とエタノール(8mL)の混合溶媒に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(23mg, 0.028mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 0.40mL, 1.20mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで7時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0397] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~60%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(124mg, 収率45%)を得た。

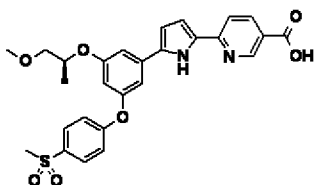
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.55 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, m)

, 6.55 (1H, t, J=2.0Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.8, 3.9Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.4, 3.9Hz), 6.88 (1H, t, J=2.0Hz), 7.04 (1H, t, J=2.0Hz), 7.14 (2H, d, J=9.0Hz), 7.91 (2H, d, J=9.0Hz), 8.28 (1H, brs), 8.76 (1H, d, J=1.6Hz), 9.62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 494.17511 (M+H)⁺.

[0398] (実施例11)

6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチン酸



[0399] (11a)メチル 6-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]ニコチネート

市販のメチル 6-ブロモニコチネート(650mg, 3.01mmol)と市販の1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(960mg, 4.34mmol)を1,2-ジメトキシエタン(30mL)に溶解し、酢酸パラジウム(II)(34.0mg, 0.151mmol)、トリフェニルホスフィン(158mg, 0.602mmol)、炭酸カリウム水溶液(2M, 4.5mL, 9.00mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で15時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)と酢酸エチル(30mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(835mg, 収率92%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.39 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.26 (1H, t, J=3.5Hz), 6.53 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.47 (1H, dd, J=0.8, 8.2Hz), 8.27 (1H, dd, J=2.4, 8.2Hz), 9.19 (1H, dd, J=0.8, 2.4Hz).

(11b)メチル 6-[5-ブromo-1-(*t*-ブチトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]ニコチネート

実施例(11a)で合成したメチル 6-[1-(*t*-ブチトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]ニコチネート(835mg, 2.76mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に

溶解し0°Cに冷却した。N-ブロモスクシンイミド(492mg, 2.76mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で19時間撹拌した。水(30mL)を加え、ジエチルエーテル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~30%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(712mg, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.54 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, brd, $J=8.6\text{Hz}$), 8.23 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 9.07 (1H, m).

(11c) エチル 6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチネート

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(398mg, 0.890mmol)と実施例(11b)で合成したメチル 6-[5-ブromo-1-(*t*-ブチトキシカルボニル)-1H-ピロール-2-イル]ニコチネート(403mg, 0.493mmol)をトルエン(20mL)とエタノール(8mL)の混合溶媒に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(40mg, 0.049mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 0.60mL, 1.80mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで20時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0400] 得られた残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(10mL)を滴下した。室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~60%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(173mg, 収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.61 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 3.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=2.0, 3.9\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=0.8, 8.6\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.21 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{Hz}$), 9.06 (1H, dd, $J=0.8, 2.0\text{Hz}$), 9.94 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 551.18403 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(11d) 6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチン酸

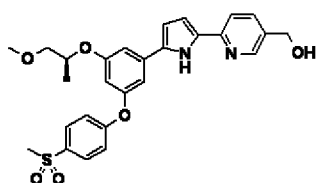
実施例(11c)で合成したエチル 6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチネート(42.0mg, 0.076mmol)をエタノール(4mL)に溶解した。水酸化ナトリウム水溶液(5M, 2mL)を加え、70°Cで2時間攪拌した。室温まで冷却した後、塩酸(2M, 5mL)、酢酸エチル(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の目的化合物(39.6mg, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400MHz): δ 1.26 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.20 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 4.83 (1H, m), 6.58 (1H, brs), 6.80 (1H, brs), 7.01 (1H, brs), 7.22 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, brs), 7.45 (1H, brs), 7.88 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.18 (1H, $J=8.6\text{Hz}$), 9.00 (1H, s), 11.92 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 523.15247 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0401] (実施例12)

[6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ピリジン-3-イル]メタノール



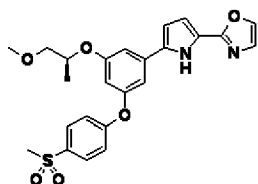
[0402] 水素化リチウムアルミニウム(12mg, 0.316mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に懸濁した。実施例(11c)で合成したエチル 6-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)ニコチネート(56.0mg, 0.102mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌した後、水(12 μ L)、水酸化ナトリウム水溶液(5M, 48 μ L)を順にゆっくり滴下した。セライトで濾過した後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(33mg, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.06 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, m), 4.69 (2H, brs), 6.52 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, m), 6.74 (1H, m), 6.90 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.55 (1H, brd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.69 (1H, brd, $J=8.2\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.41 (1H, brs), 10.00(1H, brs).

MS (ESI) m/z : 509.17476 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0403] (実施例13)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-オキサゾール



[0404] (13a) 1-ブロモ-3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]ベンゼン

実施例(1c)で合成した3-ブロモ-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノール(4.86g, 14.2mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、(R)-(-)-1-メトキシ-2-プロパノール(1.77mL, 18.1mmol)、トリフェニルホスフィン(4.10g, 15.6mmol)を加えて0℃に冷却した。窒素雰囲気下にアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 7.75mL, 17.1mmol)を10分かけて滴下し、0℃で30分間攪拌

した後、自然に昇温させ室温で一晩撹拌した。水(100mL)と酢酸エチル(100mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~40%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(5.06g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.05 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.54 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.49 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(13b) *t*-ブチル 2- $\{3-[(1\text{S})-2\text{-メトキシ-1-メチルエトキシ}]-5-[4-(\text{メチルスルホニル})\text{フェノキシ}]\text{フェニル}\}-1\text{H-ピロール-1-カルボキシレート}$

実施例(13a)で合成した1-ブロモ-3- $[(1\text{S})-2\text{-メトキシ-1-メチルエトキシ}]-5-[4-(\text{メチルスルホニル})\text{フェノキシ}]\text{ベンゼン}$ (2.38g, 5.73mmol)と1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロール-2-ボロン酸(1.45g, 6.87mmol)を1,2-ジメトキシエタン(50mL)と水(6mL)の混合溶媒に溶解し、酢酸パラジウム(II)(40mg, 0.178mmol)、トリフェニルホスフィン(180mg, 0.686mmol)、炭酸カリウム(2.38g, 17.2mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで18時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)と酢酸エチル(50mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~40%)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(2.71g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.44 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.53 (1H, m), 6.19-6.23 (2H, m), 6.61 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=1.6, 2.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=2.0, 3.2\text{Hz}$), 7.88 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(13c) *t*-ブチル 2-ブロモ-5- $\{3-[(1\text{S})-2\text{-メトキシ-1-メチルエトキシ}]-$

ー5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(13b)で合成したt-ブチル 2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート(2.70g, 5.38mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し0°Cに冷却した。窒素雰囲気下に攪拌しながらN-ブロモスクシンイミド(960mg, 5.38mmol)を加えた後、室温で4時間攪拌した。水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~40%)を用いて精製することにより、褐色油状の目的化合物(2.93g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.42 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.53 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.30 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

(13d) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-オキサゾール

実施例(13c)で合成したt-ブチル 2-ブロモ-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート(102.9mg, 0.177mmol)をトルエン(5mL)に溶解し、2-(トリ-n-ブチルスタニル)オキサゾール(133.7mg, 0.373mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20.5mg, 0.0177mmol)を加え、窒素雰囲気下18時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=35%~55%)を用いて精製することにより、t-ブチル 2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-5-(1,3-オキサザール-2-イル)-1H-ピロール-1-

カルボキシレートを得た。

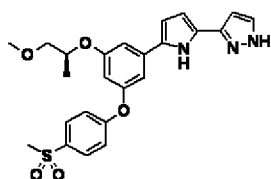
[0405] これをジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(2mL)を加えて室温で2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル(20mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、さらに飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=65%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(15.6mg, 収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ ppm 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.56–4.60 (1H, m), 6.55–6.57 (2H, m), 6.84–6.86 (2H, m), 7.02 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 469.14163($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0406] (実施例14)

3-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール



[0407] 実施例(13c)で合成したt-ブチル 2-ブロモ-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1-カルボキシレート(375mg, 0.446mmol)と市販の1H-ピラゾール-3-イルボロン酸(120mg, 1.00mmol)を1,2-ジメトキシエタン(20mL)と水(5mL)の混合溶媒に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(28mg, 0.034mmol)、炭酸カリウム水溶液(3M, 0.65mL, 1.95mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで7日間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=

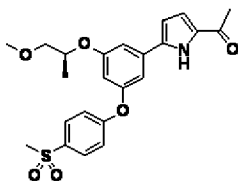
20%～80%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(106mg, 収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.57 (1H, m), 6.549–6.55 (4H, m), 6.83 (1H, brs), 7.00 (1H, brs), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.30 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 468.15954 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0408] (実施例15)

1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン



[0409] (15a) 1-(5-ブロモ-1H-ピロール-2-イル)エタノン

2-アセチルピロール(2.00g, 18.3mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)とメタノール(50mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下室温で攪拌しながらN-ブロモスクシンイミド(3.26g, 18.3mmol)を加えた。1時間攪拌後、減圧下溶媒を留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%～20%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(770mg, 収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 2.40 (3H, s), 6.24 (1H, dd, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J=2.9, 4.0\text{Hz}$), 9.37 (1H, brs).

(15b) t-ブチル 2-アセチル-5-ブロモ-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(15a)で合成した1-(5-ブロモ-1H-ピロール-2-イル)エタノン(770mg, 4.1mmol)をジクロロメタン(30mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.57mL, 4.1mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(500mg, 4.1mmol)を加えた。ジ-*t*-

ブチル ジカルボナート(930mg, 4.3mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解して加え、窒素雰囲気下室温で3時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(200mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製し、白色固体の目的物(538mg, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.64 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.24 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$).

(15c) 1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(146mg, 0.33mmol)と実施例(15b)で合成したt-ブチル 2-アセチル-5-ブロモ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(141mg, 0.49mmol)をトルエン(3mL)とエタノール(1.3mL)の混合溶媒に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(13mg, 0.016mmol)、2M炭酸カリウム水溶液(0.41mL, 0.83mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで1.5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(20mL)を加え、酢酸エチル(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0410] 得られた残渣をジクロロメタン(2mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL, 13.0mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(70mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(95mg, 収率66%)を得た。

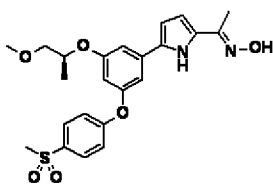
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.44 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.

41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=4.0, 10.2Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.2, 10.2Hz), 4.56-4.59 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.9, 3.5Hz), 6.62 (1H, t, J=2.0Hz), 6.86 (1H, t, J=1.6Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.5, 3.9Hz), 7.02 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8.9Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz), 9.64 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 444.14808 (M+H)⁺.

[0411] (実施例16)

(1E)-1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン オキシム



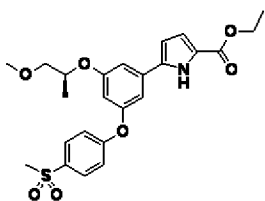
[0412] 実施例(15c)で合成した1-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)エタノン(117mg, 0.26mmol)をメタノール(6mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(37mg, 0.53mmol)と酢酸ナトリウム(26mg, 0.32mmol)を加え、窒素雰囲気下6時間加熱還流した。反応液をジクロロメタン(60mL)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製し、白色固体の目的物(50mg, 収率41%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.32 (3H, d, J=6.2Hz), 2.19 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=4.1, 10.2Hz), 3.58 (1H, dd, J=6.1, 10.2Hz), 4.52-4.57 (1H, m), 6.47 (2H, d, J=2.7Hz), 6.53 (1H, t, J=2.0Hz), 6.79 (1H, t, J=1.5Hz), 6.89 (1H, brs), 6.95 (1H, t, J=1.8Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8Hz), 9.03 (1H, brs)

MS (ESI) m/z: 459.15898 (M+H)⁺.

[0413] (実施例17)

エチル 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキシレート



[0414] (17a) エチル 5-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート

市販のエチル 1H-ピロール-2-カルボキシレート(5.10g, 30.7mmol)をテトラヒドロフラン(120mL)とメタノール(60mL)の混合溶媒に溶解し0℃に冷却した。N-ブロモスクシンイミド(6.52g, 30.7mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で18時間撹拌した。水(150mL)と酢酸エチル(200mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~30%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(3.20g, 収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.36 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.21 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 9.21 (1H, brs).

(17b) 1-*t*-ブチル 2-エチル 5-ブロモ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(17a)で合成したエチル 5-ブロモ-1H-ピロール-2-カルボキシレート(3.20g, 14.7mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、ジ-*t*-ブチル ジカルボナート(3.85g, 17.6mmol)、トリエチルアミン(4.10mL, 19.4mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(180mg, 1.47mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。水(100mL)を加え、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(4.37g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63 (9H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.23 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$).

(17c) 1-*t*-ブチル 2-エチル 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキ

シ]ー5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(1e)で合成した2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ー5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(8.73g, 18.9mmol)と実施例(17b)で合成した1-*t*-ブチル 2-エチル 5-ブロモ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(8.37g, 26.3mmol)をトルエン(180mL)とエタノール(77mL)の混合溶媒に溶解し、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(770mg, 0.94mmol)、炭酸カリウム水溶液(2M, 23.7mL, 47.2mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で1時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(200mL)を加え、酢酸エチル(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(9.44g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 3.05 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.57 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.32 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.53 (1H, m), 6.22 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.65 (1H, m), 6.73 (1H, m), 6.88 (1H, m), 6.89 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

(17d)エチル 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ー5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキシレート

実施例(17c)で合成した1-*t*-ブチル 2-エチル 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ー5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(9.44g, 16.5mmol)をジクロロメタン(90mL)に溶解し0℃に冷却した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(45mL)を滴下し、室温で1時撹拌した。減圧下溶媒を留去後に酢酸エチル(300mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた

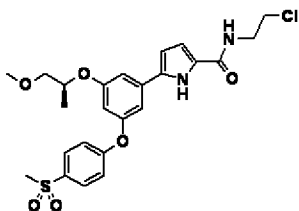
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(6.34g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.37 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.34 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=2.5, 4.0\text{Hz}$), 6.58 (1H, m), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, $J=2.5, 4.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.41 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 474.16048 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0415] (実施例18)

N-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド



[0416] (18a) 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(17d)で合成したエチル 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキシレート(4.36g, 9.2mmol)をエタノール(100mL)に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液(23mL, 92mmol)を加え、窒素雰囲気下1時間加熱還流した。反応液に2規定塩酸(45mL)を加え中和し、減圧下溶媒を留去した。1規定塩酸で酸性とし、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色固体の目的物(4.06g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J=4.2, 10.4\text{Hz}$), 3.66 (1H, dd, $J=6.3, 10.5\text{Hz}$), 4.70-4.75 (1H, m), 6.53 (1

H, dd, J=2.6, 3.9Hz), 6.59 (1H, t, J=2.0Hz), 6.91 (1H, t, J=1.6Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.3, 3.9Hz), 7.25 (1H, m), 7.14 (2H, d, J=8.9Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz), 10.13 (1H, brs).

(18b) N-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

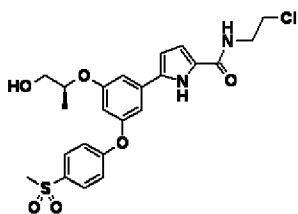
実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(150mg, 0.34mmol)、2-クロロエチルアミン塩酸塩(78mg, 0.68mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(41mg, 0.34mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、室温でWSCl₂·HCl(71mg, 0.37mmol)を加え、窒素雰囲気下2時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(150mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~60%)を用いて精製し、白色固体の目的物(105mg, 収率62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=4.0, 10.3Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.1, 10.4Hz), 3.70 (2H, t, J=5.4Hz), 3.77 (2H, t, J=5.4Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 6.26-6.29 (1H, brm), 6.50 (1H, dd, J=2.9, 3.9Hz), 6.58(1H, t, J=2.2Hz), 6.63 (1H, dd, J=2.5, 3.8Hz), 6.83(1H, t, J=1.7Hz), 6.99 (1H, t, J=2.0Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8Hz), 7.91 (2H, d, J=8.8Hz), 9.52 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 507.13566 (M+H)⁺。

[0417] (実施例19)

N-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド



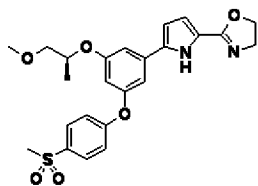
[0418] 実施例(18b)で合成したN-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(88mg, 0.17mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解して-78°Cへ冷却し、窒素雰囲気下、1.0mol/L三臭化ほう素ジクロロメタン溶液(0.19mL, 0.19mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、ジクロロメタン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製し、白色固体の目的物(55mg, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.1(1H, brm), 3.08 (3H, s), 3.70 (2H, t, $J=5.2\text{Hz}$), 3.76-3.80 (4H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 6.27-6.30 (1H, brm), 6.50 (1H, dd, $J=2.9, 3.8\text{Hz}$), 6.57(1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=2.3, 3.9\text{Hz}$), 6.85(1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 6.98(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.56 (1H, brs)

MS (FAB) m/z : 493 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0419] (実施例20)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサザール



[0420] 実施例(18b)で合成したN-(2-クロロエチル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(177mg, 0.349mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、0°Cに冷却した。水素化ナトリウム(40mg, 0.917mmol)を加え、室温まで昇温し19時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却後水(5mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

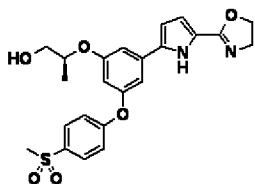
減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝50％～100％）を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物（118mg，収率72％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.98 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.40 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, brt, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 471.16050($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0421] （実施例21）

(2S)-2- $\{3-[5-(4,5\text{-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル})-1\text{H-ピロール-2-イル}]-5-[4-(\text{メチルスルホニル})\text{フェノキシ}]\text{フェノキシ}\}$ プロパン-1-オール



[0422] 実施例20で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(3.17g, 6.74mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解して -78°C へ冷却し、窒素雰囲気下、1.0mol/l三臭化ほう素ジクロロメタン溶液(7.07mL, 7.07mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、ジクロロメタン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル(100mL)、エタノール(50mL)で洗浄し、白色固体の目的物(1.96g, 収率64％)を得た。

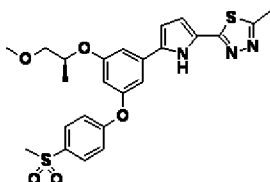
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.29 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.06 (3H, s), 3.79 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.00 (2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.42 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 4.58-4.63 (1H, m), 6.40 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 6.94

(1H, t, J=1.8Hz), 7.09 (2H, d, J=8.8Hz), 7.88 (2H, d, J=8.8Hz).

MS (ESI) m/z: 457.14357 (M+H)⁺.

[0423] (実施例22)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール



[0424] (22a) N'-アセチル-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(114.5mg, 0.257mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)に溶解し、アセトヒドラジド(39.4mg, 0.531mmol)、HATU(150.1mg, 0.395mol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(70 μ L, 0.40mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で20時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(73.0mg, 収率57%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.29 (3H, d, J=6.3Hz), 1.99 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J= 3.9, 10.2Hz), 3.57 (1H, dd, J=6.3, 10.2Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 6.46 (1H, dd, J=2.7, 3.9Hz), 6.53 (1H, s), 6.78 (1H, dd, J=2.4, 3.9Hz), 6.86 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.88 (2H, d, J=8.6Hz), 8.63(1H, brs), 9.08 (1H, brs), 10.20(1H, brs).

MS (ESI) m/z: 524.14725 (M+Na)⁺.

(22b) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルス

ルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール

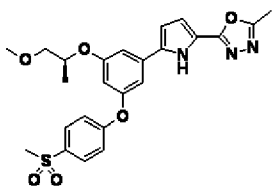
実施例(22a)で合成した、N'-アセチル-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド(58.1mg, 0.116mmol)をトルエン(4mL)に溶解し、2, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン 2, 4-ジスルフィド(63.5mg, 0.157mmol)、ピリジン(20 μ L, 0.25mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~80%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(50.6mg, 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.77 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.4, 10.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=6.4, 10.3$ Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 6.55 (1H, t, $J=3.4$ Hz), 6.58 (1H, t, $J=1.9$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J=2.4, 3.9$ Hz), 6.87 (1H, t, $J=1.7$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.74 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 500.12981($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0425] (実施例23)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール



[0426] 実施例(22a)で合成した、N'-アセチル-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド(86.5mg, 0.172mmol)をアセトニトリル(5mL)に溶解し、(

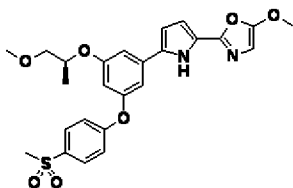
メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム ヒドロキシド (60.7mg, 0.258mmol)、トリエチルアミン (36 μ L, 0.26mmol)を加え、窒素雰囲気下80°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、反応液に水 (20mL)を加え、酢酸エチル (30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=50%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物 (49.1mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.58 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.55-4.61 (1H, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.02 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.65 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 484.15505($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0427] (実施例24)

5-メトキシ-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-オキサゾール



[0428] (24a)メチル N-[(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]グリシネート

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸 (275mg, 0.617mmol)をジクロロメタン (10mL)に溶解し、グリシン メチルエステル塩酸塩 (120mg, 0.956mmol)、WSCl $\cdot$ HCl (180mg, 0.939mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン (150mg, 1.23mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。1規定塩酸 (10mL)を加え、ジクロロメタン (15mL)で分液した。有機層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~60%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(270mg, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 4.56 (1H, m), 6.48 (1H, brt, $J=3.9\text{Hz}$), 6.54–6.58 (2H, m), 6.69 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 10.11 (1H, brs).

(24b) 5-メトキシ-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-オキサゾール

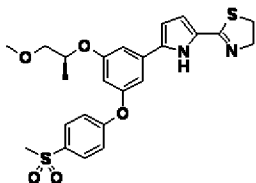
実施例(24a)で合成したメチル N-[(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]グリシネート(270mg, 0.523mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、トリフェニルホスフィン(410mg, 1.56mmol)、トリエチルアミン(0.22mL, 1.58mmol)、四塩化炭素(0.33mL, 3.42mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で15時間攪拌した。水(10mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~40%)を用いて精製することにより、橙色固体の目的物(162mg, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.55 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.51–6.55 (2H, m), 6.70 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.77(1H, brs).

MS (ESI) m/z : 499.15601($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0429] (実施例25)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール



[0430] (25a) 2-(トリチルチオ)エタンアミン

塩酸2-アミノエタンチオール(5.16g, 45.4mmol)をジクロロメタン(80mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(7.0mL, 90.8mmol)とトリフェニルメチルクロリド(13.29g, 47.7mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。1規定水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を加え、ジクロロメタン(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にメタノール(100mL)を加え、析出した副生成物を濾過により除いた。1規定塩酸(300mL)を加え酸性溶液とし、析出物をろ取した。ジクロロメタン(50mL)で副生成物を洗浄除去後、1規定水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性溶液として、ジクロロメタン(600mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色固体の目的物(8.77g, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.33 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 7.19-7.23 (3H, m), 7.26-7.30 (6H, m), 7.41-7.44 (6H, m).

(25b) 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-N-[2-(トリチルチオ)エチル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(940mg, 2.1mmol)に、実施例(25a)で合成した2-(トリチルチオ)エタンアミン(1.01g, 3.17mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(13mg, 0.1mmol)を加えジクロロメタン(50mL)に溶解した後、室温で $\text{WSCl}\cdot\text{HCl}$ (445mg, 2.3mmol)を加え、

窒素雰囲気下1時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(150mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~55%)を用いて精製し、白色固体の目的物(1.08g, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.50 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.27 (2H, dt, $J=5.9, 6.2\text{Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.0, 10.4\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=5.9, 10.4\text{Hz}$), 4.55-4.59 (1H, m), 5.99 (1H, brm), 6.48 (1H, dd, $J=2.8, 3.9\text{Hz}$), 6.53 (1H, dd, $J=2.5, 3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19-7.30 (9H, m), 7.42 (6H, dd, $J=1.6, 7.3\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.41 (1H, brs).

(25c) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール

トリフェニルホスフィンオキシド(2.41g, 8.7mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、0°Cでトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.73mL, 4.3mmol)をゆっくり滴下した。10分間撹拌した後に、実施例(25b)で合成した、5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-N-[2-(トリチルチオ)エチル]-1H-ピロール-2-カルボキサミドのジクロロメタン(15mL)溶液を加えた。反応液を室温で30分撹拌した後、減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製し、白色固体の目的物(636mg, 収率90%)を得た。

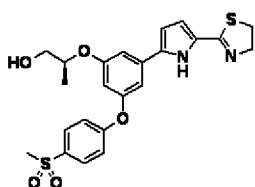
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.39 (2H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=5.9, 10.3\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.55-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19-7.30 (9H, m), 7.42 (6H, dd, $J=1.6, 7.3\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.41 (1H, brs).

=8.8Hz), 7.90 (2H, d, J=8.8Hz).

MS (ESI) m/z : 487.13595 ($M+H$)⁺.

[0431] (実施例26)

(2S)-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール



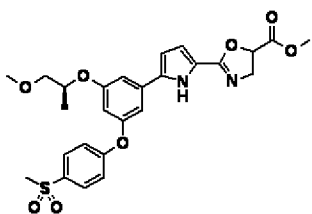
[0432] 実施例(25c)で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール(88mg, 0.18mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解して-78℃へ冷却し、窒素雰囲気下、1.0mol/L三臭化ほう素ジクロロメタン溶液(0.22mL, 0.22mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で1時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、ジクロロメタン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~100%)を用いて精製し、淡黄色固体の目的物(46mg, 収率54%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.29 (3H, d, J=6.4Hz), 3.27 (3H, s), 3.40 (2H, t, J=8.1Hz), 3.76-3.78 (2H, m), 4.33 (2H, t, J=8.2Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=2.4Hz), 6.49 (1H, d, J=3.7Hz), 6.65 (1H, d, J=3.7Hz), 6.82 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.11 (2H, d, J=8.7Hz), 7.90 (2H, d, J=8.7Hz).

MS (ESI) m/z : 473.12049 ($M+H$)⁺.

[0433] (実施例27)

メチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート



[0434] (27a) メチル 2-ヒドロキシ-3-{[(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ}プロパノエート

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(420mg, 0.943mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、DL-イソセリン メチルエステル塩酸塩(300mg, 1.93mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(270mg, 1.41mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(230mg, 1.88mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1.5時間撹拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(400mg, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.72-3.85 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.38 (1H, brt, $J=4.7\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 6.43 (1H, brs), 6.47 (1H, m), 6.56 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.85 (1H, brs).

(27b) メチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート

実施例(27a)で合成したメチル 2-ヒドロキシ-3-{[(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)カルボニル]アミノ}プロパノエート(686mg, 1.26mmol)を

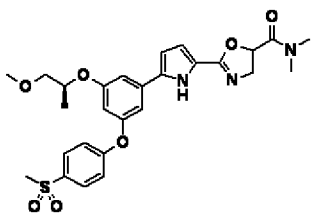
テトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(330mg, 1.89mmol)、トリエチルアミン(0.53mL, 3.80mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で19時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(586mg, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.10 (1H, dd, $J=7.0, 14.5\text{Hz}$), 4.30 (1H, dd, $J=10.6, 14.5\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 5.07 (1H, dd, $J=7.0, 10.6\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.66 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 529.16412($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0435] (実施例28)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド



[0436] (28a) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸

実施例(27b)で合成したメチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート(60.5mg, 0.

114mmol)をエタノール(4mL)に溶解した。水酸化ナトリウム水溶液(5M, 2mL)を加え、70°Cで2.5時間攪拌した。室温まで冷却した後、塩酸(2M, 5mL)、酢酸エチル(10mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、淡黄色固体の目的化合物(69.3mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.55-3.63 (2H, m), 4.28-4.44 (2H, m), 4.78 (1H, m), 5.49 (1H, brs), 6.60-6.68 (2H, m), 7.10 (1H, brs), 7.14 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.26 (1H, m), 7.39 (1H, brd, $J=8.3\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 13.10 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 515.14638 ($\text{M}+\text{H}^+$).

(28b) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-N,N-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキサミド

実施例(28a)で合成した2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボン酸(154mg, 0.299mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(75.0mg, 0.920mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(115mg, 0.600mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(110mg, 0.900mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で2日間攪拌した。水(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(107mg, 収率66%)を得た。

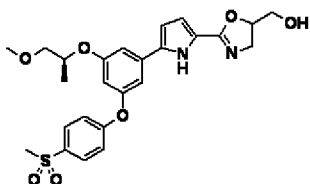
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.19 (1H, ddd, $J=1.2, 10.2, 14.1\text{Hz}$), 4.33 (1H, brdd, $J=7.8, 14.1\text{Hz}$), 4.57 (1H, m), 5.27 (1H, dd, $J=7.8, 10.2\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$).

z), 7.90 (2H, d, J=8.9Hz), 9.80 (1H, brs).

MS (ESI) m/z: 542.19865(M+H)⁺.

[0437] (実施例29)

[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール



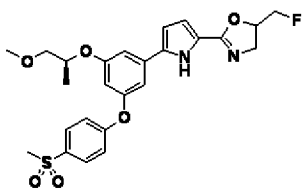
[0438] 水素化リチウムアルミニウム(17.0mg, 0.448mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に懸濁した。実施例(27b)で合成したメチル 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-カルボキシレート(77.0mg, 0.146mmol)をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、窒素雰囲気下0℃で滴下した。0℃で30分間攪拌した後、水(17 μL)、水酸化ナトリウム水溶液(5M, 68 μL)を順にゆっくり滴下した。セライトで濾過した後減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(54.1mg, 収率74%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.29-1.33 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.63-3.76 (2H, m), 3.83 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.76 (1H, m), 6.46 (1H, m), 6.54 (1H, brs), 6.72 (1H, m), 6.69 (1H, brs), 7.05 (1H, m), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.89 (2H, d, J=8.8Hz).

MS (ESI) m/z: 501.17097 (M+H)⁺.

[0439] (実施例30)

5-(フルオロメチル)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



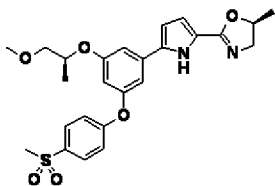
[0440] 実施例29で合成した[2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール(100mg, 0.20mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、0℃でビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(81 μ L, 0.44mmol)を加えた。室温で6時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=80%~100%)を用いて精製し、白色固体の目的物(61mg, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.1, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.3\text{Hz}$), 3.82 (1H, dd, $J=7.4, 14.5\text{Hz}$), 4.10 (1H, ddd, $J=1.4, 10.1, 14.6\text{Hz}$), 4.49 (1H, ddd, $J=5.5, 10.5, 37.9\text{Hz}$), 4.54-4.58 (1H, m), 4.62 (1H, ddd, $J=3.0, 10.6, 33.3\text{Hz}$), 4.85-4.96 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=1.9\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$)

MS (ESI) m/z : 503.16398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0441] (実施例31)

(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



[0442] (31a) N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール

－2－カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボン酸(204mg, 0.458mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、(R)－(－)－1－アミノ－2－プロパノール(72.0 μ mL, 0.914mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(130mg, 0.678mmol)及び4－ジメチルアミノピリジン(115mg, 0.941mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で18時間撹拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝60％～100％)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(191mg, 収率83％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.21 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.57 (1H, m), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.98 (1H, m), 4.56 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.50 (1H, brs), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.87 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.09 (1H, brs).

(31b) (5S)－2－(5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－イル)－5－メチルー4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール

実施例(31a)で合成したN－[(2R)－2－ヒドロキシプロピル]－5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボキサミド(191mg, 0.380mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(100mg, 0.574mmol)、トリエチルアミン(0.16mL, 1.15mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で18時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサ

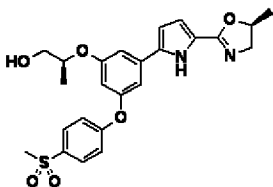
ン=30%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(136mg, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.42 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.52 (1H, dd, $J=7.4, 14.1\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.06 (1H, dd, $J=9.4, 14.1\text{Hz}$), 4.57 (1H, m), 4.82 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 485.17394($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0443] (実施例32)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール



[0444] 実施例(31b)で合成した(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(280mg, 0.58mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解して -78°C へ冷却し、窒素雰囲気下、1.0mol/l三臭化ほう素ジクロロメタン溶液(0.61mL, 0.61mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、ジクロロメタン(60mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製し、白色固体の目的物(222mg, 収率82%)を得た。

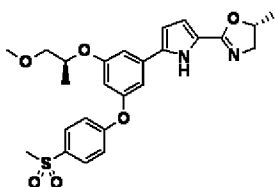
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.28 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.43 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J=7.3, 13.9\text{Hz}$), 3.79 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.09 (1H, dd, $J=9.2, 14.0\text{Hz}$), 4.60-4.64 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 6.36 (1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

=3.9Hz), 6.75 (1H, d, J=3.9Hz), 6.91 (1H, t, J=1.9Hz), 7.08 (2H, d, J=8.9Hz), 7.88 (2H, d, J=8.9Hz).

MS (ESI) m/z: 471.15892 (M+H)⁺.

[0445] (実施例33)

(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



[0446] (33a) N-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(305mg, 0.685mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、(S)-(+)-1-アミノ-2-プロパノール(110 μ mL, 1.40mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(200mg, 1.04mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(170mg, 1.39mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で16時間攪拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(285mg, 収率83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.24 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 3.07 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J= 3.9, 10.2Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.35 (1H, brt, J=5.5Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.7, 3.9Hz), 6.57 (1H, t, J=2.0Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.4, 3.9Hz), 6.84 (1H, t, J=2.0Hz), 7.00 (1H, t, J=2.0Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.6Hz), 9.66 (1H, brs).

(33b) (5R) - 2 - (5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - イル) - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール

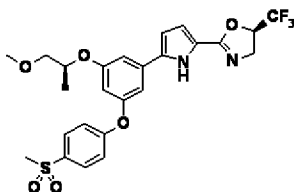
実施例(33a)で合成したN - [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド(285mg, 0. 567mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(130mg, 0. 746mmol)、トリエチルアミン(0. 24mL, 1. 72mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で21時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル / ヘキサン = 30% ~ 70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(155mg, 収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.41 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.06 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.51 (1H, dd, $J=8.2, 14.1\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=9.4, 14.1\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 4.80 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 485.17398($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0447] (実施例34)

(5R) - 2 - (5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール



[0448] (34a) 5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [4 - (メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル} - N - [(2S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロ

ピル]－1H－ピロール－2－カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボン酸(408mg, 0.94mmol)、(2S)－3－アミノ－1, 1, 1－トリフルオロ－2－プロパノール(177mg, 1.37mmol)及び4－ジメチルアミノピリジン(224mg, 1.87mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、室温でWSCI・HCl(193mg, 1.01mmol)を加え、窒素雰囲気下2時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(200mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=50%～70%)を用いて精製し、白色アモルファスの目的物(339mg, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.2, 10.2\text{Hz}$), 3.58–3.65 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, $J=2.7, 6.6, 14.9\text{Hz}$), 4.08–4.15 (1H, brm), 4.53–4.60 (1H, m), 4.74 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.37 (1H, t, $J=6.1\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=3.0, 4.0\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=2.7, 4.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 9.82 (1H, brs).

(34b) (5R)－2－(5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－イル)－5－(トリフルオロメチル)－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール

実施例(34a)で合成した5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[4－(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}－N－[(2S)－3, 3, 3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロピル]－1H－ピロール－2－カルボキサミド(339mg, 0.61mmol)を、テトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、0℃でトリエチルアミン(0.51mL, 3.66mmol)及びメタンスルホン酸無水物(296mg, 1.71mmol)を加え、120℃で30時間加熱した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル(60mL)で抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチ

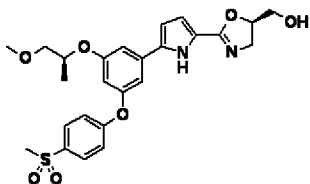
ル／ヘキサン＝30％～50％)を用いて精製し、白色固体の目的物(328mg, 収率84％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.08 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.4\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.1\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=6.5, 15.4\text{Hz}$), 4.22 (1H, dd, 10.0, 15.4Hz), 4.55-4.59 (1H, m), 4.88-4.92 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=2.4, 4.0\text{Hz}$), 6.58(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.82(1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=2.3, 3.9\text{Hz}$), 6.98(1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.25 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 539.14603 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0449] (実施例35)

[(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル]メタノール



[0450] (35a) N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(338mg, 0.759mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、(S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(105mg, 1.15mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(220mg, 1.15mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(185mg, 1.51mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝70％～100％)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(

265mg, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.553-3.64 (4H, m), 3.85 (1H, m), 4.57 (1H, m), 6.38 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.58 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.59 (1H, brs).

(35b) N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(35a)で合成したN-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(265mg, 0.514mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、トリイソプロピルシリルクロリド(0.12mL, 0.691mmol)、トリエチルアミン(0.21mL, 1.51mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(6.0mg, 0.049mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で24時間攪拌した。水(10mL)を加え、ジクロロメタン(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~50%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(177mg, 収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04-1.13 (21H, m), 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.21 (1H, d, $J=4.3\text{Hz}$), 3.38 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=6.3, 9.8\text{Hz}$), 3.73 (1H, m), 3.76 (1H, dd, $J=5.0, 9.8\text{Hz}$), 3.86 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.43 (1H, brt, $J=5.9\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=2.8, 3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 9.80 (1H, brs).

(35c) (5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(トリイ

ソプロピルシリル)オキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール

実施例(35b)で合成したN-{(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル}-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(177 mg, 0.262mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(70.0mg, 0.402mmol)及びトリエチルアミン(0.22mL, 1.58mmol)を加え、窒素雰囲気下70°Cで3日間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~60%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的物(180mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.02-1.10 (21H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.82-3.90 (3H, m), 4.00 (1H, dd, $J=9.8, 14.1\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 4.75 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.59 (1H, brs).

(35d) [(5R)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル]メタノール

実施例(35c)で合成した(5S)-2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール(180mg, 0.262mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1Mテトラヒドロフラン溶液, 0.53mL, 0.53mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目

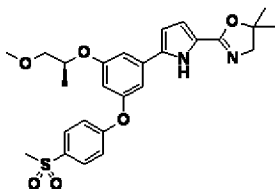
的化合物(103mg, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.27 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.67 (1H, dd, $J=5.1, 12.5\text{Hz}$), 3.74 (1H, dd, $J=7.4, 14.5\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=3.1, 12.5\text{Hz}$), 4.00 (1H, dd, $J=9.8, 14.5\text{Hz}$), 4.54 (1H, m), 4.78 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.59 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 501.16898($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0451] (実施例36)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



[0452] (36a) N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(300mg, 0.673mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、1-アミノ-2-メチル-2-プロパノール(150mg, 1.68mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(185mg, 0.965mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(165mg, 1.35mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で17時間攪拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(307mg, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.26 (6H, s), 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 4.46 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.86 (1H, brs).

(36b) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

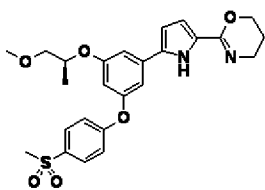
実施例(36a)で合成したN-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(307mg, 0.594mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(160mg, 0.918mmol)及びトリエチルアミン(0.25mL, 1.79mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4日間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(187mg, 収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.47 (6H, s), 3.07 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 3.69 (1H, s), 4.57 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 499.18990($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0453] (実施例37)

2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン



[0454] (37a) N-(3-ヒドロキシプロピル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(18a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(250mg, 0.561mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、3-アミノ-1-プロパノール(90.0 μ L, 1.18mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(165mg, 0.861mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(140mg, 1.15mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で16時間攪拌した。1規定塩酸(10mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(216mg, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.78 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.56-3.62 (3H, m), 3.71 (2H, m), 4.58 (1H, m), 6.32 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.56-6.60 (2H, m), 6.84 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.91 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.63 (1H, brs).

(37b) 2-(5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-1,3-オキサジン

実施例(37a)で合成したN-(3-ヒドロキシプロピル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(216mg, 0.430mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(115mg, 0.660mmol)及びトリエチルアミン(

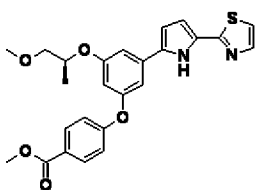
0.18mL, 1.29mol)を加え、窒素雰囲気下室温で4日間、更に80°Cで17時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~90%)を用いて精製することにより、淡褐色固体の目的物(150mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.98 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.48-3.54 (3H, m), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.32 (2H, brt, $J=5.5\text{Hz}$), 4.56 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.53 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.82 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 485.17572($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0455] (実施例38)

4- $\{3-[(1\text{S})-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[5-(1,3\text{-チアゾール}-2\text{-イル})-1\text{H-ピロール}-2\text{-イル}]フェノキシ}\}$ 安息香酸メチル



[0456] (38a) 1-ブロモ-3-メトキシ-5- $[(1\text{S})-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]$ ベンゼン

実施例(1a)で合成した3-ブロモ-5-メトキシフェノール(7.60g, 37.4mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、R-(−)1-メトキシ-2-プロパノール(4.40mL, 44.9mmol)及びトリフェニルホスフィン(13.8g, 52.6mmol)を加え、アゾジカルボン酸ジエチル(2.2mol/1トルエン溶液, 24mL, 52.8mmol)を0°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で1時間半攪拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルを100mL加え、析出物を濾過して除いた。母液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~20%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(9.22g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.46–4.52 (1H, m), 6.42 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.65 (1H, dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

MS (EI) m/z : 274 (M) $^+$.

(38b) 3-ブロモ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール

実施例(38a)で合成した1-ブロモ-3-メトキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ベンゼン(9.21g, 33.5mmol)を1-メチル-2-ピロリドン(100mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(2.75g, 37.3mmol)を加え、窒素雰囲気下130°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、2規定塩酸(500mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~25%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(8.30g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 4.45–4.51 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.36 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.59 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.68 (1H, t, $J = 2.0$ Hz).

MS (EI) m/z : 260 (M) $^+$.

(38c) 3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

実施例(38b)で合成した3-ブロモ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール(8.30g, 31.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、ビス(ピナコレート)ジボロン(10.50g, 41.3mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(810mg, 0.992mmol)及び酢酸カリウム(15.50g, 158mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(500mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~30%)を用いて精製することにより、茶

色油状の目的化合物(8.75g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.26 (3H, d, $J = 4.1$ Hz), 1.33 (12H, s), 3.41 (1H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 6.55 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(38d) t -ブチル 2- $\{3$ -ヒドロキシ-5- $[(1\text{S})$ -2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル $\}$ -5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(38c)で合成した3- $[(1\text{S})$ -2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(3.30g, 10.7mmol)と実施例(1g)で合成した t -ブチル 2-ブロモ-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(4.10g, 12.5mmol)を1, 4-ジオキサン(100mL)と水(25mL)の混合溶媒に溶解し、 $[1, 1'$ -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(400mg, 0.490mmol)及び炭酸カリウム(7.20g, 52.1mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(200mL)を加え、酢酸エチル(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=25%~40%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的化合物(3.72g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.24-1.29 (12H, m), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 4.4, 10.3$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 5.9, 10.3$ Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 5.74 (1H, brs), 6.19 (1H, brs), 6.39-6.44 (2H, brs), 6.55 (1H, brs), 6.60 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

(38e) t -ブチル 2- $\{3$ - $[4$ -(メトキシカルボニル)フェノキシ]-5- $[(1\text{S})$ -2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル $\}$ -5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-〔3-ヒドロキシ-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(117mg, 0.272mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、4-メトキシカルボニルフェニルホウ酸(100mg, 0.556mmol)、酢酸銅(II)(80mg, 0.440mmol)、トリエチルアミン(0.20mL, 1.435mmol)及びモレキュラーシーブス4A(100mg)を加え、窒素雰囲気下室温で三日間撹拌した。この反応液の析出物をセライト濾過した。この母液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~25%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(70mg, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (12H, m), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.48-4.58 (1H, m), 6.25 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.63 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 2.4, 1.2$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 2.4, 1.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

(38f) 4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル〕フェノキシ〕安息香酸メチル

実施例(38e)で合成したt-ブチル 2-〔3-〔4-(メトキシカルボニル)フェノキシ〕-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(70mg, 0.124mmol)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(2.0mL)を滴下し、室温で2時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し酢酸エチル(30mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色液体の目的化合物(65mg, 収率~100%)を得た。

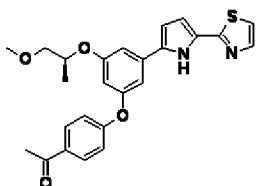
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=3.9, 10.2$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.60-4.70 (1H, m), 6.56-6

.59 (2H, m), 6.86 (1H, brs), 6.93 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J=9.0Hz), 7.15 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 8.02 (2H, d, J=9.0Hz).

MS (ESI) m/z: 465.19025 (M+H)⁺.

[0457] (実施例39)

1-(4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)エタノン



[0458] (39a) t-ブチル 2-{3-(4-アセチルフェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(92mg, 0.214mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、4-アセチルフェニルホウ酸(70mg, 0.427mmol)、酢酸銅(II)(60mg, 0.330mmol)、トリエチルアミン(0.15mL, 1.08mmol)及びモレキュラーシーブス4A(90mg)を加え、窒素雰囲気下室温で一日攪拌した。この反応液の析出物をセライト濾過した。この母液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~25%)を用いて精製することにより、黄色油状の目的化合物(73mg, 収率62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.32 (12H, m), 2.57 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.57 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.53-4.54 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.63 (1H, t, J = 2.3 Hz), 6.71 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 2.2, 1.4 Hz), 7.06 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.94 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz).

(39b) 1-(4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)エタノン

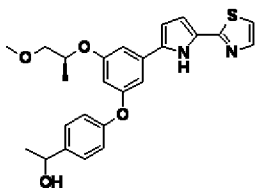
実施例(39a)で合成したt-ブチル 2-〔3-(4-アセチルフェノキシ)-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(73mg, 0.133mmol)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解した。窒素雰囲気下に撹拌しながらトリフルオロ酢酸(2.0mL)を滴下し、室温で2時間半撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~40%)を用いて精製することにより、淡黄色液体の目的化合物(56mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.61-4.68 (1H, m), 6.54-6.59 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.06-7.11 (3H, br m), 7.18-7.20 (1H, br m), 7.68-7.70 (1H, br m), 7.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 10.51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 449.15388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0459] (実施例40)

1-(4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル〕フェノキシ〕フェニル)エタノール



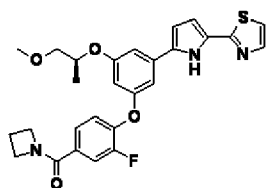
[0460] 実施例(39b)で合成した1-(4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル〕フェノキシ〕フェニル)エタノール(30mg, 0.067mmol)をテトラヒドロフラン(3.0mL)とメタノール(1.0mL)の混合溶媒に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(10mg, 0.264mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で三時間撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~60%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(27.5mg, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.53 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 9.4, 5.1$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.52-4.59 (1H, m), 4.92 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 6.47-6.52 (2H, m), 6.72 (1H, t, $J = 2.7$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.04 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 451.16915 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0461] (実施例41)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール



[0462] (41a) 1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)アゼチジン

市販の3,4-ジフルオロ安息香酸(3.00g, 19.0mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミド(0.10mL)を加え、オギザリルクロリド(1.98mL, 22.8mmol)を滴下し、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をジクロロメタン(100mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(2.27g, 24.2mmol)、トリエチルアミン(6.60mL, 47.4mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間半撹拌した。0.5規定塩酸(100mL)を加え、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~50%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(600mg, 収率16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.37 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 4.32 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 7.20 (1H, m), 7.40 (1H, m), 7.50 (1H, m).

(41b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2

－イル－1, 3－チアゾール

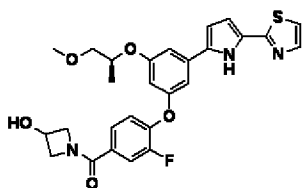
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-〔3-ヒドロキシ-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(70mg, 0.163mmol)と実施例(41a)で合成した1-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)アゼチジン(68mg, 0.345mmol)をジメチルスルホキシド(3.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 25mg, 0.63mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で5時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、2規定塩酸(30mL)を加え、ジエチルエーテル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(54mg, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.38 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.3, 10.2\text{Hz}$), 4.20-4.26 (2H, brs), 4.33-4.40 (2H, brs), 4.57 (1H, m), 6.49-6.52 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=1.6, 2.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, ddd, $J=1.2, 2.4, 8.6\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=2.0, 11.0\text{Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=3.2\text{Hz}$), 9.62 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 508.17094 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0463] (実施例42)

1-(3-フルオロ-4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル〕フェノキシ〕ベンゾイル)アゼチジン-3-オール



[0464] (42a) 1-(3, 4-ジフルオロベンゾイル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン

市販の3, 4-ジフルオロ安息香酸(1.00g, 6.33mmol)をメタノール(10mL)に

溶解し、3-ヒドロキシアゼチジン塩酸塩(830mg, 7.58mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(2.10g, 7.59mmol)及びN-メチルモルホリン(0.85mL, 2.83mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で2時間半撹拌した。不溶物をセライト濾過により除去し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~70%)を用いて精製した。

[0465] 得られた化合物をジクロロメタン(20mL)に溶解し、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.00mL, 11.1mmol)及びピリジニウム p-トルエンスルホネート(250mg, 0.99mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。反応液にトリエチルアミン(0.5mL)を加え、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=35%~50%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(2.24g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.48-1.65 (4H, br m), 1.68-1.89 (2H, br m), 3.46-3.55 (2H, br m), 3.83-3.88 (2H, br m), 4.02-4.47 (2H, br m), 4.55-4.66 (2H, br m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.47-7.52 (1H, m).

(42b) 2-(5-{3-(2-フルオロ-4-{[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(150mg, 0.348mmol)と実施例(42a)で合成した1-(3,4-ジフルオロベンゾイル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン(220mg, 0.740mmol)をジメチルスルホキシド(5.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 70mg, 1.75mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで1時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。その後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=65%~85%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(158mg,

収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.48–1.90 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.46–3.55 (2H, m), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.80–3.89 (2H, m), 4.40–4.64 (4H, m), 6.51–6.52 (2H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz), 6.82 (1H, br s), 6.94 (1H, br s), 7.06 (1H, t, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.34–7.44 (1H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 10.0, 5.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.52 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 608.22267 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(42c) 1-(3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンゾイル)アゼチジン-3-オール

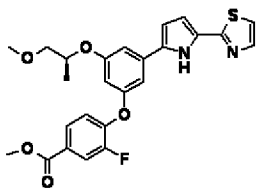
実施例(42b)で合成した2-(5-{3-(2-フルオロ-4-{[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル]カルボニル}フェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール(110mg, 0.181mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、10-カンファースルホン酸(20mg, 0.086mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液にトリエチルアミン(0.1mL)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=90%~100%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(62mg, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.28 (1H, br s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.08 (1H, br s), 4.23 (1H, br s), 4.45–4.58 (2H, m), 4.52–4.60 (1H, m), 4.71–4.80 (2H, m), 6.50–6.53 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.95–6.97 (1H, m), 7.06 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.37–7.40 (1H, m), 7.50–7.53 (1H, m), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.61 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 524.16841 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0466] (実施例43)

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸メチル



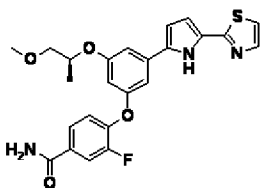
[0467] 実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(485mg, 1.127mmol)と市販の3,4-ジフルオロ安息香酸メチル(540mg, 3.137mmol)をジメチルスルホキシド(10mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 180mg, 4.50mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で2時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(50mL)を加え、ジエチルエーテル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=10%~30%)を用いて精製し、白色固体の目的化合物(97mg, 収率18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.51-4.59 (1H, m), 6.49-6.52 (2H, m), 6.71 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.82-6.85 (1H, br m), 6.98 (1H, br s), 7.05 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 11.1, 2.2$ Hz), 9.78-9.87 (1H, m).

MS (ESI) m/z : 483.13782 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0468] (実施例44)

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンズアミド



[0469] (44a) 3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸

実施例43で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸メチル(611mg, 1.42mmol)をメタノール(18mL)に溶解させ、水(3mL)及び水酸化リチウム一水和物(298mg, 7.10mmol)を加え、窒素雰囲気下60℃で4時間撹拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(519mg, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.38 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.60-4.67 (1H, m), 6.63 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.99 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.16-7.14 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.55 (1H, dt, $J = 8.6, 1.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz), 11.85 (1H, s).

(44b) 3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンズアミド

実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸(40.0mg, 0.163mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、28%アンモニア水溶液(0.50mL)、WSCl $\cdot$ HCl(19.6mg, 0.102mmol)及びHOBt $\cdot$ H $_2$ O(13.1mg, 0.086mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で7時間撹拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(11.3mg, 収率28%)を得た。

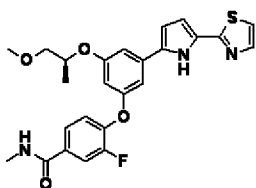
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 6.51-6.54 (2

H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.4, 2.4$ Hz), 6.84 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.09 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.67–7.73 (2H, m), 9.60 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 468.13800 ($M+H$)⁺.

[0470] (実施例45)

3-フルオロ-4- $\{3-[(1S)-2$ -メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N-メチルベンズアミド



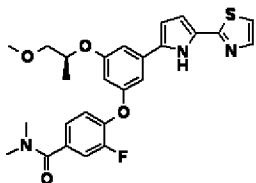
[0471] 実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4- $\{3-[(1S)-2$ -メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸(40.0mg, 0.163mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、メチルアミン塩酸塩(17.3mg, 0.256mmol)、HATU(64.5mg, 0.170mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(89 μ L, 0.51mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~55%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(41mg, 収率~100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.03 (3H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 4.52–4.60 (1H, m), 6.49–6.53 (2H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.79 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 9.48 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 482.15436 ($M+H$)⁺.

[0472] (実施例46)

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N,N-ジメチルベンズアミド



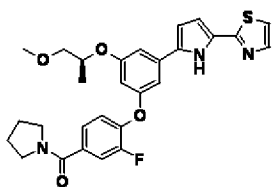
[0473] 実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸(40.0mg, 0.163mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(20.1mg, 0.246mmol)、HATU(64.5mg, 0.170mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(89 μ L, 0.51mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~75%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(45mg, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.02-3.14 (6H, br m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.52-4.61 (1H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J = 10.8, 1.8$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.65 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 496.17025 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0474] (実施例47)

2-(5-{3-[2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール



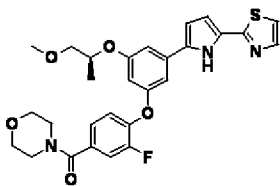
[0475] 実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸(40.0mg, 0.085mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、ピロリジン(21 μ L, 0.26mmol)、HATU(64.9mg, 0.171mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(89 μ L, 0.51mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で20時間撹拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(32mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.84-1.98 (4H, m), 3.38 (3H, s), 3.41-3.49 (3H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.48-4.56 (1H, m), 6.46-6.49 (2H, m), 6.68 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.78 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 9.51 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 522.18695 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0476] (実施例48)

4-(3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンゾイル)モルホリン



[0477] 実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェ

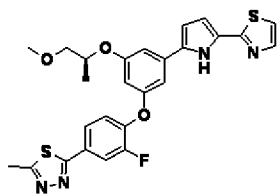
ノキシ}安息香酸(49.0mg, 0.105mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、モルホリン(22 μ L, 0.26mmol)、HATU(64.5mg, 0.170mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(89 μ L, 0.51mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~75%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(39mg, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.72 (8H, br s), 4.52-4.61 (1H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.82 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.16-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.45 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 538.18048 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0478] (実施例49)

2-(3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール



[0479] (49a) N $^{\text{e}}$ -アセチル-3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンゾヒドラジド

実施例(44a)で合成した3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}安息香酸(84mg, 0.179mmol)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解し、アセトヒドラジド(40mg, 0.540mmol)、HATU(200mg, 0.526mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15mL, 0.861mmol)を加え、窒素雰囲気下室温

で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(110mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.44 (3/2H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.49 (3/2H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.05 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 10.8, 4.1$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz), 4.58-4.69 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.73 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 (1H, br s), 7.29 (1H, br s), 7.34 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 7.45 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (1H, br s), 11.51 (1H, br s), 11.79 (1H, br s), 12.56 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 547.14358 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

(49b) 2-(3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール

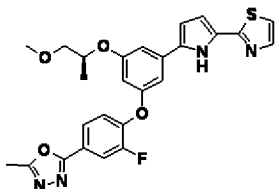
実施例(49a)で合成したN'-アセチル-3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンゾヒドラジド(40mg, 0.076mmol)をトルエン(4.0mL)とアセトニトリル(2.0mL)の混合溶媒に溶解し、2, 4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1, 3-ジチア-2, 4-ジホスフェタン 2, 4-ジスルフィド(45mg, 0.111mmol)、ピリジン(0.03mL, 0.372mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(28mg, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 6.54-6.54 (2H, m), 6.77 (1H, s), 6.87 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.14-7.17 (2H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.84 (1H, dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 10.01 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 523.12785 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0480] (実施例50)

2-(3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}フェニル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール



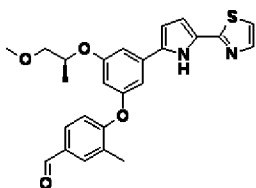
[0481] 実施例(49a)で合成したN'-アセチル-3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ベンゾヒドラジド(45mg, 0.086mmol)をアセトニトリル(3.0mL)に溶解し、(メトキシカルボニルスルファモイル)トリエチルアンモニウム ヒドロキシド(50mg, 0.210mmol)、トリエチルアミン(0.05mL, 0.359mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で一日攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=80%~100%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(26mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.63 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 6.50-6.55 (2H, m), 6.72 (1H, dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 10.8, 1.4$ Hz), 9.94 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 507.14909 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0482] (実施例51)

4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチルベンズアルデヒド



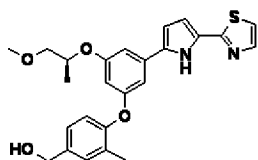
[0483] 実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-〔3-ヒドロキシ-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロール-1-カルボキシレート(150mg, 0.348mmol)と市販の4-フルオロ-3-メチルベンズアルデヒド(0.14mL, 1.148mmol)をジメチルスルホキシド(5.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 40mg, 1.00mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で4時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=25%~30%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(84mg, 収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 4.55-4.64 (1H, m), 6.50 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 3.7, 2.9$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 2.5$ Hz), 6.83 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.90 (1H, br s), 9.92 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 449.15343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0484] (実施例52)

(4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロール-2-イル〕フェノキシ〕-3-メチルフェニル)メタノール



[0485] 実施例51で合成した4-〔3-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕-5-〔5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロール-2-イル〕フェノキシ〕-3-メチルベンズアルデヒド(32mg, 0.071mmol)をメタノール(3.0mL)に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム(5mg, 0.132mmol)を加え、窒素雰囲気下0℃で4時間撹拌した。反応液を室温にし、飽和塩化アンモニウム水溶液(10mL)を加え、酢酸エチル(10

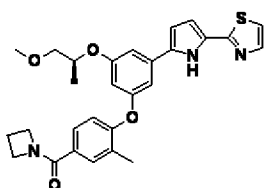
mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(26mg, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.26 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 4.67 (2H, br s), 6.40 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J = 3.5, 1.6$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 9.72 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 451.16757 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(実施例53)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-メチルフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール



[0486] (53a) 4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチル安息香酸

実施例51で合成した4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチルベンズアルデヒド(50mg, 0.11mmol)をt-ブタノール(5.0mL)と水(2.0mL)の混合溶媒に溶解し、2-メチル-2-ブテン(0.15mL, 1.42mmol)、リン酸二水素ナトリウム二水和物(80mg, 0.51mmol)を加え、亜塩素酸ナトリウム(25mg, 0.28mmol)を0°Cでゆっくり加え、窒素雰囲気下0°Cで二時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を0°Cで加え、室温で10分攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液(15mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、黄色固体の目的化合物(58mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.33 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.62-4.71 (1H, m), 6.54-6.57 (2H, m), 6.85-6.87 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.87 (1H, s).

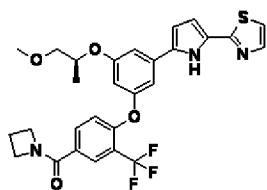
(53b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-メチルフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール

実施例(53a)で合成した4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチル安息香酸(58mg, 0.125mmol)とアゼチジン塩酸塩(29mg, 0.310mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶解し、HATU(95mg, 0.250mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15mL, 0.861mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=75%~90%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(58mg, 収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.31-2.39 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.22-4.25 (2H, br m), 4.33-4.36 (2H, br m), 4.52-4.60 (1H, m), 6.43 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 3.7, 2.9$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.90 (1H, s), 6.92-6.93 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.73 (1H, br s).
MS (ESI) m/z : 504.19979 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0487] (実施例54)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール



[0488] (54a) 1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アゼチジン

市販の4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(230mg, 1.10mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(120mg, 1.28mmol)、HATU(550mg, 1.45mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50mL, 2.87mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間攪拌した。0.5規定塩酸(100mL)を加え、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(211mg, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.35-2.43 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.33 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 6.6, 2.0$ Hz).

(54b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロロール-2-イル)-1,3-チアゾール

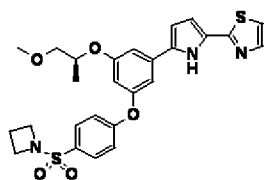
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロロール-1-カルボキシレート(119mg, 0.276mmol)と実施例(54a)で合成した1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アゼチジン(145mg, 0.587mmol)をジメチルスルホキシド(8.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 39mg, 0.97mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=45%~60%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(105mg, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34–2.42 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.56–4.60 (1H, m), 6.54–6.55 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.73 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 558.16727 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0489] (実施例55)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール



[0490] (55a) 1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アゼチジン

市販の4-フルオロフェニルスルホニルクロリド(225mg, 1.15mmol)を水(8mL)に懸濁させ、アゼチジン塩酸塩(90.0mg, 0.96mmol)、炭酸カリウム(293mg, 2.12mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水(15mL)を加え、ジエチルエーテル(15mL)で二回抽出し、飽和食塩水(15mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、真空乾燥させることにより、白色固体の目的化合物(170mg, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.10–2.17 (2H, m), 3.82 (4H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.28–7.30 (2H, m), 7.88–7.92 (2H, m).

(55b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1,3-チアゾール

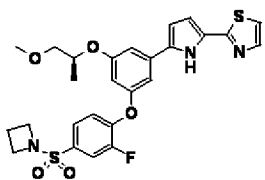
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロー

ルー1-カルボキシレート(60.0mg, 0.139mmol)と実施例(55a)で合成した1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]アゼチジン(60.0mg, 0.279mmol)をN-メチルピロリドン(5.0mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(60%, 24mg, 0.60mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで6時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~35%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(42mg, 収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.12-2.18 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz), 3.83 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 6.57 (1H, t, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 3.7$ Hz), 6.92 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.76 (1H, br s).
MS (ESI) m/z : 526.14773($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0491] (実施例56)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロロール-2-イル)-1,3-チアゾール



[0492] (56a) 1-[(3,4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アゼチジン

市販の3,4-ジフルオロフェニルスルホニルクロリド(117 μL , 0.87mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(68mg, 0.73mmol)、トリエチルアミン(203 μL , 1.45mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水(15mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で二回抽出し、飽和食塩水(15mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~50%)を用いて精製することによ

り、無色油状の目的化合物(132mg, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.10-2.18 (2H, m), 3.82 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.35-7.41 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.72-7.68 (1H, m).

(56b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-1, 3-チアゾール

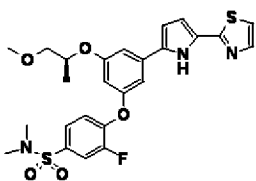
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(65.0mg, 0.151mmol)と実施例(56a)で合成した1-[(3, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル]アゼチジン(42.3mg, 0.181mmol)をN-メチルピロリドン(5.0mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(55%, 20mg, 0.45mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=0%~35%)を用いて2回精製することにより、白色固体の目的化合物(35.6mg, 収率43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.11-2.20 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.84 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.55-4.63 (1H, m), 6.53-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.14 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.67-7.71 (2H, m), 9.79 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 544.13720(M+H) $^+$.

[0493] (実施例57)

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド



[0494] (57a) 3, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

市販の3, 4-ジフルオロフェニルスルホニルクロリド(117 μ L, 0.87mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、ジメチルアミン塩酸塩(59mg, 0.73mmol)、トリエチルアミン(203 μ L, 1.45mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(15mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で二回抽出し、飽和食塩水(15mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、真空乾燥することにより無色油状の目的化合物(41.0mg, 収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.74 (6H, s), 7.32-7.38 (1H, m), 7.59-7.55 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m).

(57b) 3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(65.0mg, 0.151mmol)と実施例(57a)で合成した3, 4-ジフルオロ-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド(40.1mg, 0.181mmol)をN-メチルピロリドン(5.0mL)に溶解させ、水素化ナトリウム(55%, 20mg, 0.45mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=0%~35%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(31.0mg, 収率39%)を得た。

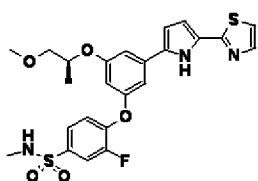
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.55-4.62 (1H, m),

6.53–6.55 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.87 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.52–7.49 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J = 9.8, 2.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 9.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 532.13886($M+H$)⁺.

[0495] (実施例58)

3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N-メチルベンゼンスルホンアミド



[0496] (58a) 3, 4-ジフルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

市販の3, 4-ジフルオロフェニルスルホニルクロリド(117 μ L, 0.87mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、メチルアミン塩酸塩(49mg, 0.73mmol)、トリエチルアミン(203 μ L, 1.45mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水(15mL)を加え、ジクロロメタン(15mL)で二回抽出し、飽和食塩水(15mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去後、真空乾燥することにより無色油状の目的化合物(44.7mg, 収率30%)を得た。

¹H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ 2.70 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.43 (1H, br s), 7.36–7.30 (1H, m), 7.64–7.68 (1H, m), 7.69–7.74 (1H, m).

(58b) 3-フルオロ-4-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-N-メチルベンゼンスルホンアミド

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(60.0mg, 0.139mmol)と実施例(58a)で合成した3, 4-ジフルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド(47.4mg, 0.229mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5.0mL)に溶解させ、炭酸カリウム(77.0mg, 0.557m

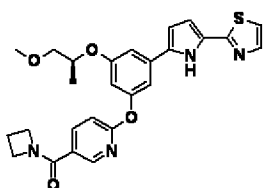
mol)を加え、窒素雰囲気下100℃で19時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~25%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(21.1mg, 収率30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (4H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.69 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 5.22 (1H, s), 6.55 (2H, dt, $J = 8.3, 2.7$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.89 (1H, s), 7.01 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 7.12 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 9.96 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 518.12006($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0497] (実施例59)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン



[0498] (59a) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-クロロピリジン

市販の6-クロロニコチン酸(160mg, 1.01mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(130mg, 1.39mmol)、HATU(420mg, 1.10mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50mL, 2.87mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~50%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(210mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.40 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=0.8, 8.6$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J=2.4, 8.2$ Hz), 8.62 (1H, dd, $J=0.8, 2.4$ Hz).

(59b) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン

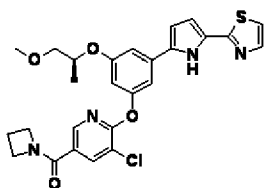
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(84mg, 0.195mmol)と実施例(59a)で合成した5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-クロロピリジン(110mg, 0.559mmol)をジメチルスルホキシド(3.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 30mg, 0.75mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、2規定塩酸(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=75%~90%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(56mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.38 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=6.6\text{Hz}$), 4.57 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.7, 3.9\text{Hz}$), 6.64 (1H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 6.73 (1H, dd, $J=2.4, 3.9\text{Hz}$), 6.97 (2H, m), 7.07 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 8.07 (1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.85 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 491.17450 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0499] (実施例60)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン



[0500] (60a) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2,3-ジクロロピリジン

市販の5, 6-ジクロロニコチン酸(200mg, 1.04mmol)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(125mg, 1.34mmol)、HATU(440mg, 1.16mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.45mL, 2.58mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で5時間攪拌した。0.5規定塩酸(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(162mg, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.38-2.46 (2H, m), 4.25 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

(60b) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(70mg, 0.163mmol)と実施例(60a)で合成した5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2, 3-ジクロロピリジン(75mg, 0.325mmol)をジメチルスルホキシド(5.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 30mg, 0.75mmol)を加え、窒素雰囲気下100°Cで3時間半攪拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=85%~100%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(58mg, 収率68%)を得た。

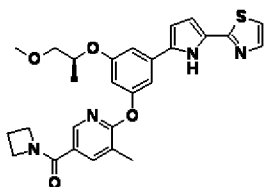
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz), 4.21-4.27 (2H, m), 4.34-4.37 (2H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 3.$

3, 0.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 3.3, 0.6 Hz), 8.16 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.8, 1.0 Hz), 9.57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 525.13929 (M+H)⁺.

[0501] (実施例61)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチルピリジン



[0502] (61a) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-クロロ-3-メチルピリジン

市販の6-クロロ-5-メチルニコチン酸(200mg, 1.29mmol)をジクロロメタン(7.0mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(160mg, 1.71mmol)、HATU(1000mg, 2.63mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.69mL, 3.96mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。0.5規定塩酸(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~75%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(160mg, 収率64%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.32 (3H, s), 2.36-2.42 (2H, m), 4.24 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.35 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 9.3, 1.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.0 Hz).

(61b) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-3-メチルピリジン

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(59mg, 0.137mmol)と実施例(61a)で合成した5-(ア

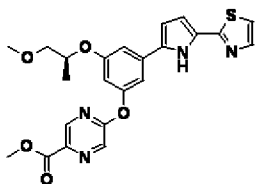
ゼチジン-1-イルカルボニル)-2-クロロ-3-メチルピリジン(45mg, 0.232mmol)をジメチルスルホキシド(3.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 25mg, 0.63mmol)を加え、窒素雰囲気下80°Cで4時間半撹拌した。反応液を室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(50mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.32-2.38 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.56-4.58 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.63 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 3.9, 1.6$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.46 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 505.19091 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0503] (実施例62)

5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸メチル



[0504] (62a) 5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸メチル

市販の5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸(1.00g, 7.14mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、4規定塩酸/ジオキサン溶液(25mL)を加え、60°Cで1.5時間撹拌後、80°Cで2.5時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル(20mL)を加えて懸濁させた。生じた沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄後、真空乾燥することにより、橙茶色固体の目的化合物(673mg

, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 3.31 (1H, s), 3.85 (3H, s), 8.00 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(62b) 5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル

実施例(62a)で合成した5-ヒドロキシピラジン-2-カルボン酸メチル(673mg, 4.37mmol)をオキシ三塩化りん(6.1mL)に溶解し、N,N-ジメチルホルムアミドを数滴加え、窒素雰囲気下、2時間加熱還流した。反応液を氷水に注ぎ込み、クロロホルム(30mL)で三回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水(各100mL)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、灰色固体の目的化合物(611mg, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.05 (3H, s), 8.71 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.10 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(62c) 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸メチル

実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(200mg, 0.464mmol)と実施例(62b)で合成した5-クロロピラジン-2-カルボン酸メチル(120mg, 0.695mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、炭酸カリウム(257mg, 1.86mmol)を加え、窒素雰囲気下80°Cで7時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)を用いて精製した。得られた黄色固体をジクロロメタン(2mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(4mL)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

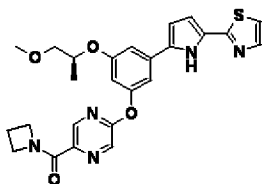
一(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)を用いて精製することで、黄色固体の目的化合物(164mg, 収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.02 (3H, s), 4.56-4.63 (1H, m), 6.55 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.75 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.74 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 467 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0505] (実施例63)

2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン



[0506] (63a) 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸

実施例(62c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸メチル(423mg, 0.907mmol)をメタノール(10mL)に溶解させ、水(2mL)及び水酸化リチウム一水和物(76.2mg, 1.82mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで1時間攪拌した。反応液に水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロロメタン/メタノール=0%~10%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(269mg, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.38 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.63 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.60-4.65 (1H, m), 6.62 (1H, dd,

J = 3.9, 2.3 Hz), 6.71 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 3.9, 2.3 Hz), 7.16–7.18 (2H, m), 7.37 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, s), 11.30 (1H, br s).

(63b) 2-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン

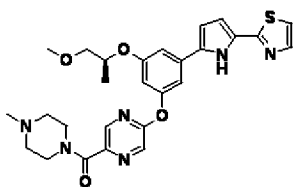
実施例(63a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸(28.0mg, 0.062mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、アゼチジン塩酸塩(17.4mg, 0.186mmol)、HATU(35.3mg, 0.093mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(65 μ L, 0.37mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で28時間撹拌した。反応液に水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をプレパラティブ TLC(展開溶媒:メタノール/ジクロロメタン=15%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(29.1mg, 収率96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.35–2.41 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 10.3, 5.9 Hz), 4.26 (2H, t, J = 7.8 Hz), 4.54–4.60 (1H, m), 4.69 (2H, t, J = 7.8 Hz), 6.54 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.73 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.95 (1H, s), 7.06 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.31 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.69 (1H, br s).

MS (ESI) m/z: 492.16821 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0507] (実施例64)

2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン



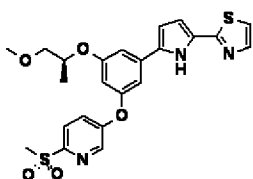
[0508] 実施例(63a)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸(40.4mg, 0.089mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、1-メチルピペラジン(30 μ L, 0.27mmol)、HATU(67.9mg, 0.18mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(93 μ L, 0.54mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で12時間撹拌した。反応液に水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=0%~5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(47mg, 収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.50 (2H, br s), 2.56 (2H, br s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.75 (2H, br s), 3.85 (2H, br s), 4.54-4.62 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.56 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.59 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 535.21022 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0509] (実施例65)

5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン



[0510] (65a) 5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリジン

市販の2,5-ジブロモピリジン(6.01g, 25.4mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(2.20g, 31.4mmol)を加え、窒素

雰囲気下0°Cで3時間半撈拌した。反応液を室温まで戻し、水(250mL)を加え、ジエチルエーテル(250mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=3%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(4.90g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.54 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

(65b) 5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(65a)で合成した5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリジン(4.90g, 24.0mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、 n -ブチルリチウム(1.57mol/L ヘキサン溶液, 17.0mL, 26.7mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下-78°Cで1時間撈拌した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド(11.0g, 34.9mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、反応液に-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下-78°Cで2時間撈拌した。反応液を室温に戻し1時間半撈拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。微減圧下溶媒を留去した。

[0511] 得られた残渣を塩化メチレン(150mL)に溶解し、 m -クロロ過安息香酸(65%, 16.5g, 62.1mmol)を0°Cでゆつくり加え、窒素雰囲気下0°Cで1時間半撈拌した。セライト濾過により白色固形物を除去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、塩化メチレン(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=3%~5%)を用いて精製することにより、黄白色固体の目的化合物(1.95g, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.24 (3H, s), 7.67 (1H, ddd, $J = 9.9, 6.9, 1.9$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(65c) 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(1,3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン

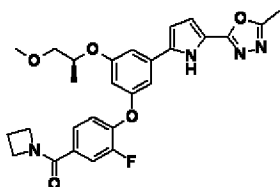
実施例(38d)で合成したt-ブチル 2-〔3-ヒドロキシ-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル〕-5-(1, 3-チアゾール-2-イル)-1H-ピロール-1-カルボキシレート(70.0mg, 0.16mmol)、及び実施例(65b)で合成した5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)ピリジン(35.0mg, 0.20mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下90℃で3日間撹拌した。反応液に水(15mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で抽出し、飽和食塩水(30ml)で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~40%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(28mg, 収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 6.54-6.56 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.62 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 486.11507($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0512] (実施例66)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-〔(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ〕フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール



[0513] (66a) t-ブチル 2, 5-ジブromo-1H-ピロール-1-カルボキシレート

市販のt-ブチル 1-ピロールカルボキシレート(46.68g, 279mmol)をテトラヒドロフラン(500mL)に溶解し78℃に冷却した、これにN-ブロモスクシンイミド(100.48g, 565mmol)を少しずつ1時間かけて加えた。反応液を自然に昇温させ室温で18時間撹拌した。反応液を0℃に冷却して亜硫酸ナトリウム(36.43g)を加えて

30分撹拌した後、ヘキサン(200mL)を加えて生じた沈殿をセライト濾過により除去した。減圧下濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1%~5%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(52.69g, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.65 (9H, s), 6.25 (2H, s).

MS (EI) m/z : 323(M^+).

(66b) 2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-ブロモ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(66a)で合成した、*t*-ブチル 2, 5-ジブロモ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(10.98g, 33.8mmol)をジエチルエーテル(135mL)に溶解し-78℃に冷却した。*n*-ブチルリチウム(2.77Mヘキサン溶液, 12.8mL, 35.5mmol)をゆっくり滴下し、1時間撹拌した。反応液にベンジル クロロホルメート(6.25mL, 44.0mmol)をゆっくり滴下し30分撹拌した。反応液を室温まで徐々に昇温しながら1時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)とジエチルエーテル(300mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~45%)を用いて精製することにより、赤茶色油状の目的化合物(8.80g, 収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.56 (9H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.28-7.39 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 380($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(66c) 2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(66b)で合成した2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-ブロモ-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(8.75g, 23.0mmol)と実施例(38c)で合成した3-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(7.11g, 23.1mmol)を1, 4-ジオキサン(92mL)と水(23mL)の混合溶媒に溶解し、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ

)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(570mg, 0.698mmol)及び炭酸カリウム(7.95g, 57.5mmol)を加え、窒素雰囲気下55℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後に水(200mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~35%)を用いて精製することにより、茶色油状の目的化合物(8.32g, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.41 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.42-7.31 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 481(M^+).

(66d) 5-{3-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル

実施例(66c)で合成した2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(8.30g, 17.2mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(86mL)に溶解し、3, 4-ジフルオロベンズアルデヒド(2.85mL, 25.9mmol)及び炭酸カリウム(11.96g, 86.5mmol)を加え、窒素雰囲気下90℃で24時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(100mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

[0514] 減圧下溶媒を留去して得られた残渣をジクロロメタン(20mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(10mL)を加えて室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200mL)で洗浄した。さらに飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~35%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(6.34g, 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 4.53–4.60 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.50 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.96–6.98 (2H, m), 7.12 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.32–7.44 (5H, m), 7.62 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 10.4, 1.8$ Hz), 9.29 (1H, s), 9.92 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (FAB) m/z : 503 (M^+).

(66e) 4-(3-{5-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-3-フルオロ安息香酸

実施例(66d)で合成した5-{3-(2-フルオロ-4-ホルミルフェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(6.33g, 12.6mmol)をt-ブタノール(120mL)と水(40mL)の混合溶媒に懸濁させ、りん酸二水素ナトリウム二水和物(8.86g, 56.8mmol)、2-メチル-2-ブテン(12.05mL, 113mmol)を加えた。氷冷下に亜塩素酸ナトリウム(80%, 2.93g, 25.9mmol)をゆっくり加え、室温で2時間攪拌した。飽和食塩水(200mL)を加え、ジクロロメタン(200mL)で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して淡黄色油状の目的化合物(7.17g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.36 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.58–4.65 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.02–7.06 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.34–7.44 (5H, m), 7.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 10.68 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 519 (M^+).

(66f) 5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル

実施例(66e)で合成した4-(3-{5-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-3-フルオロ安息香酸(7.14g, 13.7mmol)をジクロロメタン(120mL)に溶解した。

氷冷下にアゼチジン塩酸塩(1.772g, 18.9mmol)、 $\text{WSCI} \cdot \text{HCl}$ (3.62g, 18.9mmol)、トリエチルアミン(2.65mL, 19.1mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(464mg, 3.80mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で6時間攪拌した。反応液に0.5規定塩酸(300mL)を加え、ジクロロメタン(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~85%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(4.12g, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34-2.41 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 4.21-4.27 (2H, br m), 4.33-4.39 (2H, br m), 4.51-4.57 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.78 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.89 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.34-7.44 (6H, m), 7.52 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 9.19 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 558 (M^+).

(66g) 5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(66f)で合成した5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(4.25g, 7.61mmol)をエタノール(150mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(804mg)を加えて水素雰囲気下に2時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、減圧下溶媒を留去することで白色固体の目的化合物(3.45g, 収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 10.0, 6.3$ Hz), 4.20-4.26 (2H, br m), 4.31-4.38 (2H, br m), 4.66-4.72 (1H, m), 6.48-6.50 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 11.3$ Hz), 10.17 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 469.17889(M+H)⁺.

(66h) N⁺-アセチル-5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド

実施例(66g)で合成した5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(126mg, 0.27mmol)、アセトヒドラジド(40mg, 0.54mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、室温でHATU(153mg, 0.40mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(70 μ L, 0.40mmol)を加え、窒素雰囲気下1時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(60mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=5%)を用いて精製し、白色固体の目的物(87mg, 収率62%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.26 (3H, d, J=6.3Hz), 1.91 (3H, s), 2.30-3.38 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J=3.8, 10.1Hz), 3.58 (1H, dd, J=6.2, 10.1Hz), 4.18-4.24 (2H, brm), 4.30-4.36 (2H, brm), 4.55-4.59 (1H, m), 6.43 (1H, dd, J=2.7, 4.0Hz), 6.46 (1H, t, J=2.1Hz), 6.81 (1H, dd, J=2.4, 4.1Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, t, J=8.2Hz), 7.07 (1H, s), 7.35 (1H, d, J=8.6Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 10.9Hz), 9.10 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 10.62 (1H, brs).

(66i) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール

実施例(66h)で合成したN⁺-アセチル-5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボヒドラジド(86mg, 0.16mmol)をジクロロメタン(5mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.1mL, 0.72mmol)、p-トルエンスルホン酸クロリド(69mg, 0.36mmol)を加え、室温で一晩撹拌した。反応液をジクロロメ

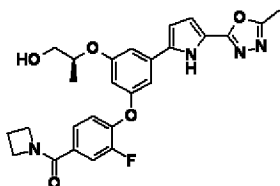
タン(60mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製し、白色固体の目的物(57mg, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.34-3.42 (2H, m), 2.58 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.4\text{Hz}$) 3.59 (1H, dd, $J=6.1, 10.3\text{Hz}$), 4.22-4.27 (2H, brm), 4.35-4.40 (2H, brm), 4.54-4.59 (1H, m), 6.54 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=2.2, 2.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=1.9, 2.4\text{Hz}$), 6.93 (1H, dd, $J=1.2, 1.6\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.41(1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=2.0, 11.1\text{Hz}$), 9.49 (1H, brs).

MS (ESI) m/z : 507.20129 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0515] (実施例67)

(2S)-2-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}プロパン-1-オール



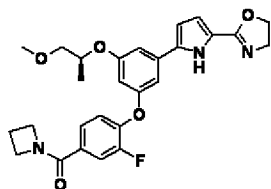
[0516] 実施例(66i)で合成した2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール(379.2mg, 0.748mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C にて三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(1M, 750 μL , 0.75mmol)を加えた後、 0°C にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=2%~8%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(76.9mg, 収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34–2.42 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.80 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 3.76–3.79 (2H, m), 4.22–4.26 (2H, br m), 4.35–4.39 (2H, br m), 4.52–4.59 (1H, m), 6.45 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.79 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.38–7.41 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz), 9.92 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 493.18999($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0517] (実施例68)

2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



[0518] (68a) 5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-N-(2-クロロエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(66g)で合成した5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(66mg, 0.15mmol)、2-クロロエチルアミン塩酸塩(34mg, 0.30mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(18mg, 0.15mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、室温でWSCI $\cdot$ HCl(31mg, 0.16mmol)を加え、窒素雰囲気下1時間撹拌した。反応液をジクロロメタン(60mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~60%)を用いて精製し、白色固体の目的物(56mg, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.35–3.49 (2H, m), 3.41 (3H, s

), 3.50 (1H, dd, J=4.1, 10.7Hz) 3.58 (1H, dd, J=6.1, 10.3Hz), 3.71 (2H, t, J=5.4Hz), 3.77 (2H, t, J=5.6Hz), 4.22-4.27 (2H, brm), 4.35-4.40 (2H, brm), 4.53-4.57 (1H, m), 6.24-6.28 (1H, m), 6.47 (1H, t, J=3.0Hz), 6.52 (1H, t, J=2.1Hz), 6.62 (1H, dd, J=2.5, 4.1Hz), 6.78 (1H, t, J=1.6Hz), 6.90 (1H, t, J=1.6Hz), 7.06 (1H, t, J=8.0Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.0, 11.0Hz), 9.43 (1H, brs).

(68b) 2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

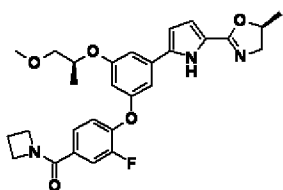
実施例(68a)で合成した5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-N-(2-クロロエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(85mg, 0.16mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、0°Cで水素化ナトリウム(37mg, 0.82mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル100%~メタノール/クロロホルム=2%)を用いて精製し、淡黄色固体の目的物(33mg, 収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, J=6.3Hz), 2.34-3.41 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J=3.9, 10.5Hz) 3.58 (1H, dd, J=5.9, 10.2Hz), 4.00 (2H, t, J=9.3Hz), 4.22-4.26 (2H, brm), 4.35-4.39 (2H, brm), 4.40 (2H, t, J=9.3Hz), 4.53-4.57 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=3.8Hz), 6.51 (1H, t, J=2.0Hz), 6.75 (1H, d, J=3.8Hz), 6.78 (1H, t, J=1.6Hz), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, t, J=8.1Hz), 7.40 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.0, 11.0Hz).

MS (ESI) m/z : 494.20834 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0519] (実施例69)

(5S)-2-(5-{3-[4-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール



[0520] (69a) 5- {3- [4- (アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-N- [(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(66g)で合成した5- {3- [4- (アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(580mg, 1.24mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、(R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール(196 μ L, 2.48mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(366mg, 1.91mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(228mg, 1.87mmol)を加え、窒素雰囲気下に室温で18時間攪拌した。反応液に0.25規定塩酸(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=3%~9%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(486mg, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.22 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.33-2.41 (2H, m), 2.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.22-3.29 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.55-3.62 (2H, m), 3.94-4.01 (1H, br m), 4.20-4.26 (2H, br m), 4.33-4.39 (2H, br m), 4.51-4.59 (1H, m), 6.43-6.46 (2H, m), 6.51 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.80 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.04 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.37 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 11.3, 2.0$ Hz), 9.80 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 526($M+H$) $^+$.

(69b) (5S)-2- (5- {3- [4- (アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-フルオロフェノキシ]-5- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-イル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール

実施例(69a)で合成した5- {3- [4- (アゼチジン-1-イルカルボニル)-2-

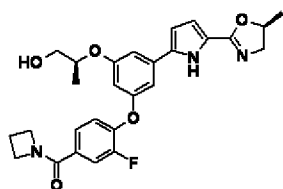
フルオロフェノキシ]ー5ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]フェニル}ーNー[(2R)ー2ーヒドロキシプロピル]ー1Hーピロールー2ーカルボキサミド(464mg, 0.883mmol)をテトラヒドロフラン(17mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(558mg, 3.20mmol)、トリエチルアミン(860 μ L, 6.20mmol)を加え、窒素雰囲気下に室温で3日間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=3%~9%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(228mg, 収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34-2.41 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 4.22-4.26 (2H, br m), 4.35-4.38 (2H, br m), 4.53-4.60 (1H, m), 4.80-4.89 (1H, m), 6.48 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.51 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.79 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.05 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.37-7.40 (1H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 508.22382($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0521] (実施例70)

(2S)ー2ー(3ー[4ー(アゼチジンー1ーイルカルボニル)ー2ーフルオロフェノキシ]ー5ー{5ー[(5S)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾールー2ーイル]ー1Hーピロールー2ーイル}フェノキシ)プロパンー1ーオール



[0522] 実施例(69b)で合成した(5S)ー2ー(5ー{3ー[4ー(アゼチジンー1ーイルカルボニル)ー2ーフルオロフェノキシ]ー5ー[(1S)ー2ーメトキシー1ーメチルエトキシ]フェニル}ー1Hーピロールー2ーイル)ー5ーメチルー4, 5ージヒドロー1, 3ーオキサゾール(337.8mg, 0.666mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下、 -78°C にて三臭化ホウ素/ジクロロメタン溶液(1M, 1mL, 1mmol)を加えた後、

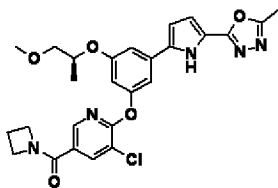
室温にて1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=2%~8%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(93.7mg, 収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.26 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.33-2.41 (2H, m), 3.55 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz), 3.73-3.81 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 13.7, 9.4$ Hz), 4.22-4.26 (2H, br m), 4.33-4.37 (2H, br m), 4.56-4.64 (1H, m), 4.81-4.90 (1H, m), 6.30 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.74-6.76 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.00 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 494.20864 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0523] (実施例71)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン



[0524] (71a) 5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(66c)で合成した2-ベンジル 1-t-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート(5.21g, 10.82mmol)と実施例(60a)で合成した5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-2,3-ジクロロピリジン(2.55g, 11.04mmol)をアセトニトリル(100mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.30g, 31.11mmol)を加え、窒素雰囲気下加熱還流で一日撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(200mL)を加え、酢酸エ

チル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=75%~90%)を用いて精製した。

[0525] 得られた化合物をトリフルオロ酢酸(15mL)に溶解し、窒素雰囲気下室温で1時間半撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=75%~90%)を用いて精製した。

[0526] 得られた化合物をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、パラジウム炭素(800mg)を加え、水素雰囲気下室温で4時間撹拌した。セライト濾過後、溶媒を留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、ジエチルエーテルで抽出した。得られた水層に2規定塩酸(50mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、白色固体の目的化合物(3.52g, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.35–2.42 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz), 3.65 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.65–4.71 (1H, m), 6.53 (1H, dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.01–7.02 (2H, br m), 7.21 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.97 (1H, br s).

(71b) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン

実施例(71a)で合成した5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(600mg, 1.23mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、アセトヒドラジド(200mg, 2.70mmol)、 $\text{WSCI} \cdot \text{HCl}$ (510mg, 2.66mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(300mg, 2.46mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一日撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(100mL)を加え、ジクロロメタン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

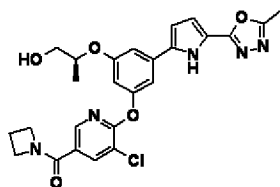
[0527] この残渣をジクロロメタン(15mL)に溶解し、p-トルエンスルホンクロリド(500mg, 2.62mmol)及びトリエチルアミン(1.0mL, 7.17mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(520mg, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.35–2.43 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.37 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.56–4.62 (1H, m), 6.58 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.57 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 524.17210 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0528] (実施例72)

(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ)プロパン-1-オール



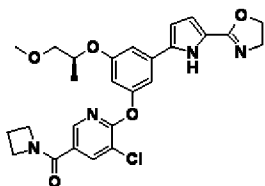
[0529] 実施例(71b)で合成した5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}ピリジン(370mg, 0.706mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/Lジクロロメタン溶液, 1.10mL, 1.10mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジクロロメタン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(205mg, 収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.78 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.71-2.87 (1H, m), 3.73-3.80 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.35 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 6.56 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.64 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.01 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 9.92 (1H, s).
MS (ESI) m/z : 510.15468 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0530] (実施例73)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン



[0531] (73a) 5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-N-(2-クロロエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(71a)で合成した5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(800mg, 1.65mmol)をジクロロメタン(10.0mL)に溶解し、2-クロロエチルアミン塩酸塩(300mg, 2.59mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(630mg, 3.29mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(400mg, 3.27mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で二日半撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製することにより、

白色固体の目的化合物(210mg, 収率23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.6, 4.7$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.68-3.73 (2H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.24 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.55-4.60 (1H, m), 6.27 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.68 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.55 (1H, br s).

(73b) 5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-{3-[5-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン

実施例(73a)で合成した5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-N-(2-クロロエチル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(210mg, 0.384mmol)をテトラヒドロフラン(10.0mL)に溶解し、水素化ナトリウム(60%, 80mg, 2.00mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で7時間半撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(120mg, 収率62%)を得た。

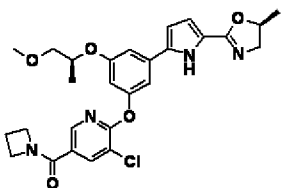
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.36 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.40 (2H, t, $J = 9.3$ Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.94 (1H, s), 7.04 (1H, t, $J = 5.1$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 511.17658 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0532] (実施例74)

5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-(3-[(1S)-2-メトキシ

-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン



[0533] 実施例(71a)で合成した5-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(800mg, 1.65mmol)をジクロロメタン(15mL)に溶解し、(R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール(0.35mL, 4.45mmol)、WSCl・HCl(630mg, 3.29mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(800mg, 6.55mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で8時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=3%~8%)を用いて精製することにより、黄色固体を得た。

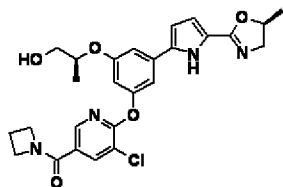
[0534] これをテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(500mg, 2. 87mmol)、トリエチルアミン(0. 80mL, 5. 74mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、ジクロロメタン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(520mg, 収率60%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.35-2.42 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.23 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.36 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.54-4.62 (1H, m), 4.84-4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.66 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75-6.78 (1H, m), 6.94 (1H, s), 7.02-7.09 (1H, m), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz).

MS (ESI) m/z: 525.19126 (M+H)⁺.

[0535] (実施例75)

(2S)-2-(3-{[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロピリジン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)プロパン-1-オール



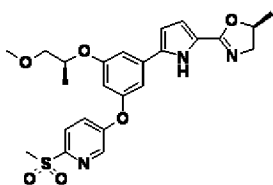
[0536] 実施例74で合成した5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-3-クロロ-2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン(320mg, 0.610mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L ジクロロメタン溶液, 0.92mL, 0.92mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、ジクロロメタン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/ジクロロメタン=1%~3%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(165mg, 収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.34-2.42 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J = 13.7, 7.4$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 4.23 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.51-4.60 (1H, m), 4.76-4.86 (1H, m), 6.44 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.72 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 8.15 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 10.05 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 511.17339 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0537] (実施例76)

5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン



[0538] (76a) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル

実施例(66c)で合成した2-ベンジル 1-t-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(5.05g, 10.49mmol)及び実施例(65b)で合成した5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)ピリジン(2.05g, 11.70mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.50g, 32.56mmol)を加え、窒素雰囲気下80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(150mL)を加え、ジエチルエーテル(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0539] 得られた化合物をトリフルオロ酢酸(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=35%～50%)を用いて精製し、白色油状の目的化合物(5.08g, 収率90%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.33 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.02 (1H, s), 7.32-7.45 (7H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, br s).

(76b) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(76a)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-
-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール
-2-カルボン酸ベンジル(5.08g, 9.47mmol)を酢酸エチル(30mL)に溶解し、

10%パラジウム炭素触媒(1. 10g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間撹拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、白色固体の目的化合物(4. 30g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.57 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.31 (1H, br s).
(76c) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(76b)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1000mg, 2. 24mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、(R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール(0. 40mL, 5. 08mmol)及び4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド n水和物(1000mg, 3. 61mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、黄色固体を得た。

[0540] これをテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(600mg, 3. 44mmol)及びトリエチルアミン(0. 70mL, 5. 02mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(450mg, 収率41%)を得た。

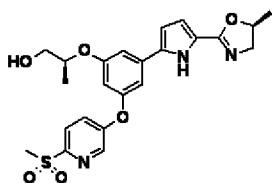
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3. 23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (4H, m), 4.09 (1H, dd, $J = 13.9, 8.8$ Hz), 4.53-4. 63 (1H, m), 4.79-4.88 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 1.6$ Hz),

6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.49 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 486.17067 (M+H)⁺.

[0541] (実施例77)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0542] 実施例(76c)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン(310mg, 0.638mmol)を塩化メチレン(7.0mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L ジクロロメタン溶液, 1.00mL, 1.0mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(245mg, 収率81%)を得た。

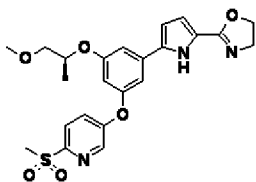
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.09 (1H, dd, J = 14.1, 9.4 Hz), 4.56-4.63 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.38 (1H, br s), 6.48 (1H, t, J = 3.3 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.80 (1H, br s), 6.96 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 8.03 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.45 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 472.15208 (M+H)⁺.

[0543] (実施例78)

5-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-

2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン



[0544] (78a) 3-ブロモ-5-メトキシフェノール

市販の1-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゼン(18.74g, 86.3mmol)を1-メチルー2-ピロリドン(100mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(6.74g, 96.2mmol)を加え、窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、1規定塩酸(200mL)を加え、ジエチルエーテル(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~25%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(15.03g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.77 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.33 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$).

(78b) 1-ブロモ-3-メトキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ベンゼン

実施例(78a)で合成した3-ブロモ-5-メトキシフェノール(7.60g, 37.4mmol)をトルエン(100mL)に溶解し、R-(+)-1-メトキシ-2-プロパノール(4.40mL, 44.9mmol)及びトリフェニルホスフィン(13.8g, 52.6mmol)を加え、アゾジカルボン酸ジエチル(2.2mol/lトルエン溶液, 24mL, 52.8mmol)を0℃で滴下し、窒素雰囲気下室温で1時間半撹拌した。減圧下溶媒を留去し、ジエチルエーテルを100mL加え、析出物を濾過して除いた。母液を減圧下留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~20%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(9.22g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.6, 4.3\text{ Hz}$), 3.55 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1\text{ Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.46-4.52 (1H, m),

6.42 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 2.3, 1.6 Hz), 6.69 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 274 (M)⁺.

(78c) 3-ブロモ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール

実施例(78b)で合成した1-ブロモ-3-メトキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ベンゼン(9.21g, 33.5mmol)を1-メチル-2-ピロリドン(100mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(2.75g, 37.3mmol)を加え、窒素雰囲気下130°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、2規定塩酸(500mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~25%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(8.30g, 収率95%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, s), 3.46 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 10.6, 5.9 Hz), 4.45-4.51 (1H, m), 4.96 (1H, br s), 6.36 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.59 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.68 (1H, t, J = 2.0 Hz).

MS (EI) m/z: 260 (M)⁺.

(78d) 3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

実施例(78c)で合成した3-ブロモ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール(8.30g, 31.8mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(100mL)に溶解し、ビス(ピナコレート)ジボロン(10.50g, 41.3mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(810mg, 0.992mmol)及び酢酸カリウム(15.50g, 158mmol)を加え、窒素雰囲気下90°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(500mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~30%)を用いて精製することにより、茶色油状の目的化合物(8.75g, 収率89%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.26 (3H, d, J = 4.1 Hz), 1.33 (12H, s), 3.41 (1H, s),

3.47 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 4.52–4.58 (1H, m), 4.80 (1H, brs), 6.55 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

MS (FAB) m/z : 309 ($M+H$)⁺.

(78e) *t*-ブチル 2, 5-ジブロモ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート

市販の*t*-ブチル 1-ピロールカルボキシレート(46.68g, 279mmol)をテトラヒドロフラン(500mL)に溶解し78°Cに冷却した、これに*N*-ブロモスクシンイミド(100.48g, 565mmol)を少しずつ1時間かけて加えた。反応液を自然に昇温させ室温で18時間攪拌した。反応液を0°Cに冷却して亜硫酸ナトリウム(36.43g)を加えて30分攪拌した後、ヘキサン(200mL)を加えて生じた沈殿をセライト濾過により除去した。減圧下濾液の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=1%~5%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(52.69g, 収率58%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.65 (9H, s), 6.25 (2H, s).

MS (EI) m/z : 323(M^+).

(78f) 2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-ブロモ-1*H*-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(78e)で合成した、*t*-ブチル 2, 5-ジブロモ-1*H*-ピロール-1-カルボキシレート(10.98g, 33.8mmol)をジエチルエーテル(135mL)に溶解し78°Cに冷却した。*n*-ブチルリチウム(2.77mol/Lヘキサン溶液, 12.8mL, 35.5mmol)をゆっくり滴下し、1時間攪拌した。反応液にベンジル クロロホルメート(6.25mL, 44.0mmol)をゆっくり滴下し30分攪拌した。反応液を室温まで徐々に昇温しながら1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)とジエチルエーテル(300mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~45%)を用いて精製することにより、赤茶色油状の目的化合物(8.80g, 収率68%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.56 (9H, s), 5.26 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 3.9$ Hz),

6.85 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.28–7.39 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 380($M+H$)⁺.

(78g) 2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1*H*-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート

実施例(78f)で合成した2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-ブロモ-1*H*-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(8.75g, 23.0mmol)と実施例(78d)で合成した3-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(7.11g, 23.1mmol)を1, 4-ジオキサン(92mL)と水(23mL)の混合溶媒に溶解し、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体(570mg, 0.698mmol)及び炭酸カリウム(7.95g, 57.5mmol)を加え、窒素雰囲気下55°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に水(200mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~35%)を用いて精製することにより、茶色油状の目的化合物(8.32g, 収率75%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.41 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.47 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.48–4.54 (1H, m), 5.20 (1H, s), 5.30 (2H, s), 6.17 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.44 (1H, s), 6.48 (1H, s), 6.57 (1H, s), 6.94 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.42–7.31 (5H, m).

MS (FAB) m/z : 481(M)⁺.

(78h) 5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリジン

市販の2, 5-ジブロモピリジン(6.01g, 25.4mmol)を*N,N*-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(2.20g, 31.4mmol)を加え、窒素雰囲気下0°Cで3時間半攪拌した。反応液を室温まで戻し、水(250mL)を加え、ジエチルエーテル(250mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=3%~5%)を用いて精製すること

により、白色固体の目的化合物(4.90g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.54 (3H, s), 7.08 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

(78i) 5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(78h)で合成した5-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリジン(4.90g, 24.0mmol)をテトラヒドロフラン(100mL)に溶解し、*n*-ブチルリチウム(1.57mol/L ヘキサン溶液, 17.0mL, 26.7mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下 -78°C で1時間攪拌した。N-フルオロベンゼンスルホンイミド(11.0g, 34.9mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、反応液に -78°C で滴下し、窒素雰囲気下 -78°C で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し1時間半攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)を加え、ジエチルエーテル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。微減圧下溶媒を留去した。

[0545] 得られた残渣を塩化メチレン(150mL)に溶解し、*m*-クロロ過安息香酸(65%, 16.5g, 62.1mmol)を 0°C でゆっくり加え、窒素雰囲気下 0°C で1時間半攪拌した。セライト濾過により白色固形物を除去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)を加え、塩化メチレン(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=3%~5%)を用いて精製することにより、黄白色固体の目的化合物(1.95g, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.24 (3H, s), 7.67 (1H, ddd, $J = 9.9, 6.9, 1.9$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 8.6, 4.3$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(78j) 5-(3-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1*H*-ピロール-2-カルボン酸ベンジル

実施例(78g)で合成した2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1*S*)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1*H*-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(5.05g, 10.49mmol)及び実施例(78i)で合成した5-フルオロ-2-(メチルスルホニル)ピリジン(2.05g, 11.70mmol)をN, N-ジメチルホルムアミ

ド(30mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.50g, 32.56mmol)を加え、窒素雰囲気下80°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(150mL)を加え、ジエチルエーテル(150mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0546] 得られた化合物をトリフルオロ酢酸(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=35%~50%)を用いて精製し、白色油状の目的化合物(5.08g, 収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.86 (1H, s), 6.99 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.32-7.45 (7H, m), 8.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.48 (1H, s), 9.36 (1H, br s).

(78k) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(78j)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(5.08g, 9.47mmol)を酢酸エチル(30mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(1.10g)を加え、水素雰囲気下室温で3時間撹拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、白色固体の目的化合物(4.30g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.47 (3H, s), 3.57 (1H, dd, $J = 9.8, 3.9$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 10.0, 6.6$ Hz), 4.72-4.80 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.59 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.31 (1H, br s).

(78l) 5-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.00g, 2.24mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、エタノールアミン(0.30mL, 4.97mmol)と4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド n水和物(1.00g, 3.61mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一日攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の化合物を得た。

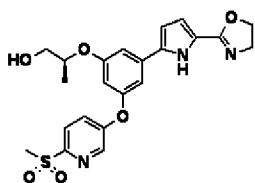
[0547] これをテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(700mg, 4.02mmol)、トリエチルアミン(0.85mL, 6.10mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(410mg, 収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.6, 6.3$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.43 (2H, t, $J = 9.4$ Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.84 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 472.15408 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0548] (実施例79)

(2S)-2-(3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)プロパン-1-オール



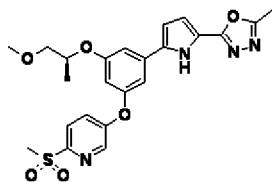
[0549] 実施例(78l)で合成した5-{3-[5-(4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン(230mg, 0.49mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 0.75mL, 0.75mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間半攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(170mg, 収率76%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.23 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.01 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.43 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.81 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.96 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.3 Hz).

MS (ESI) m/z: 458.13852 (M+H)⁺.

[0550] (実施例80)

5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン



[0551] 実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール

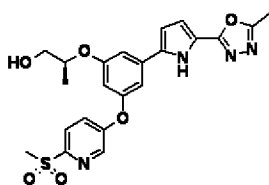
ー2-カルボン酸(600mg, 1.34mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、アセトヒドラジド(220mg, 2.97mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(580mg, 3.03mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(150mg, 1.23mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。飽和塩化アンモニウム水(100mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

[0552] この残渣を塩化メチレン(20mL)に溶解し、p-トルエンスルホニルクロリド(510mg, 2.68mmol)、トリエチルアミン(0.75mL, 5.38mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60~80%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(450mg, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 11.3, 5.5$ Hz), 4.51–4.72 (1H, m), 6.59–6.61 (2H, br m), 6.87–6.90 (2H, br m), 7.06 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 9.66 (1H, br s).
MS (ESI) m/z : 485.14739 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0553] (実施例81)

(2S)-2-(3-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0554] (実施例80)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-2-(メチルスルホニル)ピリジン(320mg, 0.660mmol)を塩化メ

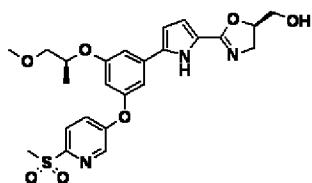
チレン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 1.00mL, 1.00mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(190mg, 収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34 (1H, br s), 2.55 (3H, s), 3.21 (3H, s), 3.76 (2H, br s), 4.49-4.58 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.76 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 471.13599 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0555] (実施例82)

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール



[0556] (82a) 5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{5-{[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.70g, 3.81mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、(S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(0.80g, 8.78mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(1

. 70g, 6.14mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で三日間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=7%~10%)を用いて精製することにより、黄色固体を得た。

[0557] これを塩化メチレン(40mL)に溶解し、トリイソプロピルクロロシラン(1.32mL, 6.17mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.75g, 6.14mmol)、トリエチルアミン(2.87mL, 20.59mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一日撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%)を用いて精製することにより、黄色固体を得た。

[0558] これをテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(1.05g, 6.03mmol)、トリエチルアミン(1.70mL, 12.20mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで4時間半撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~70%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(1.18g, 収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 0.99-1.16 (21H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 3.81-3.90 (2H, m), 3.92-4.01 (2H, m), 4.51-4.62 (1H, br s), 4.70-4.78 (1H, br s), 6.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.56 (1H, s), 6.72 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.01 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(82b) { (5R) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル } メタノール

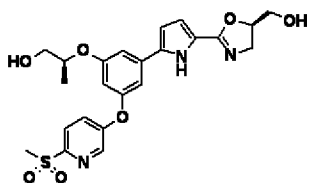
実施例(82a)で合成した5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(5R)-5-{[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]メチル}-4, 5-

ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン(1.18g, 1.79mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 2.00mL, 2.00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(680mg, 収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.21 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J = 14.5, 7.4$ Hz), 3.85 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 4.53 (1H, br s), 4.78 (1H, br s), 6.46 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.55 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).
MS (ESI) m/z : 502.16243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0559] (実施例83)

(2S)-2-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0560] 実施例(82b)で合成した{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール(520mg, 1.04mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 2.00mL, 2.00mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気

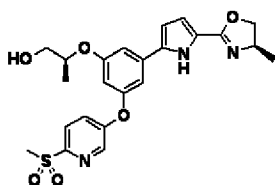
気下室温で4時間攪拌した。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(148mg, 収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.70–3.82 (3H, m), 3.90–3.99 (2H, m), 4.07 (1H, t, $J = 11.5$ Hz), 4.62 (1H, br s), 4.95 (1H, br s), 6.47 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 11.26 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 488.14896 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0561] (実施例84)

(2S)–2–(3–{5–[(4R)–4–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール



[0562] (84a) N–[(1R)–2–ヒドロキシ–1–メチルエチル]–5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–カルボン酸(2.00g, 4.48mmol), D–アラニノール(0.52mL, 6.72mmol), HOBT $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.73g, 5.38mmol), N–メチルモルホリン(0.99mL, 8.96mmol)を塩化メチレン(40mL)に溶解し、室温でWSCI $\cdot\text{HCl}$ (0.94g, 4.93mmol)を加え、窒素雰囲気下30時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(100mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~90%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.94g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.27 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.57-3.64 (2H, m), 3.76 (1H, dd, $J=3.5, 11.0\text{Hz}$), 4.21-4.27 (1H, brm), 4.55-4.60 (1H, m), 6.06 (1H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=2.7, 4.0\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=2.0, 2.3\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.71 (1H, brs).

(84b) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(84a)で合成したN-[(1R)-2-ヒドロキシ-1-メチルエチル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.94g, 3.85mmol)をテトラヒドロフラン(35mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(1.38g, 7.70mmol)、トリエチルアミン(2.15mL, 15.41mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で1.5時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~75%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.59g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.1, 10.4\text{Hz}$), 3.93 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.30-4.36 (1H, m), 4.50 (1H, dd, $J=8.2, 9.2\text{Hz}$), 4.56-4.60 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.45 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

(84c) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾ

ール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

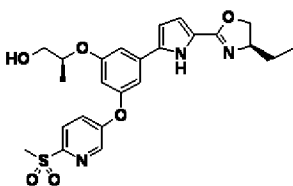
実施例(84b)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン(1.20g, 2.47mmol)を塩化メチレン(25mL)に溶解して-78°Cへ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 2.72mL, 2.72mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(895mg, 77%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.29 (3H, d, J=6.2Hz), 1.34 (1H, d, J=6.6Hz), 3.23 (3H, s), 3.79-3.81 (2H, m), 3.95 (1H, t, J=7.9Hz), 4.32-4.38 (1H, m), 4.52 (1H, dd, J=8.1, 9.3Hz), 4.61-4.65 (1H, m), 6.35 (1H, t, J=2.2Hz), 6.47 (1H, d, J=3.9Hz), 6.75 (1H, d, J=3.8Hz), 6.80 (1H, dd, J=1.4, 2.4Hz), 6.97 (1H, t, J=1.8Hz), 7.37 (1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 8.02 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, d, J=2.7Hz).

MS (ESI) m/z: 472.15382 (M+H)⁺.

[0563] (実施例85)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0564] (85a) N-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.20g, 2.69mmol)、(R)-(-)-2-アミノ-1-ブタノール(0.38mL, 4.03mmol)、HOBt・H₂O(0.44g, 3.23mmol)、N-メチルモルホリン(0.59mL, 5.38mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、室温でWSCI・HCl(0.62g, 3.23mmol)を加え、窒素雰囲気下6時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(50mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~90%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.18g, 85%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.01 (3H, t, J=7.4Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 1.67-1.74 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=3.9, 10.4Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.2, 10.4Hz), 3.69 (1H, dd, J=5.7, 10.9Hz), 3.79 (1H, dd, J=3.4, 11.0Hz), 4.01-4.06 (1H, brm), 4.56-4.60 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=8.3Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.9, 3.9Hz), 6.58 (1H, t, J=2.3Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.5, 4.1Hz), 6.84 (1H, t, J=1.8Hz), 7.02 (1H, t, J=1.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 8.45 (1H, dd, J=0.8, 2.8Hz), 9.60 (1H, brs).

(85b) 5-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(85a)で合成したN-[(1R)-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.18g, 2.28mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.82g, 4.56mmol)、トリエチルアミン(1.27mL, 9.12mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で1.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶

媒:酢酸エチル／ヘキサン＝40％～70％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.06g, 収率93％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.99 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.56–1.65 (1H, m), 1.66–1.74 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.0, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.1, 10.3\text{Hz}$), 4.02 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 4.16–4.20 (1H, m), 4.46 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.56–4.60 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=0.8, 8.5\text{Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=0.8, 2.7\text{Hz}$).

(85c) (2S)–2–(3–{5–[(4R)–4–エチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール

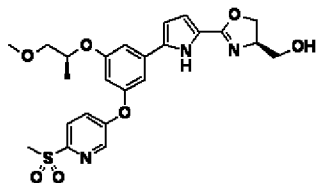
実施例(85b)で合成した5–(3–{5–[(4R)–4–エチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]フェノキシ)–2–(メチルスルホニル)ピリジン(1.06g, 2.12mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解して -78°C へ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 2.33mL, 2.33mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝70％～100％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(738mg, 71％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.02 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.28 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.58–1.66 (1H, m), 1.67–1.74 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.80–3.82 (2H, m), 4.03 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 4.16–4.23 (1H, m), 4.49 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 4.62–4.68 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 6.45 (1H, t, $J=3.7\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.79 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$), 8.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 486.16955 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0565] (実施例86)

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール



[0566] (86a) メチル N-{[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}-L-セリネート

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.60g, 3.58mmol)、L-セリンメチルエステル塩酸塩(0.61g, 3.94mmol)、HOBT・H₂O(0.53g, 3.94mmol)、N-メチルモルホリン(0.79mL, 7.17mmol)を塩化メチレン(30mL)とN,N-ジメチルホルムアミド(7mL)の混合溶媒に溶解し、室温でWSCl・HCl(0.82g, 4.30mmol)を加え、窒素雰囲気下15時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(100mL)で希釈し、1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.91g, 97%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 1.33 (3H, d, J=6.4Hz), 3.22 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=3.8, 10.3Hz), 3.58 (1H, dd, J=6.3, 10.3Hz), 3.78 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J=3.4, 11.3Hz), 4.04 (1H, dd, J=3.9, 11.3Hz), 4.56-4.59 (1H, brm), 4.80-4.83 (1H, m), 6.48 (1H, dd, J=2.7, 3.8Hz), 6.56(1H, t, J=2.0Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.0, 2.4Hz), 6.88(1H, t, J=1.7Hz), 6.97 (1H, d, J=7.5Hz), 7.04 (1H, t, J=1.9Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.03 (1H, d, J=8.8Hz), 8.46 (1H, d, J=2.8Hz), 10.5 (1H, brs).

(86b) メチル (4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-

—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—カルボキシレート

実施例(86a)で合成したメチル N—{[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]カルボニル}—L—セリネート(1.91g, 3.57mmol)を塩化メチレン(40mL)に溶解し、 -78°C でビス(2—メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド(0.85mL, 4.64mmol)を滴下した。窒素雰囲気下30分攪拌後、炭酸カリウム(0.74g, 5.35mmol)を加え 0°C で10分攪拌し、更に室温で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~70%)を用いて精製することにより、白色粉の目的化合物(1.76g, 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.1, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.3\text{Hz}$), 3.82 (1H, s), 4.56–4.60 (2H, m), 4.67 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 4.90 (1H, dd, $J=5.2, 7.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.45 (1H, dd, $J=2.7, 8.6\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

(86c) {(4R)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—イル}メタノール

実施例(86b)で合成したメチル (4S)—2—[5—(3—[(1S)—2—メトキシ—1—メチルエトキシ]—5—{[6—(メチルスルホニル)ピリジン—3—イル]オキシ}フェニル)—1H—ピロール—2—イル]—4, 5—ジヒドロ—1, 3—オキサゾール—4—カルボキシレート(1.76g, 3.32mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、 0°C で水素化リチウムアルミニウム(0.25g, 6.65mmol)を加えた。窒素雰囲気下30分攪拌後、水(0.25mL)、5規定水酸化ナトリウム水溶液(0.25mL)、水(0.75mL)の順に加え、10分間攪拌した。酢酸エチル(100mL)を加え5分攪拌後、無水硫酸マグネ

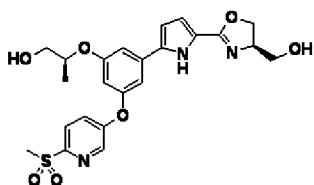
シウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色粉の目的化合物(1.15g, 69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.1, 10.4\text{Hz}$), 3.58-3.62 (2H, m), 3.97 (1H, d, $J=12.2\text{Hz}$), 4.10-4.15 (2H, m), 4.31-4.39 (2H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.87 (1H, dd, $J=1.2, 1.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J=0.7, 8.8\text{Hz}$), 8.50 (1H, dd, $J=0.7, 2.8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 502.16431 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0567] (実施例87)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



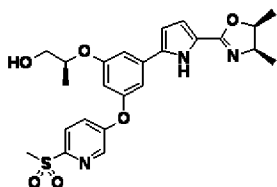
[0568] 実施例(86c)で合成した{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール(200mg, 0.40mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解して -78°C へ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.80mL, 0.80mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(143mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.65 (1H, dd, $J=3.5, 12.1\text{Hz}$), 3.74–3.80 (2H, m), 3.95 (1H, dd, $J=2.7, 12.2\text{Hz}$), 4.20 (1H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 4.34–4.41 (1H, m), 4.41 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 4.57–4.61 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.48 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.53 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$)

MS (ESI) m/z : 488.14910 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0569] (実施例88)

(2S)–2–(3–{5–[(4R, 5S)–4, 5–ジメチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール



[0570] (88a) (2R, 3R)–3–アミノブタン–2–オール

公知(J. Org. Chem., 2006, 71, 6420.)の方法に準じて合成した(2R, 3R)–3–(ジベンジルアミノ)ブタン–2–オール($[\alpha]_{\text{D}}^{23} -82^\circ$, $c:1.60$, クロロホルム溶液)(2.70g, 10.0mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、水酸化パラジウム炭素(0.85g)を加え、水素雰囲気下、60psi、室温で4時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、無色液体の目的化合物(0.73g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.10 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.17 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 2.60–2.67 (1H, m), 3.31–3.37 (1H, m).

(88b) N–[(1R, 2R)–2–ヒドロキシ–1–メチルプロピル]–5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリジン–3–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–カルボン酸(2.00g, 4.48mmol), 実施例(88a)で合成した(2R, 3R)–3–

ーアミノブタン-2-オール(0.94g, 8.96mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、室温で4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(2.84g, 8.96mmol)を加え、窒素雰囲気下3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水(30mL)を加え、酢酸エチル(70mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~90%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.33g, 57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.23 (3H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 1.27 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.2, 10.3\text{Hz}$), 3.82-3.86 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.58-4.62 (1H, m), 6.17 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.9, 3.9\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=2.3, 3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.83 (1H, brs).

(88c) 5-(3-{5-[(4R, 5S)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(88b)で合成したN-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.33g, 2.57mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.92g, 5.14mmol)、トリエチルアミン(1.43mL, 10.28mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加え、酢酸エチル(80mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(0.95g, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.20 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.33 (3

H, d, J=6.6Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, J=4.0, 10.4Hz), 3.58 (1H, dd, J=6.1, 10.4Hz), 4.24-4.29 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=3.8Hz), 6.56 (1H, t, J=2.2Hz), 6.74 (1H, d, J=3.8Hz), 6.83 (1H, t, J=1.8Hz), 7.01 (1H, t, J=1.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.8, 8.6Hz), 8.05 (1H, d, J=8.6Hz), 8.48 (1H, d, J=2.8Hz).

(88d) (2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

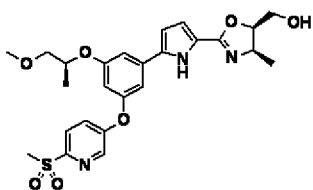
実施例(88c)で合成した5-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン(0.95 g, 1.96mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解して-78°Cへ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 2.15mL, 2.15mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(617mg, 67%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.23 (3H, t, J=7.0Hz), 1.27 (3H, d, J=6.2Hz), 1.34 (3H, d, J=6.6Hz), 3.23 (3H, s), 3.81-3.83 (2H, m), 4.27-4.35 (1H, m), 4.65-4.70 (1H, m), 4.81-4.89 (1H, m), 6.24 (1H, t, J=2.2Hz), 6.44 (1H, d, J=3.8Hz), 6.73 (1H, d, J=3.8Hz), 6.76 (1H, dd, J=1.2, 2.2Hz), 6.92 (1H, t, J=1.7Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.00 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, d, J=2.8Hz).

MS (ESI) m/z: 486.17002 (M+H)⁺.

[0571] (実施例89)

{(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール



[0572] (89a) (2R, 3R) - 3 - [(ジフェニルメチル) アミノ] - 1 - [(トリプロパン - 2 - イルシ
リル) オキシ] ブタン - 2 - オール

モレキュラーシーブス4A(10g)を脱水塩化メチレン(200mL)中に加えた。この系中にチタニウムテトライソプロポキシド(8.8mL, 30mmol)、L-(+)-酒石酸ジエチル(6.2mL, 36mmol)を -20°C で加え、同じ温度で15分間攪拌した後、脱水塩化メチレン(50mL)に溶解した(2E) - 2 - ブテン - 1 - オール(25mL, 295mmol)を -20°C で滴下し、同じ温度で15分間攪拌した。その後系中にt-ブチルヒドロペルオキシド(塩化メチレンを加えて分液操作を行い、さらにモレキュラーシーブス4A(5g)を加え20分間攪拌した)(5~6mol/L デカン溶液, 100mL, 0.5~0.6mmol)を -20°C で加え、窒素雰囲気下 -20°C で8時間半攪拌した後、一晚 -30°C で静置した。

[0573] この系中にn-トリブチルホスフィン(75mL, 300mmol)、チタニウムテトライソプロポキシド(135mL, 460mmol)、1,1-ジフェニルメタンアミン(75mL, 440mmol)を室温で加えて、同じ温度で1週間攪拌した。反応液に水(30mL)を加え、析出物を濾別した。母液に水(400mL)を加え、塩化メチレン(1L)で抽出した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=15%~40%)を用いて精製することにより、茶褐色液体を得た。

[0574] この液体を塩化メチレン(300mL)に溶解し、トリエチルアミン(85mL, 610mmol)、トリイソプロピルシリルクロリド(50mL, 234mmol)を室温で加えて、室温で一日半攪拌した。飽和塩化アンモニウム水(500mL)を加え、塩化メチレン(500mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(80.5g, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96-1.07 (21H, m), 1.10 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.72-2

.81 (1H, m), 3.28 (1H, br s), 3.56-3.63 (1H, m), 3.72 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 10.2, 3.9 Hz), 4.98 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.34-7.40 (4H, m).

(89b) ベンジル{(2R, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-イル}カルバメート

実施例(89a)で合成した(2R, 3R)-3-[(ジフェニルメチル)アミノ]-1-[(トリイソプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-オール(10.3g, 24.1mmol)をエタノール(40mL)に溶解し、パラジウム炭素(3.20g)を加え、水素雰囲気下室温で6時間撹拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、無色液体の化合物を得た。

[0575] これを50°Cに加熱した水(40mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(4.50g, 53.6mmol)、クロロギ酸ベンジル(3.50mL, 24.5mmol)を室温に加え、室温で5時間撹拌した。塩化メチレン(100mL)を加え、抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~15%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(7.00g, 収率73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04-1.09 (21H, m), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 2.67 (1H, br s), 3.65-3.73 (2H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.0, 3.7 Hz), 3.86 (1H, br s), 5.10 (2H, s), 5.27 (1H, br s), 7.30-7.38 (5H, m).

(89c) (5R, 6S)-5, 10-ジメチル-3-オキソ-1-フェニル-9, 9-ジ(プロパン-2-イル)-2, 8-ジオキサ-4-アザ-9-シラウンデカン-6-イル 4-ニトロベンゾエート

実施例(89b)で合成したベンジル{(2R, 3R)-3-ヒドロキシ-4-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-イル}カルバメート(7.00g, 17.7mmol)をトルエン(80mL)に溶解し、4-ニトロ安息香酸(6.10g, 36.5mmol)、トリフェニルホシフィン(11.85g, 45.2mmol)、を加えて0°Cに冷却した。窒素雰囲気下にアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液, 20.3mL, 44.7mmol)を10分かけて滴下し、室温で4時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~15%)を用いて

精製することにより、黄色液体の目的化合物(7.90g, 収率82%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96–1.09 (21H, m), 1.29 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.90–4.01 (1H, m), 4.25–4.32 (1H, m), 4.95–5.10 (3H, m), 5.13–5.20 (1H, m), 7.24–7.39 (5H, m), 8.14–8.21 (2H, m), 8.23–8.30 (2H, m).

(89d) ベンジル{(2R, 3S)–3–ヒドロキシ–4–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]ブタン–2–イル}カルバメート

実施例(89c)で合成した(5R, 6S)–5, 10–ジメチル–3–オキソ–1–フェニル–9, 9–ジ(プロパン–2–イル)–2, 8–ジオキサ–4–アザ–9–シラウンデカン–6–イル 4–ニトロベンゾエート(7.90g, 14.5mmol)を塩化メチレン(150mL)に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0mol/L ヘキサン溶液, 30.0mL, 30.0mmol)を加え、窒素雰囲気下–40°Cで8時間攪拌した。反応液を0°Cまで戻し、メタノール(5.0mL)を加えた後、5規定水酸化ナトリウム水溶液(150mL)を加え、塩化メチレン(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=10%~15%)を用いて精製することにより、無色液体の目的化合物(3.70g, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.01–1.13 (21H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.72 (1H, br s), 3.55–3.67 (2H, m), 3.73 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 5.13 (1H, br s), 7.31–7.36 (5H, m).

(89e) (2S, 3R)–3–アミノ–1–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]ブタン–2–オール

実施例(89d)で合成したベンジル{(2R, 3S)–3–ヒドロキシ–4–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]ブタン–2–イル}カルバメート(3.70g, 9.35mmol)をエタノール(30mL)に溶解し、パラジウム炭素(1.00g)を加え、水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。セライト濾過後、減圧下溶媒を留去し、淡黄色液体の目的化合物(2.65g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04–1.14 (24H, m), 2.95–3.02 (1H, m), 3.30–3.35 (1H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 9.8, 6.3$ Hz), 3.76 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz).

(89f) N-{(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル}-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1. 20g, 2. 69mmol)、実施例(89e)で合成した(2S, 3R)-3-アミノ-1-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-オール(1. 08g, 4. 11mmol)、HOBT・H₂O(0. 44g, 3. 23mmol)、N-メチルモルホリン(0. 59 mL, 5. 38mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、室温でWSCl・HCl(0. 62g, 3. 23mmol)を加え、窒素雰囲気下18時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(30mL)を加え酢酸エチル(60mL)で抽出した。1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~50%)を用いて精製することにより、白色粉の目的化合物(1. 69g, 91%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.03-1.13 (21H, m), 1.34 (3H, d, J=6.3Hz), 1.35 (3H, d, J=6.8Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=4.0, 10.3Hz), 3.54-3.61 (2H, m), 3.73-3.78 (2H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.31 (1H, brm), 6.49 (1H, dd, J=2.9, 3.9Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=1.5, 2.3Hz), 7.02 (1H, t, J=1.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.09 (1H, d, J=8.7Hz), 8.49 (1H, d, J=2.7Hz), 9.52 (1H, brs).

(89g) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(4R, 5R)-4-メチル-5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(89f)で合成したN-[(1R, 2S)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエト

キシ]－5－{[6－(メチルスルホニル)ピリジン－3－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－カルボキサミド(1.69g, 2.45mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.88g, 4.90mmol)、トリエチルアミン(1.37mL, 9.80mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で5時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加え、酢酸エチル(60mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝10％～50％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.23g, 収率75％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.04-1.14 (21H, m), 1.34 (6H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.0, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.1, 10.3\text{Hz}$), 3.94 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 4.37-4.41 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=2.8, 8.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

(89h) {(4R, 5R)－2－[5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[6－(メチルスルホニル)ピリジン－3－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－4－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－5－イル}メタノール

実施例(89g)で合成した5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{5－[(4R, 5R)－4－メチル－5－{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロール－2－イル}フェノキシ)－2－(メチルスルホニル)ピリジン(1.23g, 1.83mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 2.11mL, 2.11mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間撹拌した。水(20mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝90％～100％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(715mg, 収率76％)を得た。

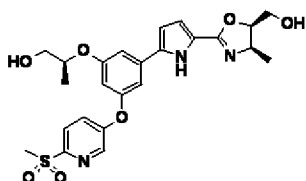
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.26 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.3\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.3, 10.3\text{Hz}$), 3.

85 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.36-4.42 (1H, m), 4.53-4.48 (1H, m), 4.70-4.76 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.57 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, 1.8Hz), 7.00 (1H, t, 1.8Hz), 7.43 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 516.17829($M+H$)⁺.

[0576] (実施例90)

(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



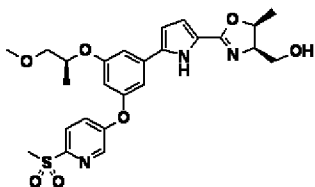
[0577] 実施例(89h)で合成した{(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル}メタノール(200mg, 0.39mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下-78°Cにて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.78mL, 0.78mmol)を加えた後、室温に戻して45分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(87mg, 収率45%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.29 (6H, t, $J = 5.9\text{ Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.79 (2H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.85 (2H, d, $J = 6.3\text{ Hz}$), 4.41 (1H, dt, $J = 16.3, 7.1\text{ Hz}$), 4.59 (1H, dd, $J = 11.5, 5.6\text{ Hz}$), 4.73-4.77 (1H, m), 6.38 (1H, s), 6.46 (1H, d, $J = 3.4\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 3.9\text{ Hz}$), 6.81 (1H, s), 6.98 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.01 (1H, d, $J = 8.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 502.16510 ($M+H$)⁺.

[0578] (実施例91)

{(4R, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール



[0579] (91a) N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.20g, 2.69mmol)と市販のL-スレオニノール(0.57g, 5.38mmol)をメタノール(25mL)に溶解し、室温で4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド n水和物(1.70g, 5.38mmol)を加え、窒素雰囲気下3.5時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチル(100mL)で希釈した。1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(883mg, 62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.23 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.30 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.4, 10.4\text{Hz}$), 3.87 (2H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.97-4.03 (1H, brm), 4.22-4.26 (1H, m), 4.55-4.58 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.8, 3.9\text{Hz}$), 6.57(1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 6.86(1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=2.7, 8.7\text{Hz}$), 8.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 10.05 (1H, brs).

(91b) N-[(1R, 2R)-2-ヒドロキシ-1-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチ

ル}プロピル]－5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[6－(メチルスルホニル)ピリジン－3－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロールー2－カルボキサミド

実施例(91a)で合成したN－[(1R, 2R)－2－ヒドロキシ－1－(ヒドロキシメチル)プロピル]－5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[6－(メチルスルホニル)ピリジン－3－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロールー2－カルボキサミド(883mg, 1.65mmol), トリエチルアミン(1.15mL, 8.27mmol), 4－ジメチルアミノピリジン(404mg, 3.31mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、室温でトリイソプロピルシリルクロリド(0.60mL, 2.81mmol)を加え、窒素雰囲気下20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝30％～60％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.03g, 90％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.05–1.08 (18H, m), 1.09–1.16 (3H, m), 1.23 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J=4.0, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=6.2, 10.4\text{Hz}$), 3.99–4.04 (1H, m), 4.03–4.06 (2H, m), 4.30–4.35 (1H, m), 4.56–4.61 (1H, m), 6.51 (1H, t, $J=3.4\text{Hz}$), 6.59 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.62–6.66 (2H, m), 6.85 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.46 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.49 (1H, brs).

(91c) 5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{5－[(4R, 5S)－5－メチルー4－{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロールー2－イル}フェノキシ)－2－(メチルスルホニル)ピリジン

実施例(91b)で合成したN－[(1R, 2R)－2－ヒドロキシ－1－{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}プロピル]－5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[6－(メチルスルホニル)ピリジン－3－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロールー2－カルボキサミド(1.03g, 1.49mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.54g, 2.99mmol)、トリエチルアミン(0.83mL, 5.97mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で4.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~50%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(901mg, 収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.03-1.13 (21H, m), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.52 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=3.9, 10.4\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.2, 10.5\text{Hz}$), 3.81 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 3.95 (1H, dd, $J=3.9, 10.4\text{Hz}$), 4.21-4.25 (2H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 4.89-4.93 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, s), 7.02 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

(91d) { (4R, 5S) - 2 - [5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { [6 - (メチルスルホニル)ピリジン - 3 - イル] オキシ } フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 5 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル } メタノール
実施例(91c)で合成した5 - (3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - { 5 - [(4R, 5S) - 5 - メチル - 4 - { [(トリイソプロピルシリル) オキシ] メチル } - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル } フェノキシ) - 2 - (メチルスルホニル)ピリジン(901mg, 1.34mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、0°Cでテトラブチルアンモニウムフルオリド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 1.54mL, 1.54mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1時間攪拌した。水(20mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=80%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(578mg, 収率84%)を得た。

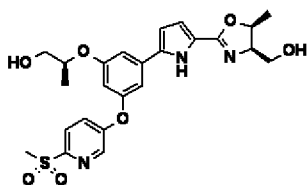
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.39 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.1, 10.4\text{Hz}$), 3.59 (1H, dd, $J=6.1, 10.4\text{Hz}$), 3.77 (1H, dd, $J=6.2, 11.2\text{Hz}$), 3.84 (1H, dd, $J=3.7, 11.8\text{Hz}$), 4.22-4.27 (1H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.68

(1H, d, J=3.9Hz), 6.90 (1H, t, 1.8Hz), 7.07(1H, t, 1.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=2.8, 8.7 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 8.49 (1H, d, J=2.8Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17933(M+H)⁺.

[0580] (実施例92)

(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0581] 実施例(91d)で合成した{(4R, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール(178mg, 0.35mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、-78℃にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.70mL, 0.70mmol)を加えた後、室温に戻して45分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(142mg, 収率82%)を得た。

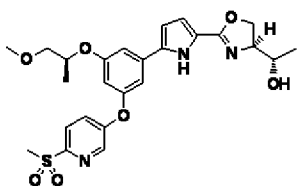
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.23 (3H, s), 3.76-3.87 (4H, m), 4.22-4.27 (1H, m), 4.53-4.60 (1H, m), 4.92-4.84 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.48 (1H, s), 6.69 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.87 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16583 (M+H)⁺.

[0582] (実施例93)

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-

{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール



[0583] (93a) N-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.20g, 2.69mmol), 市販のD-スレオニノール(0.34g, 3.23mmol), HOBT・H₂O(0.40g, 3.23mmol), N-メチルモルホリン(0.59mL, 5.38mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解し、室温でWSCl・HCl(0.62g, 3.23mmol)を加え、窒素雰囲気下20時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(30mL)を加え酢酸エチル(60mL)で抽出した。1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~7%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.24g, 86%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.25 (3H, d, J=6.3Hz), 1.33 (3H, d, J=6.3Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J=3.9, 10.3Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.3, 10.4Hz), 3.90-3.91 (2H, m), 3.98-4.03 (1H, brm), 4.23-4.29 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 6.50 (1H, t, J=3.2Hz), 6.58(1H, t, J=2.2Hz), 6.66 (1H, brm), 6.69-6.70 (1H, m), 6.85 (1H, t, J=1.7Hz), 7.03 (1H, t, J=1.7Hz), 7.44 (1H, dd, J=2.7, 8.7Hz), 8.04 (1H, d, J=8.7Hz), 8.48 (1H, d, J=2.7Hz), 9.77 (1H, brs).

(93b) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール

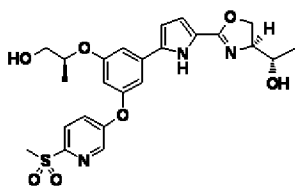
実施例(93a)で合成したN-[(1S, 2S)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.24g, 2.32mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.63g, 3.49mmol)、トリエチルアミン(0.97mL, 6.97mmol)を0℃で加え、窒素雰囲気下1時間攪拌した。自然に昇温させ室温で2時間攪拌後、50℃で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=60%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(800mg, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.24 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.33 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.0, 10.3\text{Hz}$), 3.58 (1H, dd, $J=6.3, 10.3\text{Hz}$), 3.71 (1H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.08-4.14 (2H, m), 4.41-4.44 (1H, m), 4.54-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.56 (1H, t, $J=2.1\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, 2.0Hz), 7.05 (1H, t, 1.9Hz), 7.42 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 516.17981($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0584] (実施例94)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ]プロパン-1-オール



[0585] 実施例(93b)で合成した(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-

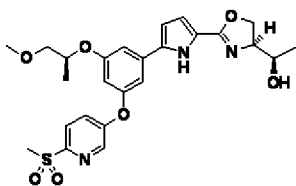
イル}エタノール(187mg, 0.36mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解して -78°C へ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.73mL, 0.73mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(70mL)で抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(134mg, 74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.28 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.22 (3H, s), 3.72-3.81 (3H, m), 4.13-4.19 (2H, m), 4.42-4.45 (1H, m), 4.59-4.65 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.83 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 502.16521 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0586] (実施例95)

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール



[0587] (95a) N-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(78k)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.47g, 3.29mmol)、市販のD-アロースレオニノール(0.52g, 4.94mmol)、HOBT $\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.49g, 3.62mmol)、N-メチルモルホリン(0.72mL, 6.58mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、室温でWSC

I·HCl(0.76g, 3.95mmol)を加え、窒素雰囲気下5.5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水(40mL)を加え酢酸エチル(70mL)で抽出した。飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.42g, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.31 (3H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 1.32 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.84-2.86 (1H, m), 2.89 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9$, 10.3Hz), 3.59 (1H, dd, $J=6.3$, 10.3Hz), 3.80-3.84 (1H, brm), 3.92-3.96 (1H, m), 4.07-4.11 (2H, brm), 4.54-4.59 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=2.9$, 3.9Hz), 6.57 (1H, t, $J=2.2\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=2.3$, 3.9Hz), 6.80 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=1.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, dd, $J=2.8$, 8.7Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.47 (1H, d, $J=2.8\text{Hz}$), 9.94 (1H, brs).

(95b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール

実施例(95a)で合成したN-[(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1.42g, 2.66mmol)をテトラヒドロフラン(25mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.72g, 3.99mmol)、トリエチルアミン(1.11mL, 7.98mmol)を0℃で加え、窒素雰囲気下1時間攪拌した。自然に昇温させ室温で1時間攪拌後、50℃で2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(758mg, 収率55%)を得た。

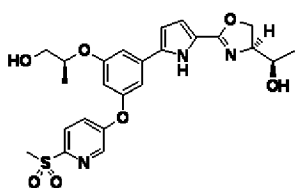
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=4.0$, 10.4Hz), 3.59 (1H, dd, $J=6.2$, 10.4Hz), 4.

20-4.27 (4H, m), 4.56-4.62 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=3.8Hz), 6.41(1H, d, J=3.8Hz), 6.57 (1H, t, J=2.1Hz), 6.90 (1H, t, 1.8Hz), 7.07 (1H, t, 1.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz), 8.50 (1H, d, J=2.8Hz).

MS (ESI) m/z: 516.17893(M+H)⁺.

[0588] (実施例96)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ]プロパン-1-オール



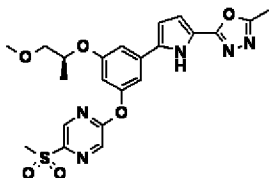
[0589] 実施例(95b)で合成した(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール(178mg, 0.35mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解して-78℃へ冷却し、窒素雰囲気下、三臭化ほう素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.69mL, 0.69mmol)を加えた。自然に昇温させ室温で30分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液を中和し、塩化メチレン(70mL)で抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(132mg, 76%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.19 (3H, d, 6.3Hz), 1.31 (3H, d, J=6.3Hz), 3.23 (3H, s), 3.73-3.81 (2H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 4.32 (1H, s), 4.34 (1H, d, J=1.5Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=3.9Hz), 6.49 (1H, d, J=2.1Hz), 6.54 (1H, d, J=3.9Hz), 6.87 (1H, t, J=1.8Hz), 7.02(1H, t, J=1.8Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.8, 8.6Hz), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz), 8.47 (1H, d, J=2.8Hz).

MS (ESI) m/z: 502.16427 (M+H)⁺.

[0590] (実施例97)

2- {3- [(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-5-(メチルスルホニル)ピラジン



[0591] (97a) 5-(メチルスルファニル)ピラジン-2-アミン

2-アミノピラジン(50.8g, 0.53mol)を塩化メチレン(1.0L)に溶解し、N-ブロモコハク酸イミド(97.9g, 0.55mol)を0℃で30分かけて加え、窒素雰囲気下0℃で2時間半撹拌した。反応液を室温まで戻し、析出物を濾別した。濾別した析出物は酢酸エチルを用いて洗浄した。母液を集めて減圧下溶媒を留去した。この操作を2回繰り返し得られた母液を減圧下溶媒留去することで黄色固体の化合物が得られた。

[0592] これをN, N-ジメチルホルムアミド(300mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(75.0g, 1.07mol)を加え、窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、水(1.5L)を加え、酢酸エチル(1.0L)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=20%~30%)を用いて精製することにより、橙色固体の目的化合物(42.5g, 収率56%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.52 (3H, s), 4.41 (2H, br s), 7.92 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(97b) 2-クロロ-5-(メチルスルファニル)ピラジン

亜硝酸ナトリウム(50.9g, 0.74mol)を水(150mL)に溶解し、5規定塩酸水溶液(1.0L)中に0℃で一時間かけて滴下した。その後、実施例(97a)で合成した5-(メチルスルファニル)ピラジン-2-アミン(40.4g, 0.28mol)を0℃で40分かけて加え、0℃で一時間撹拌した。反応液を室温まで戻し、水(500mL)を加え、酢酸エチル(1.0L)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~20%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(11.9g, 収率26%)を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.57 (3H, s), 8.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(97c) 2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(97b)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルファニル)ピラジン(10.82g, 67.4mmol)を塩化メチレン(200mL)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(約65%, 37.4g, 約140mmol)を0°Cでゆっくり加え、窒素雰囲気下0°Cで一時間半撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水(300mL)を加え、塩化メチレン(400mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することで白色固体の目的化合物(10.1g, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.27 (3H, s), 8.70 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.09 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(97d) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル

実施例(78g)で合成した2-ベンジル 1-t-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート(3.40g, 7.06mmol)と実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(1.92g, 7.06mmol)をアセトニトリル(35mL)に溶解させ、炭酸カリウム(2.93g, 21.2mmol)を加え窒素雰囲気下で11時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水(100mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)を用いて精製した。

[0593] 得られた茶色固体(3.85g)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~60%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(3.58g, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 5.34 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 3.9, 2.9$ Hz), 6.70 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.93 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 3.9, 2.4$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 7.34-7.45 (5H, m), 8.50 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 9.18 (1H, s).

(97e) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(97d)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(3.58g, 6.66mmol)をメタノール(100mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(2.00g)を加えて水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、テトラヒドロフランで洗浄した。減圧下溶媒を留去することで白色固体の目的化合物(2.56g, 86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 9.4, 5.9$ Hz), 4.72 (1H, s), 6.49 (1H, s), 6.66 (1H, s), 6.99 (2H, s), 7.29 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.79 (1H, s), 10.23 (1H, br s).

(97f) 2-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[5-(5-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]フェノキシ}-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(97e)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール

−2−カルボン酸(700mg, 1.56mmol)、4−ジメチルアミノピリジン(172mg, 1.41mmol)を塩化メチレン(15mL)に溶解し、室温でWSCI・HCl(689mg, 3.60mmol)、アセトヒドラジド(255mg, 3.44mmol)を加え、窒素雰囲気下14時間撹拌した。反応液を塩化メチレン(50mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。

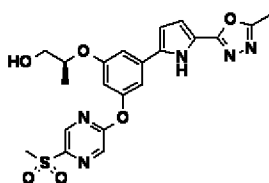
[0594] 得られた黄色固体(788mg)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、p−トルエンスルホニルクロリド(597mg, 3.13mmol)、トリエチルアミン(0.87mL, 6.26mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で6時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(456mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.36 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.56–4.63 (1H, m), 6.59 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.08 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.43 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 486.14274 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0595] (実施例98)

(2S)−2−(3−[5−(5−メチル−1, 3, 4−オキサジアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]−5−{[5−(メチルスルホニル)ピラジンを2−イル]オキシ}フェノキシ)プロパン−1−オール



[0596] 実施例(97f)で合成した2−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−[5−(5−メチル−1, 3, 4−オキサジアゾール−2−イル)−1H−ピロール−2−イル]フェノキシ}−5−(メチルスルホニル)ピラジン(382mg, 0.79mmol)を塩化メチ

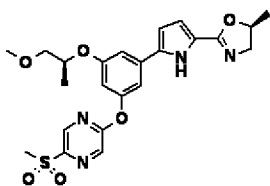
レン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下 -78°C にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 1.58mL, 1.58mmol)を加えた後、室温に戻して1.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(219mg, 収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.25 (3H, s), 3.79–3.82 (2H, m), 4.54–4.61 (1H, m), 6.57 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.63 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.84 (1H, br s).

MS (ESI) m/z : 472.12965 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0597] (実施例99)

2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン



[0598] 実施例(97e)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(700mg, 1.56mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(96mg, 0.78mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、室温でWSCI $\cdot$ HCl(480mg, 2.50mmol)、(R)-1-アミノ-2-プロパノール(283 μ L, 3.60mmol)を加え、窒素雰囲気下14時間撹拌した。反応液を塩化メチレン(60mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/

塩化メチレン＝0%～8%)を用いて精製した。

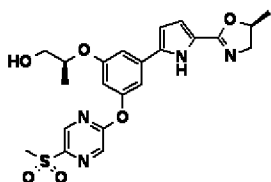
[0599] 得られた白色固体(546mg)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(377mg, 2.16mmol)、トリエチルアミン(0.45mL, 3.25mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で4時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン＝0%～5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(509mg, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49–3.62 (3H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 13.5, 8.8$ Hz), 4.53–4.61 (1H, m), 4.79–4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.91 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.49 (1H, s), 8.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 487.16506 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0600] (実施例100)

(2S)–2–(3–{5–[(5S)–5–メチル–4,5–ジヒドロ–1,3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール



[0601] (実施例99)で合成した2–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{5–[(5S)–5–メチル–4,5–ジヒドロ–1,3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}フェノキシ)–5–(メチルスルホニル)ピラジン(426mg, 0.88mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下–78℃にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 1.76mL, 1.76mmol)を加えた後、室温に戻して1.5時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去

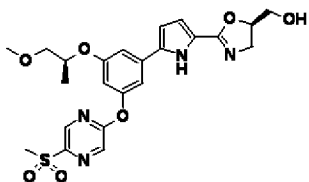
し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／塩化メチレン＝0%～5%）を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物（243mg，収率59%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.44 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.25 (3H, s), 3.56 (1H, dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz), 4.61 (1H, q, $J = 5.6$ Hz), 4.86 (1H, dt, $J = 11.6, 4.5$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.50 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.89 (1H, s), 6.99 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 473.14774 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0602] (実施例101)

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール



[0603] (101a) N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(97e)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.07g, 2.39mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、室温でWSCl $\cdot$ HCl(732mg, 3.82mmol)、(S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(500mg, 5.49mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(146mg, 1.19mmol)を加え、窒素雰囲気下25時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：メタノール／塩化メチレン＝0%～5%）を用いて精製することで、白色固体の

目的物(666mg, 54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (4H, d, $J = 6.1$ Hz), 3.24 (4H, s), 3.42 (3H, s), 3.53 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.59–3.63 (5H, m), 3.84–3.87 (1H, m), 4.58 (1H, dt, $J = 11.7, 5.2$ Hz), 6.41 (1H, s), 6.50 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.08 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.79 (1H, s).

(101b) N-[(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(101a)で合成したN-[(2S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(666mg, 1.28mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.89mL, 6.40mmol)、トリイソプロピルシリルクロリド(410 μL , 1.92mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(234mg, 1.92mmol)を加え、窒素雰囲気下で14時間攪拌した。反応液を塩化メチレン(50mL)で希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=10%~60%)を用いて精製することで、白色固体の目的物(558mg, 64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06–1.15 (21H, m), 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.13 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 6.8$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 10.0, 6.1$ Hz), 3.73 (1H, td, $J = 7.0, 3.1$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz), 3.87 (1H, s), 4.58 (1H, dd, $J = 10.3, 6.3$ Hz), 6.33 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.50 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.60 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 9.44 (1H, s).

(101c) 2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5R)-5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-

2-イル]-1H-ピロールー2-イル}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(101b)で合成したN-{(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル}-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロールー2-カルボキサミド(558mg, 0.82mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(287mg, 1.65mmol)、トリエチルアミン(0.34mL, 2.47mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で6時間撹拌した。反応液に水(40mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(496mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.00-1.13 (21H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.83-4.04 (4H, m), 4.57 (1H, td, $J = 6.3, 4.3$ Hz), 4.72-4.79 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.90 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(101d){(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロールー2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール

実施例(101c)で合成した2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5R)-5-{[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロールー2-イル}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン(496mg, 0.82mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 0.82mL, 0.82mmol)を加え、窒素雰囲気下で2時間撹拌した。反応液に水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製する

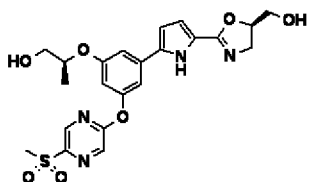
ことにより、白色固体の目的化合物(133mg, 収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz), 3.79 (1H, dd, $J = 14.3, 7.6$ Hz), 3.88 (1H, dd, $J = 12.5, 3.1$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 14.3, 10.0$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz), 4.85–4.78 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 503.15918 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0604] (実施例102)

(2S)–2–(3–{5–[(5R)–5–(ヒドロキシメチル)–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール



[0605] 実施例(101d)合成した{(5R)–2–[5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–5–イル}メタノール(105mg, 0. 21mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、窒素雰囲気下–78℃にて三臭化ホウ素(1. 0mol/L塩化メチレン溶液, 315 μL , 0. 315mmol)を加えた後、室温に戻して1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: メタノール/塩化メチレン=0%~7. 5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(67mg, 収率66%)を得た。

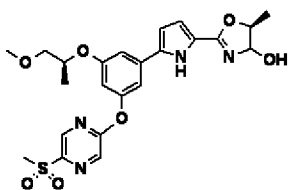
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.70–3.91 (5H, m), 4.03 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 4.85–4.78 (1H, m), 6.47 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.58 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.5$ Hz),

6.92 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.01 (1H, t, J = 1.6 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.80 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 489.14448 (M+H)⁺.

[0606] (実施例103)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-オール



[0607] (103a) ベンジル L-スレオニネート

L-スレオニン 21.2g (178mmol) をトルエン (100mL) に溶解し、ベンジルアルコール (100mL, 966mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物 (35.0g, 194mmol) を加え、窒素雰囲気下 17 時間加熱還流した。室温まで冷却した後、水 (200mL) を加え、酢酸エチル (100mL) で 3 回洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチル (100mL) で 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/塩化メチレン = 0% ~ 15%) を用いて精製することにより、白色固体の目的物 (10.6g, 収率 28%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.22 (3H, d, J=6.3Hz), 3.30 (1H, d, J= 6.3Hz), 3.49 (1H, brs), 5.19 (2H, s), 7.34-7.39 (5H, m).

(103b) ベンジル N-{[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}-L-スレオニネート

実施例 (97e) で合成した 5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ]フェニル}}-1H-ピロール-2-カルボン酸 (9.49g, 21.2mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) に溶解し、実施例 (103a) で合成した ベンジル L-スレオニネート (4.44g, 2

1. 2mmol)、WSCI・HCl(4. 88g, 25. 5mmol)、HOBT・H₂O(3. 15g, 23. 3mmol)、N-メチルモルホリン(4. 66mL, 42. 4mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で1. 5時間攪拌した。水(200mL)を加え、酢酸エチル(200ml)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的物(13. 5g, 収率~100%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.27 (3H, d, J=6.3Hz), 1.35 (3H, d, J=6.3Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52 (1H, dd, J= 4.3, 10.2Hz), 3.61 (1H, dd, J= 5.9, 10.2Hz), 4.44 (1H, m), 4.59 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J=2.7, 8.6Hz), 5.21 (1H, d, J=12.5Hz), 5.25 (1H, d, J=12.5Hz), 6.52 (1H, t, J=3.9Hz), 6.67 (1H, t, J=2.0Hz), 6.71 (1H, brd, J=8.6Hz), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 3.9Hz), 6.94 (1H, t, J=1.9Hz), 7.08 (1H, t, J=1.9Hz), 7.33-7.38 (5H, m), 8.49(2H, m), 8.81 (2H, m), 9.63 (1H, brs).

(103c) ベンジル (4S, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メトキシエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-カルボキシレート

実施例(103b)で合成したベンジル N-{[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メトキシエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}-L-スレオニネート(13. 5g, 21. 2mmol)を塩化メチレン(150mL)に溶解し、-78°Cに冷却した。ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファー トリフルオリド(5. 47mL, 29. 7mmol)を滴下し、-78°Cで40分間攪拌した。炭酸カリウム(5. 86g, 42. 4mmol)を加え、室温まで徐々に昇温させながら1. 5時間攪拌した。0°Cにて飽和炭酸水素ナトリウム水(100mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(9. 68g, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.35 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.58 (1H, m), 4.94 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 5.02 (1H, m), 5.19 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 5.24 (1H, d, $J=12.1\text{Hz}$), 6.51 (1H, t, $J=3.9\text{Hz}$), 6.66 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.78 (1H, t, $J=3.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 7.35–7.39 (5H, m), 8.48 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.81 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

(103d) (5S)–2–[5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–5–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–4–オール

実施例(103c)で合成したベンジル (4S, 5S)–2–[5–(3–[(1S)–2–メトキシ–1–メトキシエトキシ]–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–5–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–4–カルボキシレート(1.53g, 2.47mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(600mg)を加えて水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、酢酸エチルで洗浄した。減圧下溶媒を留去した。

[0608] 得られた残渣をアセトニトリル(60mL)に溶解し、0°Cにて硝酸二アンモニウム セリウム(IV) (2.03g, 3.70mmol)の水(30mL)溶液を滴下した。窒素雰囲気下室温で17時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水(30mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(645mg, 収率52%)を得た。

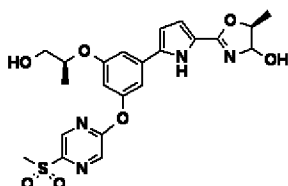
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.37 (6/3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 1.47 (3/3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J=4.3, 10.2\text{Hz}$), 3.60 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.50–4.66 (2H, m), 5.39 (2/3H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 5.66 (1/3H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.50 (1H, brd, $J=3.9\text{Hz}$), 6.65 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 6.82 (1H, brd, $J=3.9\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 8.48 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.80 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

=1.2Hz).

MS (ESI) m/z : 503.16004(M+H)⁺.

[0609] (実施例104)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-オール



[0610] 実施例(103d)で合成した(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-オール(410mg, 0.816mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、-78℃に冷却した。三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 2.04mL, 2.04mmol)を加え、室温まで徐々に昇温しながら2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~10%)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(362mg, 収率91%)を得た。

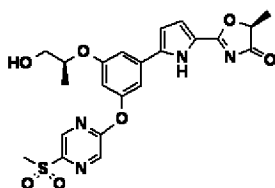
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (3H, d, J=6.3Hz), 1.38 (6/3H, d, J=6.7Hz), 1.49 (3/3H, d, J=6.7Hz), 3.23 (3H, s), 3.76 (2H, brd, J= 5.5Hz), 4.51-4.57 (2H, m), 5.39 (2/3H, d, J=3.5Hz), 5.66 (1/3H, d, J=6.7Hz), 6.49 (1H, d, J=3.9Hz), 6.61 (1H, t, J=2.4Hz), 6.81 (1H, d, J=3.9Hz), 6.94 (1H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1H, t, J=2.0Hz), 8.47 (2H, d, J=1.2Hz), 8.78 (2H, d, J=1.2Hz).

MS (ESI) m/z : 489.14439(M+H)⁺.

[0611] (実施例105)

(5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]

－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－4(5H)－オン



[0612] (105a) (5S)－2－[5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[5－(メチルスルホニル)ピラジン－2－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－4(5H)－オン

実施例(103d)で合成した(5S)－2－[5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[5－(メチルスルホニル)ピラジン－2－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－4－オール(80.0mg, 0.159mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、重クロム酸ピリジニウム(240mg, 0.638mmol)、モレキュラーシーブス4A(200mg)を加え、窒素雰囲気下室温で2時間攪拌した。セライト濾過後に減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝50％～70％)を用いて精製することにより、白色固体の目的物(44.1mg, 収率55％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.36 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.62 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.25 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.52(1H, dd, $J=3.9, 10.2\text{Hz}$), 3.62 (1H, dd, $J=5.9, 10.2\text{Hz}$), 4.62 (1H, m), 4.81 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, t, $J=2.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 8.52 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.82 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

(105b) (5S)－2－[5－(3－[(1S)－2－ヒドロキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[5－(メチルスルホニル)ピラジン－2－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－4(5H)－オン

実施例(105a)で合成した(5S)－2－[5－(3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－{[5－(メチルスルホニル)ピラジン－2－イル]オキシ}フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－4(5H)－オン(100mg, 0.200mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、 -78°C に冷

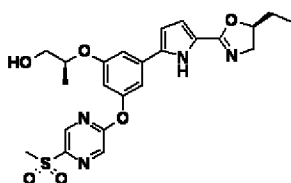
却した。三臭化ホウ素 (1.0 mol/L 塩化メチレン溶液, 0.260 mL, 0.260 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水 (10 mL) を加え、塩化メチレン (10 mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: メタノール/塩化メチレン = 0% ~ 10%) を用いて精製することにより、白色固体の目的物 (98.0 mg, 収率 ~ 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 1.63 (3H, dd, $J=2.7, 7.0\text{Hz}$), 3.26 (3H, s), 3.80-3.84 (2H, m), 4.62 (1H, m), 4.84 (1H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 6.69 (1H, m), 7.03 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.26 (1H, brd, $J=3.9\text{Hz}$), 8.51 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.81 (2H, d, $J=1.2\text{Hz}$).

MS (ESI) m/z : 487.12874 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0613] (実施例106)

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0614] (106a) ベンジル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキシレート

実施例(78d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (26.79g, 86.9 mmol) と実施例(78f)で合成した2-ベンジル 1-*t*-ブチル 5-ブromo-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシレート (32.32g, 85.0 mmol) とを1,4-ジオキサン (360 mL) + 水 (90 mL) に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン錯体 (2.34g, 2.87 mmol)、炭酸カリウム (30.40g, 220 mmol) を加え、窒素雰囲気下60°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後に水 (1000 mL) を加え、酢酸エチル (700 mL) で抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。

[0615] 得られた残渣を塩化メチレン(100mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(120mL)を加え室温にて1時間攪拌した。減圧下反応液を濃縮した後に酢酸エチル(500mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~50%)を用いて精製することにより、茶色油状の目的化合物(17.40g, 収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 4.52-4.59 (1H, m), 5.35 (2H, s), 6.42 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.77 (1H, br s), 6.80 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 7.45-7.33 (5H, m), 9.94 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 382(M+H) $^+$.

(106b) ベンジル 5- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ-1-メチルエトキシ}]-5-[(\text{トリイソプロピルシリル})\text{オキシ}]フェニル\}-1H\text{-ピロール-2-カルボキシレート}$

実施例(106a)で合成したベンジル 5- $\{3\text{-ヒドロキシ-5-}[(1S)-2\text{-メトキシ-1-メチルエトキシ}]フェニル\}-1H\text{-ピロール-2-カルボキシレート}$ (27.35g, 71.7mmol)を塩化メチレン(350mL)に溶解し、トリイソプロピルシリルクロリド(18.4mL, 86.0mmol)、トリエチルアミン(30.0mL, 215mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(10.53g, 86.2mmol)を加え窒素雰囲気下室温で4時間攪拌した。水(400mL)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=3%~20%)を用いて精製することにより、淡黄色油状の目的物(34.41g, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.49-4.56 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.43 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.71 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 7.32-7.45 (5H, m), 9.19 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 538(M+H)⁺.

(106c) 5- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[(\text{トリイソプロピルシリル})\text{オキシ}]フェニル\}-1H\text{-ピロール}-2\text{-カルボン酸}$

実施例(106b)で合成したベンジル 5- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[(\text{トリイソプロピルシリル})\text{オキシ}]フェニル\}-1H\text{-ピロール}-2\text{-カルボキシレート}$ (34.40g, 64.0mmol)をエタノール(320mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(3.54g)を加えて水素雰囲気下に2時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、減圧下溶媒を留去することで白色固体の目的化合物(27.31g, 収率95%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400Hz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.30 (3H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.46 (1H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.61-4.69 (1H, m), 6.43 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 3.7, 2.2$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.98 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 10.02 (1H, br s).

MS (FAB) m/z : 448(M+H)⁺.

(106d) N- $[(2R)-2\text{-ヒドロキシブチル}]-5-(3-\{[(2S)-1\text{-メトキシプロパン}-2\text{-イル}]\text{オキシ}\}-5-[(\text{トリプロパン}-2\text{-イルシリル})\text{オキシ}]フェニル)-1H\text{-ピロール}-2\text{-カルボキサミド}$

実施例(106c)で合成した5- $\{3-[(1S)-2\text{-メトキシ}-1\text{-メチルエトキシ}]-5-[(\text{トリイソプロピルシリル})\text{オキシ}]フェニル\}-1H\text{-ピロール}-2\text{-カルボン酸}$ (1.03g, 2.30mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、公知(Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 2245.)の方法で合成した(2R)-1-アミノブタン-2-オール(0.40g, 4.49mmol)、WSC $\cdot$ HCl(1.15g, 6.00mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(280mg, 2.29mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.01g

, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.11 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.23–1.30 (3H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.49–1.60 (2H, m), 3.27–3.35 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.62–3.69 (1H, m), 3.70–3.76 (1H, m), 4.49–4.56 (1H, m), 6.33 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 3.5, 3.1$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 9.58 (1H, s).

(106e) (5S)–5–エチル–2–[5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール

実施例(106d)で合成したN–[(2R)–2–ヒドロキシブチル]–5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]フェニル)–1H–ピロール–2–カルボキサミド(1.01g, 1.95mmol)をテトラヒドロフラン(40mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(600mg, 3.44mmol)、トリエチルアミン(1.60mL, 11.48mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で8時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=50%～70%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(980mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.09–1.14 (18H, m), 1.24–1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.71–1.82 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.57–3.63 (2H, m), 4.04 (2H, dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz), 4.51–4.56 (1H, m), 4.62–4.68 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.76 (1H, s).

(106f) 2–(3–{5–[(5S)–5–エチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}フェノキシ)–5–(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(106e)で合成した(5S)-5-エチル-2-[5-(3-{[(2S)-1-メキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(980mg, 1.95mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 4.00mL, 4.00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で1時間半撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、黄色固体を得た。

[0616] これをアセトニトリル(20mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(420mg, 2.18mmol)、炭酸セシウム(1.42g, 4.36mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。この反応液に水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル=100%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(860mg, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.81-1.94 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.56 (1H, dd, $J = 10.6, 3.9$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 3.74 (1H, dd, $J = 12.7, 7.6$ Hz), 4.17 (1H, dd, $J = 12.1, 9.8$ Hz), 4.74 (1H, br s), 4.99 (1H, br s), 6.61 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.74 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.40 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.82 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(106g) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

実施例(106f)で合成した2-(3-{5-[(5S)-5-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン(860mg, 1.72mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩

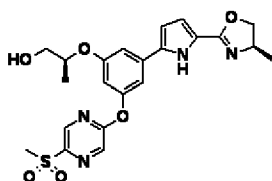
化メチレン溶液, 2. 50mL, 2. 50mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下室温で2時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~4%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(764mg, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.02 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.67-1.85 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.63 (1H, dd, $J = 13.7, 7.8$ Hz), 3.73-3.83 (2H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 13.7, 9.4$ Hz), 4.60 (1H, br s), 4.72 (1H, br s), 6.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 487.16397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0617] (実施例107)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0618] (107a) N-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(2.25g, 5.03mmol)をメタノール(50mL)に溶解し、D-アラニノール(0.70mL, 8.97mmol)、4-(4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(3.05g, 11.02mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一日攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、

酢酸エチル(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=80%~100%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.95g, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.23–1.28 (3H, m), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 11.1, 6.1$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 10.9, 3.5$ Hz), 4.24 (1H, br s), 4.53 (1H, br s), 6.05 (1H, s), 6.41 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.45 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.74 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 9.60 (1H, s).

(107b) (4R)–2–[5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–4–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール

実施例(107a)で合成したN–[(2R)–1–ヒドロキシプロパン–2–イル]–5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]フェニル)–1H–ピロール–2–カルボキサミド(1.95g, 3.76mmol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(1.25g, 7.18mmol)、トリエチルアミン(2.80mL, 20.09mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで一日攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(80mL)を加え、塩化メチレン(120mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=50%~80%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(1.18g, 収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.12 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.23–1.31 (3H, m), 1.31–1.35 (6H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.93 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.33 (1H, br s), 4.49 (1H, dd, $J = 9.0, 8.2$ Hz), 4.54 (1H, br s), 6.40 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.77 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

(107c) 3- {[(2S) - 1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ} - 5- {5- [(4R) - 4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1H-ピロール-2-イル}フェノール

実施例(107b)で合成した(4R) - 2- [5- (3- {[(2S) - 1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ} - 5- [(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル) - 1H-ピロール-2-イル] - 4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール(1. 18g, 2. 42mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1. 0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 3. 00mL, 3. 00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で30分間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、黄色固体の目的化合物(720mg, 収率90%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, J = 10.2, 4.7 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.02 (1H, t, J = 7.6 Hz), 4.47-4.61 (3H, m), 6.38 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.48 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.73 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.09 (1H, s), 11.09 (1H, s).

(107d) 2-ブromo-5-(メチルスルホニル)ピラジン

2, 5-ジブromoピラジン(270mg, 1. 14mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、ナトリウムチオメキシド(320mg, 4. 57mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で二時間半攪拌した。この反応液に水(10mL)を加え、ジエチルエーテル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~10%)を用いて精製することにより、黄色固体を得た。

[0619] これを塩化メチレン(10mL)に溶解し、m-クロロ過安息香酸(約65%, 580mg, 約2. 2mmol)を室温に加えて、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)を加え、塩化メチレン(10mL)で抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝15％～25％）を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物（190mg，収率70％）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.26 (3H, s), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.06 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(107e) 2-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(107c)で合成した3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(340mg, 1.03mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、実施例(107d)で合成した2-ブロモ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(300mg, 1.27mmol)と炭酸セシウム(850mg, 2.61mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で4時間半撹拌した。この反応液に水(20mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル＝100％）を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(456mg, 収率91％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 4.3$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 3.9$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.93 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.33 (1H, br s), 4.51 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.58 (1H, br s), 6.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

(107f) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

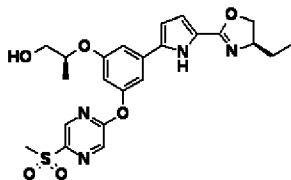
実施例(107e)で合成した2-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{5-[(4R)-4-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン(456 mg, 0.94mmol)を塩化メチレン(5.0mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 1.50mL, 1.50mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で3時間攪拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=4%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(330mg, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.22 (3H, s), 3.71 (1H, dd, $J = 11.7, 4.3$ Hz), 3.81 (1H, dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz), 4.05-4.14 (1H, m), 4.38-4.45 (1H, m), 4.59-4.67 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.62 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.27 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 473.14930 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0620] (実施例108)

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0621] (108a) (4R)-4-エチル-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.

40g, 3.13mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、(R)－(－)－2－アミノ－1－ブタノール(0.65g, 7.29mmol)、4－(4,6－ジメトキシ－1,3,5－トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド n水和物(1.75g, 6.32mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で2日間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝50％～80％)を用いて精製することにより、白色泡状の化合物を得た。

- [0622] これををテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.80g, 4.59mmol)、トリエチルアミン(1.20mL, 8.61mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で一晩撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(60mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝70％～90％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(965mg, 収率62％)を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.00 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.07-1.14 (18H, m), 1.23-1.31 (3H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.56-1.65 (1H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.0, 5.6$ Hz), 4.01 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.15-4.21 (1H, m), 4.44 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.49-4.54 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.71 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.76 (1H, t, $J = 1.7$ Hz).

(108b) 3－{5－[(4R)－4－エチル－4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロール－2－イル}－5－{[(2S)－1－メトキシプロパン－2－イル]オキシ}フェノール

実施例(108a)で合成した(4R)－4－エチル－2－[5－(3－{[(2S)－1－メトキシプロパン－2－イル]オキシ}－5－[(トリプロパン－2－イルシリル)オキシ]フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール(965mg, 1.93mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオ

リド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 2.50mL, 2.50mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(550mg, 収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.10 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.73 (1H, td, $J = 14.1, 7.0$ Hz), 1.85 (1H, td, $J = 14.0, 7.0$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.09–4.15 (1H, m), 4.32–4.40 (1H, m), 4.48–4.57 (2H, m), 6.36 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 11.12 (1H, br s).

(108c) 2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(108b)で合成した3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール(272mg, 0.79mmol)をアセトニトリル(5.0mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(220mg, 1.14mmol)と炭酸セシウム(640mg, 1.96mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で3時間半攪拌した。この反応液に水(20mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~3%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(417mg, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.53–1.60 (1H, m), 1.65–1.72 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.6, 5.9$ Hz), 4.01 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 4.11–4.19 (1

H, m), 4.41-4.46 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.64 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.47 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.80 (1H, d, J = 0.8 Hz).

(108d) (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジンを2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

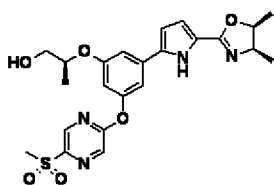
実施例(108c)で合成した2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン(417 mg, 0.83mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 1.00mL, 1.00mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(20mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(325mg, 収率80%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.01 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.57-1.64 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.78-3.80 (2H, m), 4.02 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.47 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.57-4.63 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.49 (1H, s), 6.73 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.79 (1H, s).

MS (ESI) m/z: 487.16468 (M+H)⁺。

[0623] (実施例109)

(2S)-2-(3-{5-[(4R,5S)-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジンを2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



[0624] (109a) N-[(2R, 3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(0.89g, 1.99mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、実施例(88a)で合成した(2R, 3R)-3-アミノブタン-2-オール(0.41g, 4.60mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(1.20g, 4.34mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(722mg, 収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.29 (3H, m), 1.24 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.28 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34 (1H, br s), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz), 3.84 (1H, br s), 4.03-4.13 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.06 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 3.7, 2.9$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 9.49 (1H, br s).

(109b) (4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

実施例(109a)で合成したN-[(2R, 3R)-3-ヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(722mg, 1.39mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、実施例(88a)で合成した(2R, 3R)-3-アミノブタン-2-オール(0.41g, 4.60mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(1.20g, 4.34mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=60%~80%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(722mg, 収率70%)を得た。

mol)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(430mg, 2.47mmol)、トリエチルアミン(1.20mL, 8.61mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で一晩撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=40%~70%)を用いて精製することにより、黄色液体の目的化合物(700mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.23-1.30 (3H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.24-4.32 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.78-4.85 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.73-6.75 (2H, m).

(109c) 3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール

実施例(109b)で合成した(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール(700mg, 1.39mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 2.00mL, 2.00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~3%)を用いて精製することにより、黄色液体の目的化合物(420mg, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.35-1.40 (6H, m), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.0, 4.5$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz), 4.40-4.48 (1H, m), 4.48-4.56 (1H, m), 4.86-4.94 (1H, m), 6.38 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, d,

J = 3.9 Hz), 6.72 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.09 (1H, s).

(109d) 2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン

実施例(109c)で合成した3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール(420mg, 1.22mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(345mg, 1.46mmol)、炭酸セシウム(1.02g, 3.13mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。この反応液に水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(513mg, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.19-1.28 (6H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.24 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.4, 5.7 Hz), 4.25-4.35 (1H, m), 4.57-4.63 (1H, m), 4.81-4.91 (1H, m), 6.52 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.76 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.81 (1H, d, J = 1.6 Hz).

(109e) ((2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

実施例(109d)で合成した2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノキシ)-5-(メチルスルホニル)ピラジン(513mg, 1.02mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0 mol/L 塩化メチレン溶液, 1.50mL, 1.50mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下室温で2時間撹拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(20mL)を加え

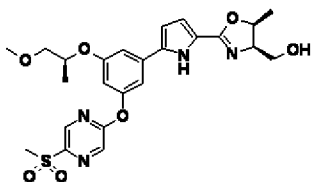
、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=4%~5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(390mg, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.22 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.76–3.79 (2H, m), 4.25–4.33 (1H, m), 4.54–4.60 (1H, m), 4.81–4.88 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 487.16580 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0625] (実施例110)

{(4R, 5S)–2–[5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–{[5–(メチルスルホニル)ピラジン–2–イル]オキシ}フェニル)–1H–ピロール–2–イル]–5–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–4–イル}メタノール



[0626] (110a) N–[(2R, 3R)–1, 3–ジヒドロキシブタン–2–イル]–5–(3–{[(2S)–1–メトキシプロパン–2–イル]オキシ}–5–[(トリプロパン–2–イルシリル)オキシ]フェニル)–1H–ピロール–2–カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5–{3–[(1S)–2–メトキシ–1–メチルエトキシ]–5–[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}–1H–ピロール–2–カルボン酸(2.05g, 4.58mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、市販のL–スレオニノール(1.50g, 14.27mmol)、4–(4, 6–ジメトキシ–1, 3, 5–トリアジン–2–イル)–4–メチルモルホリニウムクロリド n水和物(2.85g, 10.30mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~7%)を用いて精製することにより、白色泡

状の目的化合物(2. 10g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.21-1.33 (6H, m), 1.22 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.44 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.57 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 3.83 (2H, br s), 3.96 (1H, br s), 4.26 (1H, ddd, $J = 12.5, 6.3, 2.0$ Hz), 4.45-4.53 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 3.5, 2.7$ Hz), 6.68-6.72 (3H, m), 6.72-6.77 (1H, m), 10.36 (1H, s).

(110b) N-[(2R, 3R)-3-ヒドロキシ-1-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(110a)で合成したN-[(2R, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(2. 10g, 3. 93mmol)を塩化メチレン(50mL)に溶解し、トリイソプロピルクロロシラン(1. 50mL, 7. 01mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(1. 50g, 12. 27mmol)、トリエチルアミン(5. 00mL, 35. 87mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一日攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=25~40%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(2. 52g, 収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): δ 1.07 (18H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.12 (18H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.21-1.31 (9H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.55 (1H, br s), 3.59 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.00-4.04 (1H, m), 4.04-4.06 (2H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.41 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 3.9, 2.9$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 3.4, 2.4$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 9.34 (1H, s).

(110c) {(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ

シ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4-{[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール

実施例(110b)で合成したN-{(2R,3R)-3-ヒドロキシ-1-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]ブタン-2-イル}-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(2.52g, 3.65mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(1.05g, 6.03mmol)、トリエチルアミン(2.00mL, 14.35mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで一日攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~30%)を用いて精製することにより、淡黄色液体の目的化合物(2.30g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06 (18H, d, $J = 5.1$ Hz), 1.11 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.22-1.30 (6H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.52 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.4, 5.7$ Hz), 3.82 (1H, dd, $J = 10.2, 9.0$ Hz), 3.98 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 4.24 (1H, td, $J = 8.7, 3.9$ Hz), 4.48-4.55 (1H, m), 4.86-4.96 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.67 (1H, s), 6.71 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

(110d){(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}メタノール

実施例(110c)で合成した{(4R,5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4-{[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]メチル}-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール(2.30g, 3.42mmol)をテトラヒド

ロフラン(20mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 8.00mL, 8.00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で30分間撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(60mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=5%~10%)を用いて精製することにより、白色固体(2.10g)を得た。

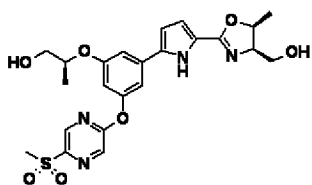
- [0627] 得られた化合物のうち1.20gをアセトニトリル(15mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(410mg, 2.13mmol)、炭酸カリウム(0.85g, 6.15mmol)を0℃に加え、窒素雰囲気下0℃で5時間、さらに室温で3時間撹拌した。この反応液に水(30mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=4%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(964mg, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.40 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.77 (1H, dd, $J = 11.5, 6.1$ Hz), 3.85 (1H, dd, $J = 11.7, 3.5$ Hz), 4.22-4.28 (1H, m), 4.54-4.60 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.10 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 8.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 517.17452 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

- [0628] (実施例111)

(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール



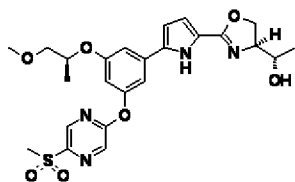
[0629] 実施例(110d)で合成した{(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール(209mg, 0. 40mmol)を塩化メチレン(5. 0mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1. 0mol/L 塩化メチレン溶液, 0. 80mL, 0. 80mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で40分間攪拌した。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=4%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(169mg, 収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.76 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz), 4.21-4.25 (1H, m), 4.49-4.60 (1H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.67 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.95 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 503.15957 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0630] (実施例112)

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール



[0631] (112a)N-[(2S, 3S)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)

－1－メトキシプロパン－2－イル]オキシ}－5－[(トリプロパン－2－イルシリル)オキシ]フェニル)－1H－ピロール－2－カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボン酸(1.75g, 3.91mmol)をメタノール(30mL)に溶解し、D－スレオニノール(1.00g, 9.51mmol)、4－(4,6－ジメトキシ－1,3,5－トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド n水和物(2.85g, 10.30mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で5日間撹拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%～7%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.76g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.08 (18H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.18–1.25 (6H, m), 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.83 (2H, br s), 3.38 (3H, s), 3.45 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.87 (2H, s), 3.94–4.01 (2H, m), 4.22 (1H, br s), 4.46–4.52 (1H, m), 6.37 (1H, br s), 6.40–6.43 (1H, m), 6.59–6.66 (3H, m), 6.70 (1H, s), 9.78 (1H, br s).

(112b) (1S)－1－{(4S)－2－[5－(3－{[(2S)－1－メトキシプロパン－2－イル]オキシ}－5－[(トリプロパン－2－イルシリル)オキシ]フェニル)－1H－ピロール－2－イル]－4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール－4－イル}エタノール

実施例(112a)で合成したN－[(2S,3S)－1,3－ジヒドロキシブタン－2－イル]－5－(3－{[(2S)－1－メトキシプロパン－2－イル]オキシ}－5－[(トリプロパン－2－イルシリル)オキシ]フェニル)－1H－ピロール－2－カルボキサミド(1.76g, 3.29mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0.54g, 3.10mmol)、トリエチルアミン(1.00mL, 7.17mmol)を－40℃で加え、窒素雰囲気下同じ温度で4時間撹拌した後、50℃で一晩撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残

渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~5%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(880mg, 収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.12 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.30 (6H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.45 (1H, br s), 4.53 (1H, br s), 6.40 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

(112c) 3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール

実施例(112b)で合成した(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール(1.48g, 2.88mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 3.50mL, 3.50mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で一時間半撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~6%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(880mg, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.46 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.61 (1H, dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz), 3.85-3.92 (1H, m), 4.25-4.36 (2H, m), 4.49-4.56 (2H, m), 6.48 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.54 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.06 (1H, s).

(112d) (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-

1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール

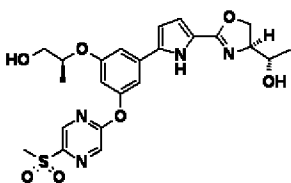
実施例(112c)で合成した3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール(880mg, 2.44mmol)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチルスルホニル)ピラジン(630mg, 3.27mmol)、炭酸カリウム(1.20g, 8.68mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した。水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=1%~3%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(1.00g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 3.73 (1H, br s), 4.11-4.22 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 4.60 (1H, br s), 6.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.96 (1H, s), 7.12 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.81 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 517.17608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0632] (実施例113)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ]プロパン-1-オール



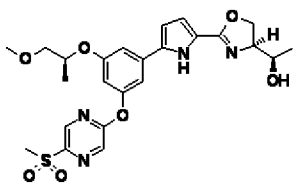
[0633] 実施例(112d)で合成した(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール

ルー4-イル}エタノール(204mg, 0.395mmol)を塩化メチレン(5.0mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 0.80mL, 0.80mmol)を -78°C で滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間半撹拌した。この反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(159mg, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.24 (3H, s), 3.73-3.78 (3H, m), 4.12-4.23 (2H, m), 4.46 (1H, br s), 4.52-4.59 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.62 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.94 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.08 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.2$ Hz). MS (ESI) m/z : 503.15930 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0634] (実施例114)

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール



[0635] (114a) N-[(2S, 3R)-1,3-ジヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{(トリイソプロピルシリル)オキシ}フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(1.63g, 3.64mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、D-アロースレオニノール(1.05g, 9.99mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(2.00g, 7.23mmol)を加え、窒素雰囲気

下室温で一日攪拌した。減圧下溶媒を留去後、飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(80mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~7%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(1. 70g, 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.17-1.27 (9H, m), 2.01 (1H, br s), 3.37 (3H, s), 3.44 (1H, dd, $J = 10.0, 4.1$ Hz), 3.44 (1H, s), 3.53 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.72-3.78 (1H, m), 3.88-3.93 (1H, m), 3.93-3.95 (1H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 6.35 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.39 (1H, t, $J = 3.1$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.72 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 10.34 (1H, br s).

(114b) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール

実施例(114a)で合成したN-[(2S, 3R)-1, 3-ジヒドロキシブタン-2-イル]-5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(1. 70g, 3. 18mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(0. 78g, 4. 48mmol)、トリエチルアミン(1. 50mL, 10. 76mmol)を0°Cで加え、窒素雰囲気下同じ温度で1時間半攪拌した後、50°Cで一晩攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~4%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(1. 30g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.10-1.14 (18H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23-1.32 (3H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.20-4.34 (4H, m), 4.53 (1H, br s), 6.33 (1H, d, $J =$

3.9 Hz), 6.40 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.44 (1H, br s), 6.74 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.78 (1H, t, J = 1.8 Hz).

(114c) 3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール

実施例(114b)で合成した(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(トリプロパン-2-イルシリル)オキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール(1.30g, 2.52mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 4.00mL, 4.00mmol)を室温に加え、窒素雰囲気下室温で一時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=8%~12%)を用いて精製することにより、白色泡状の目的化合物(766mg, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.28 (1H, br s), 3.42 (3H, s), 3.47 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 10.2, 5.9 Hz), 4.23 (1H, br s), 4.35-4.43 (1H, m), 4.47-4.56 (3H, m), 6.46-6.49 (2H, m), 6.72 (1H, s), 6.78 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.04 (1H, t, J = 1.8 Hz), 11.07 (1H, s).

(114d) (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール

実施例(114c)で合成した3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}フェノール(766mg, 2.13mmol)をアセトニトリル(15mL)に溶解し、実施例(97c)で合成した2-クロロ-5-(メチ

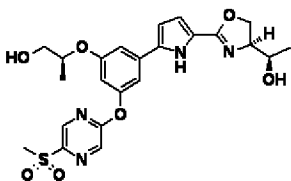
ルスルホニル)ピラジン(590mg, 3.06mmol)、炭酸カリウム(870mg, 6.29mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で4時間撹拌した。水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/酢酸エチル=5%~8%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(890mg, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.17 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.36 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.23 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.4, 4.1$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 4.10-4.26 (2H, m), 4.28-4.35 (2H, m), 4.58 (1H, br s), 6.42 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.11 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.81 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 517.17565 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0636] (実施例115)

(2S)-2-[3-(5-{(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル}-1H-ピロール-2-イル)-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ]プロパン-1-オール



[0637] 実施例(114d)で合成した(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル}エタノール(213mg, 0.412mmol)を塩化メチレン(5.0mL)に溶解し、三臭化ホウ素(1.0mol/L 塩化メチレン溶液, 0.80mL, 0.80mmol)を-78°Cで滴下し、窒素雰囲気下室温で一時間半撹拌した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(10mL)を加え、塩化メチレン(20mL)で抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液(10mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール

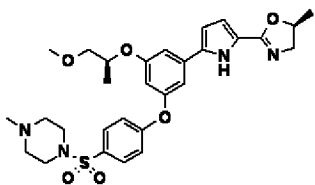
／塩化メチレン＝4％～5％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(147mg, 収率71％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.18 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.61 (2H, br s), 3.23 (3H, s), 3.73–3.82 (2H, m), 4.16–4.26 (2H, m), 4.30–4.36 (2H, m), 4.54–4.61 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.61 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.80 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 503.15973 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0638] (実施例116)

1-{[4-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)フェニル]スルホニル}-4-メチルピペラジン



[0639] (116a) 1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルピペラジン

市販の4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(1.00g, 5.14mmol)を水(15mL)にけん濁させ、N-メチルピペラジン(0.68mL, 6.17mmol)、炭酸カリウム(1.56g, 11.3mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で14時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝50％～90％)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(491mg, 収率37％)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.28 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.04 (4H, br s), 7.21 (2H, dd, $J = 9.4, 7.8$ Hz), 7.76–7.79 (2H, m).

(116b) N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5

－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボン酸(51.4g, 115mmol)をメタノール(600mL)に溶解し、(R)－(－)－1－アミノ－2－プロパノール(19.9mL, 253mmol)、4－(4,6－ジメトキシ－1,3,5－トリアジン－2－イル)－4－メチルモルホリニウム クロリド n水和物(63.7g, 230mmol)を加え、窒素雰囲気下で15時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、水(500mL)を加え、酢酸エチル(500mL)で二回抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝25%～67%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(48.7g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.12 (18H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.27 (3H, q, $J = 8.3$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.60 (1H, s), 3.27-3.33 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz), 3.56-3.65 (2H, m), 4.03 (1H, s), 4.53 (1H, td, $J = 6.1, 4.4$ Hz), 6.31 (1H, br s), 6.41 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.46 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.61 (1H, t, $J = 3.2$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 9.51 (1H, br s).

(116c) (5S)－2－(5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－イル)－5－メチル－4,5－ジヒドロ－1,3－オキサゾール

実施例(116b)で合成したN－[(2R)－2－ヒドロキシプロピル]－5－{3－[(1S)－2－メトキシ－1－メチルエトキシ]－5－[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}－1H－ピロール－2－カルボキサミド(48.7g, 96.5mmol)をテトラヒドロフラン(600mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(33.6g, 193mmol)、トリエチルアミン(40.4mL, 289mmol)を加え、窒素雰囲気下50℃で3時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(500mL)を加え、酢酸エチル(500mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテル(300mL)を加えてスラリー撹拌し、生じた白色固体をろ取した。減圧下母液中の溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン＝10%～50%)を用いて精製した。これをろ取物と合わせて真空乾燥することにより、白色固体の目的化合物

(34. 8g, 収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.8$ Hz), 1.25–1.34 (3H, m), 1.38 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.65 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.58–3.65 (2H, m), 3.76 (1H, dd, $J = 10.9, 7.8$ Hz), 4.28 (1H, dd, $J = 11.3, 9.8$ Hz), 4.81–4.87 (1H, m), 5.28–5.37 (1H, m), 6.51 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.91 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.35 (1H, s).

(116d) 3-[(1S) - 2-メトキシ-1-メチルエトキシ] - 5- { 5-[(5S) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1H-ピロール-2-イル } フェノール

実施例(116c)で合成した (5S) - 2- (5- { 3-[(1S) - 2-メトキシ-1-メチルエトキシ] - 5-[(トリイソプロピルシリル) オキシ] フェニル } - 1H-ピロール-2-イル) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール (29. 5g, 60. 7mmol) をテトラヒドロフラン (400mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1. 0mol/L テトラヒドロフラン溶液, 66mL, 66mmol) を加え、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水 (400mL) を加え、酢酸エチル (400mL) で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン = 10% ~ 50%) を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物 (16. 7g, 収率83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.49 (4H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.7$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz), 3.68 (1H, dd, $J = 13.3, 7.4$ Hz), 4.22 (1H, dd, $J = 13.5, 9.2$ Hz), 4.52–4.57 (1H, m), 4.97–4.88 (1H, m), 6.34 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 7.10 (1H, s).

(116e) 1- { [4- (3-[(1S) - 2-メトキシ-1-メチルエトキシ] - 5- { 5-[(5S) - 5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル] - 1H-ピロール-2-イル } フェノキシ) フェニル] スルホニル } - 4-メチルピペラジン

実施例(116d)で合成した 3-[(1S) - 2-メトキシ-1-メチルエトキシ] - 5- { 5-

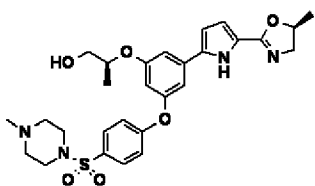
－[(5S)－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロール－2－イル}フェノール(40mg, 0. 12mmol)と実施例(116a)で合成した1－[(4－フルオロフェニル)スルホニル]－4－メチルピペラジン(25mg, 0. 15mmol)をN, N－ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させ、炭酸カリウム(51mg, 0. 37mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で1時間攪拌後、再び1－[(4－フルオロフェニル)スルホニル]－4－メチルピペラジン(30mg)を加え、90℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール／塩化メチレン＝0%～5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(25mg, 収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.50 (4H, br s), 3.06 (4H, br s), 3.43 (3H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.50–3.61 (3H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 14.2, 9.3$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J = 10.5, 6.1$ Hz), 4.82–4.86 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.55 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.98 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

MS (FAB) m/z : 569.2418 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0640] (実施例117)

(2S)－2－(3－{5－[(5S)－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロール－2－イル}－5－{4－[(4－メチルピペラジン－1－イル)スルホニル]フェノキシ}フェノキシ)プロパン－1－オール



[0641] (117a) 3－[(1S)－2－ヒドロキシ－1－メチルエトキシ]－5－{5－[(5S)－5－メチル－4, 5－ジヒドロ－1, 3－オキサゾール－2－イル]－1H－ピロール－2－イル}フェノール

実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(60mg, 0.18mmol)を塩化メチレン(4mL)に溶解し、窒素雰囲気下-78℃にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.38mL, 0.38mmol)を加えた後、室温に戻して1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=50%~70%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(41mg, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.49 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.66-3.78 (3H, m), 4.23 (1H, dd, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 4.52 (1H, ddd, $J = 14.4, 8.1, 4.6$ Hz), 4.93 (1H, dq, $J = 17.7, 5.0$ Hz), 6.32 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.11 (1H, s), 11.09 (1H, s).

(117b) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル]フェノキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

実施例(117a)で合成した3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(40mg, 0.13mmol)と、実施例(116a)で合成した1-[(4-フルオロフェニル)スルホニル]-4-メチルピペラジン(49mg, 0.19mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させ、炭酸カリウム(52mg, 0.38mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(17mg, 収率25%)を得た。

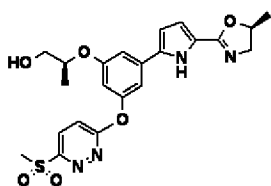
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.29 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.48-2.51 (4H, br m), 3.03 (4H, br s), 3.55 (1H, dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz),

3.77 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 14.1, 9.4$ Hz), 4.55–4.60 (1H, m), 4.87–4.81 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.83 (1H, s), 6.95 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

MS (FAB) m/z : 555.2271 ($M+H$)⁺.

[0642] (実施例118)

(2S)–2–(3–{5–[(5S)–5–メチル–4, 5–ジヒドロ–1, 3–オキサゾール–2–イル]–1H–ピロール–2–イル}–5–{[6–(メチルスルホニル)ピリダジーン–3–イル]オキシ}フェノキシ)プロパン–1–オール



[0643] (118a) 6–クロロピリダジーン–3–チオール

窒素雰囲気下、ジクロロピリダジン(1.00g, 6.71mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、10～20%水硫化カリウム水溶液(20mL)を加えた後、2時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水で希釈後、1規定塩酸で中和した。生じた黄色沈殿をろ取し、水およびヘキサンで洗浄後、真空乾燥することで、黄色固体の目的化合物(500mg, 収率51%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.00 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 11.68 (1H, br s).

(118b) 3–クロロ–6–(メチルチオ)ピリダジン

実施例(118a)で合成した6–クロロピリダジン–3–チオール(500mg, 3.41mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(203mg, 3.75mmol)、ヨードメタン(234mL, 3.75mmol)を加え、窒素雰囲気下、60℃で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=10%～50%)を用いて精製することで、黄色固体の目的化合物(515mg, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.71 (3H, s), 7.25 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 9.0$ Hz).

(118c) 3-クロロ-6-(メチルスルホニル)ピリダジン

実施例(118b)で合成した3-クロロ-6-(メチルチオ)ピリダジン(90mg, 0.50 mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、 m -クロロ過安息香酸(220mg, 1.00 mmol)を加え、窒素雰囲気下、 0°C で30分間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、塩化メチレン(10mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~100%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(77mg, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.45 (3H, s), 7.81 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz).

(118d) 3-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-6-(メチルスルホニル)ピリダジン

実施例(118c)で合成した3-クロロ-6-(メチルスルホニル)ピリダジン(41mg, 0.27mmol)と、実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(80mg, 0.24mmol)をアセトニトリル(2 mL)に溶解させ、炭酸セシウム(158mg, 0.48mmol)を加えて窒素雰囲気下1時間攪拌した。反応液に水(10mL)を加え、酢酸エチル(10mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(116mg, 収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.48-3.62 (3H, m), 4.07 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 4.58 (1H, td, $J = 6.2, 4.4$ Hz), 4.82 (1H, dt, $J = 11.7, 4.6$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6

.69 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.99 (1H, q, J = 2.0 Hz), 7.09 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.17 (1H, d, J = 9.0 Hz).

(118e) (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリダジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール

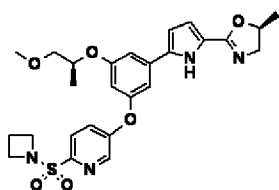
実施例(118d)で合成した3-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-6-(メチルスルホニル)ピリダジン(116mg, 0.24mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下-78°Cにて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.26mL, 0.26mmol)を加えた後、室温に戻して4時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(100mg, 収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.39 (3H, s), 3.53 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.76-3.77 (2H, m), 4.07 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.8, 6.1 Hz), 4.82 (1H, dt, J = 12.0, 4.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.61 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.99 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 9.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 473.15056 (M+H)⁺.

[0644] (実施例119)

2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-ピリジン



[0645] (119a) 5-クロロピリジン-2-チオール

窒素雰囲気下、2, 5-ジクロロピリジン(5.00g, 33.8mmol)をジメチルスルホキシド(35mL)に溶解し、二硫化ナトリウム九水和物(9.00g, 37.2mmol)を加えた後、120℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(50mL)を加え、5規定塩酸で中和した。生じた沈殿をろ取し、水およびヘキサンで洗浄後、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~10%)を用いて精製することで、黄色固体の目的化合物(2.28g, 収率46%)を得た。
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 2.63 (1H, s), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.70 (1H, s).

(119b) 2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-5-クロロピリジン

実施例(119a)で合成した5-クロロピリジン-2-チオール(1.00g, 6.87mmol)を塩化メチレン(30mL)/1規定塩酸(30mL)に溶解し、-5℃に冷却した。反応液に氷冷した7%過塩素酸ナトリウム水溶液(30mL)を0℃以下に保ちながら滴下し、そのまま15分間撹拌した。予め氷冷した分液ロートで有機層を抽出し、-78℃に冷却して市販のアゼチジン塩酸塩(2.24mg, 17.7mmol)の塩化メチレン溶液(10mL)とトリエチルアミン(1.8mL, 12.9mmol)を加え、0℃に昇温して30分間撹拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~60%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(735mg, 収率46%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.19-2.25 (2H, m), 4.10 (4H, t, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.0 Hz).

(119c) 2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾ

ールー2-イル]ー1H-ピロールー2-イル}フェノキシ)ーピリジン

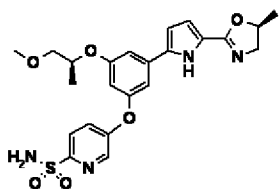
実施例(119b)で合成した2-(アゼチジン-1-イルスルホニル)ー5-クロロピリジン(170mg, 0.73mmol)と実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ー5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾールー2-イル]ー1H-ピロールー2-イル}フェノール(230mg, 0.70mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.5mL)に溶解させ、炭酸セシウム(454mg, 1.39mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=5%~50%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(273mg, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.18-2.24 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.10 (4H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.56-4.62 (1H, m), 4.82-4.86 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.58 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.88 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 527.20527 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0646] (実施例120)

5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ー5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾールー2-イル]ー1H-ピロールー2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-スルホンアミド



[0647] (120a) 5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド

実施例(119a)で合成した5-クロロピリジン-2-チオール(1.00g, 6.87mmol)を塩化メチレン(30mL)/1規定塩酸(30mL)に溶解し、-5℃に冷却した。反応液に氷冷した7%過塩素酸ナトリウム水溶液(35mL)を0℃以下に保ちながら滴下し

、そのまま15分間攪拌した。予め氷冷した分液ロートで有機層を抽出し、 -78°C に冷却して市販の4-メトキシベンジルアミン(2.24mL, 17.7mmol)を加え、 0°C に昇温して30分間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~100%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(983mg, 収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.07 (1H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.60 (1H, dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz).

(120b) 5-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド

実施例(120a)で合成した5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(983mg, 3.14mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解し、水素化ナトリウム(132mg, 3.30mmol)を加えた。氷冷した後、p-メトキシベンジルクロリド(1.02mL, 3.37mmol)を加え、室温まで昇温して2時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~100%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(1.14g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.78 (6H, s), 4.40 (4H, s), 6.75 (4H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.05 (4H, dt, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(120c) N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-スルホンアミド

実施例(120b)で合成した5-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)ピリジン-2-スルホンアミド(288mg, 0.67mmol)と、実施例(116d)で合成した3-[(1S)

)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(220mg, 0.67mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、炭酸セシウム(434mg, 1.33mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0.5%~5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(160mg, 収率33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.50-3.62 (3H, m), 3.77 (6H, s), 4.09 (1H, dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz), 4.41 (4H, s), 4.56-4.63 (1H, m), 4.81-4.86 (1H, m), 6.52 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.56 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.76 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (4H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

(120d) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-スルホンアミド

実施例(120c)で合成したN,N-ビス(4-メトキシベンジル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-スルホンアミド(160mg, 0.24mmol)をトリフルオロ酢酸(2mL)に溶解し、40℃にて8時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン、トリエチルアミンを少量加えて再び減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(106mg, 収率99%)を得た。

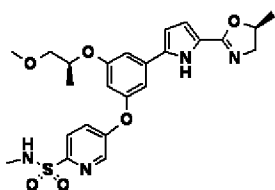
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49-3.53 (2H, m), 3.59 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 14.2, 9.3$ Hz), 4.55-4.61 (1H, m), 4.79-4.86 (1H, m), 5.30 (2H, br s), 6.50 (1H, d, $J =$

3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.03 (1H, t, J = 1.7 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 487.16619 (M+H)⁺.

[0648] (実施例121)

5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド



[0649] (121a) 5-クロロ-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

実施例(119a)で合成した5-クロロピリジン-2-チオール(1.00g, 6.87mmol)を塩化メチレン(30mL)/1規定塩酸(30mL)に溶解し、-5°Cに冷却した。反応液に氷冷した7%過塩素酸ナトリウム水溶液(30mL)を0°C以下に保ちながら滴下し、そのまま15分間攪拌した。予め氷冷した分液ロートで有機層を抽出し、-78°Cに冷却して市販の40%メチルアミン/メタノール溶液(1.33mL, 17.2mmol)の塩化メチレン溶液(10mL)を加え、0°Cに昇温して2時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=30%~80%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(889mg, 収率63%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 4.81 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.65 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(121b) 5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

実施例(121a)で合成した5-クロロ-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(889mg, 4.30mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)に溶解し、水素化ナトリ

ウム(172mg, 4.30mmol)を加えた。氷冷した後、p-メトキシベンジルクロリド(0.70mL, 5.16mmol)を加え、室温まで昇温して3時間撹拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~20%)を用いて精製することで、無色油状の目的化合物(817mg, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.36 (2H, s), 6.87 (2H, dt, $J = 9.4, 2.4$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(121c) N-(4-メトキシベンジル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

実施例(121b)で合成した5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(228mg, 0.70mmol)と実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(220mg, 0.67mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、炭酸セシウム(434mg, 1.33mmol)を加えて窒素雰囲気下100°Cで3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0.5%~5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(293mg, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.79 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 3.81 (3H, s), 4.08 (1H, dd, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 4.37 (2H, s), 4.55-4.62 (1H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.87-6.89 (3H, m), 7.03 (1H, s)

, 7.28 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(121d) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

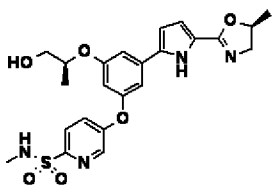
実施例(121c)で合成したN-(4-メトキシベンジル)-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(292mg, 0.47mmol)をトリフルオロ酢酸(2mL)に溶解し、45°Cにて1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン、トリエチルアミンを少量加えて再び減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(208mg, 収率88%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.9, 9.0 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 15.1, 7.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 501.18090 (M+H)⁺.

[0650] (実施例122)

5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド



[0651] 実施例(121d)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1

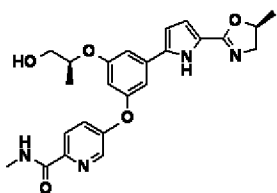
H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(166 mg, 0.32mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、窒素雰囲気下-78°Cにて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.34mL, 0.34mmol)を加えた後、室温に戻して1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(119mg, 収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.30 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.75 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz), 3.75-3.77 (2H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 9.3, 13.7$ Hz), 4.52-4.58 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 6.43 (1H, s), 6.47 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 4.4$ Hz), 6.83 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.39 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 487.16369($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0652] (実施例123)

5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド



[0653] (123a) 5-フルオロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

5-フルオロピリジン-2-カルボン酸(495mg, 3.51mmol)を塩化メチレン(10 mL)に溶解し、HOBt $\cdot$ H $_2$ O(591mg, 3.86mmol)、WSCl $\cdot$ HCl(1.35g, 7.02 mmol)、トリエチルアミン(2.44mL, 17.5mmol)、40%メチルアミン/メタノール溶液(0.82mL, 10.5mmol)を加え、15時間攪拌した。反応液に水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=0%～50%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(490mg, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.03 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.53 (1H, dt, $J = 2.7, 8.6$ Hz), 7.85 (1H, br s), 8.24 (1H, dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(123b) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例(123a)で合成した5-フルオロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(122mg, 0.79mmol)と実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(275mg, 0.83mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、炭酸カリウム(219mg, 1.58mmol)を加えて窒素雰囲気下100°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール／塩化メチレン=0%～5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(283mg, 収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.03 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.48-3.61 (3H, m), 4.08 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 4.80-4.86 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.53 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.86 (1H, br s), 8.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(123c) 5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド

実施例(123b)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1

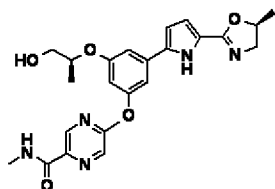
H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(176 mg, 0.38mmol)を塩化メチレン(5mL)に溶解し、 -78°C にて三臭化ホウ素(1.0 mol/L塩化メチレン溶液, 0.50mL, 0.50mmol)を加えた後、室温に戻して1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(118mg, 収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.28 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.03 (3H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 13.9, 7.2$ Hz), 3.76 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.07 (1H, dd, $J = 13.9, 9.2$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J = 11.1, 6.1$ Hz), 4.83 (1H, dt, $J = 11.7, 4.6$ Hz), 6.38 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.80 (1H, s), 6.93 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 451.19720 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0654] (実施例124)

5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド



[0655] (124a) 5-クロロ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

5-クロロピラジン-2-カルボン酸(1.99g, 12.6mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解し、 $\text{HOBT} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (591mg, 3.86mmol)、 $\text{WSCl} \cdot \text{HCl}$ (1.35g, 7.02mmol)、N-メチルモルホリン(2.76mL, 25.1mmol)、40%メチルアミン/メタノール溶液(2.92mL, 37.6mmol)を加え、18時間攪拌した。反応液に水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で

洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~75%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(585mg, 収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.03 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.60 (1H, br s), 8.09 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.93 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

(124b) 5-(3-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド

実施例(124a)で合成した5-クロロ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド(171mg, 1.00mmol)と実施例(116d)で合成した3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノール(300mg, 0.91mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、炭酸カリウム(376mg, 2.72mmol)を加えて窒素雰囲気下100°Cで5時間撹拌した。さらに反応液に5-クロロ-N-メチルピラジン-2-カルボキサミド(110mg, 0.64mmol)を加え、3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製し白色固体(206mg)を得た。

[0656] このものを塩化メチレン(5mL)に溶解し、-78°Cにて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.57mL, 0.57mmol)を加えた後、室温に戻して1.5時間撹拌した。反応液を再び-78°Cに冷却し、三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 1.00mL, 1.00mmol)を加え、室温に戻して3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(87.8mg, 収率21%)を得た。

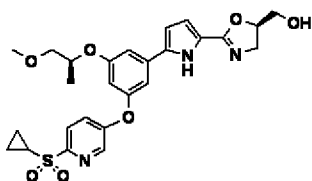
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.31 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.43 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3

.05 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 13.9, 7.6$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.09 (1H, dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz), 4.87–4.80 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.60 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.93 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.29 (1H, s), 8.93 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 452.19252 ($M+H$)⁺.

[0657] (実施例125)

{(5R)-2-[5-(3-{[6-(シクロプロピルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-5-イル}メタノール



[0658] (125a) (5-クロロ-2-[(3-クロロプロピル)チオ]ピリジン

実施例(119a)で合成した5-クロロピリジン-2-チオール(600mg, 4.12mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、28%ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(0.95mL, 4.94mmol)、1-ブロモ-3-クロロプロパン(0.61mL, 6.18mmol)を加え、60°Cで1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、真空乾燥することで、無色油状の目的化合物(849mg, 収率92%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 2.26–2.31 (2H, m), 3.55–3.58 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(125b) 5-クロロ-2-[(3-クロロプロピル)スルホニル]ピリジン

実施例(125a)で合成した5-クロロ-2-[(3-クロロプロピル)チオ]ピリジン(846mg, 3.80mmol)を塩化メチレン(20mL)に溶解し、氷冷後、m-クロロ過安息香酸(2.02g, 7.62mmol)を加え、そのまま1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で二回抽出した。有機層を

飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝0%～20%）を用いて精製することで、無色油状の目的化合物（733mg, 収率76%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.21-2.14 (2H, m), 3.30 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.67 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J = 5.1, 3.1$ Hz).

(125c) 5-クロロ-2-(シクロプロピルスルホニル)ピリジン

実施例(125b)で合成した5-クロロ-2-[(3-クロロプロピル)スルホニル]ピリジン(732mg, 3.05mmol)をテトラヒドロフラン(10mL)に溶解し、 -30°C に冷却後、カリウム-*t*-ブトキシド(582mg, 5.18mmol)を加え、そのまま30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(40mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル／ヘキサン＝0%～25%）を用いて精製することで、目的化合物(397mg, 収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.07-1.12 (2H, m), 1.37-1.41 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 7.91 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.71 (1H, dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz).

(125d) N-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(106c)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸(9.32g, 20.8mmol)をメタノール(200mL)に溶解し、(S)-(-)-3-アミノ-1,2-プロパンジオール(5.01g, 55.0mmol)及び4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド n水和物(10.13g, 32.3mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残

渣に水(300mL)、酢酸エチル(200mL)を加え分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=70%~100%)を用いて精製することにより、無色油状の目的物(9.32g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.11 (18H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22-1.29 (3H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.07-3.14 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.54-3.66 (5H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.49-4.57 (1H, m), 6.34 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.42 (1H, t, $J = 2.3$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 6.73 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 9.55 (1H, br s).

(125e) N-{(2S)-2-ヒドロキシ-3-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル}-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(125d)で合成したN-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル}-1H-ピロール-2-カルボキサミド(9.30g, 17.9mmol)を塩化メチレン(180mL)に溶解し、トリイソプロピルシリルクロリド(4.25mL, 19.9mmol)、トリエチルアミン(7.45mL, 53.5mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(2.20g, 18.0mmol)を加え窒素雰囲気下室温で2時間半撹拌した。水(300mL)を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=10%~35%)を用いて精製することにより、無色油状の目的化合物(10.56g, 収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.18-1.06 (39H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.20 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 3.38-3.44 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.49 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.5$ Hz), 3.66-3.79 (3H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.30 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.41 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.72 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 9.34 (1H, br s).

(125f) (5R) - 2 - (5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - イル) - 5 {[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール

実施例(125e)で合成したN - { (2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロピル} - 5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド(10.54g, 15.6mmol)をテトラヒドロフラン(160mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(5.51g, 31.6mmol)及びトリエチルアミン(8.70mL, 62.4mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3時間攪拌した後、60℃に加温して3時間攪拌した。反応液に水(200mL)を加え、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=5%~30%)を用いて精製することにより、茶色油状の目的化合物(9.72g, 収率95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.04-1.14 (39H, m), 1.22-1.29 (3H, m), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.85-3.90 (3H, m), 4.02 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 4.48-4.54 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.67 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.71 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz).

(125g) 3 - {5 - [(5R) - 5 - (ヒドロキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ]フェノール

実施例(125f)で合成した(5R) - 2 - (5 - {3 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] - 5 - [(トリイソプロピルシリル)オキシ]フェニル} - 1H - ピロール - 2 - イル) - 5 {[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチル} - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール(9.69g, 14.7mmol)をテトラヒドロフラン(150mL)に溶解し、0℃でテトラブチルアンモニウムフルオリド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液, 30.0mL, 30mmol)を滴下し、0℃で30分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液(200mL)を加え、酢酸エチル(200mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~7%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(6. 50g, 収率~100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400Hz): δ 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.48 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz), 3.78 (1H, dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz), 3.92-3.97 (2H, m), 4.12 (1H, dd, $J = 13.7, 9.8$ Hz), 4.51-4.59 (1H, m), 4.88-4.94 (1H, m), 6.39 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 6.72 (1H, s), 6.82 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 7.06 (1H, s), 11.05 (1H, br s).

(125h) { (5R) - 2 - [5 - (3 - { [6 - (シクロプロピルスルホニル) ピリジン - 3 - イル] オキシ } - 5 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 5 - イル } メタノール

実施例(125c)で合成した5-クロロ-2-(シクロプロピルスルホニル)ピリジン(168mg, 0. 77mmol)と、実施例(125g)で合成した3-{5-[(5R) - 5 - (ヒドロキシルメチル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル] - 1H - ピロール - 2 - イル} - 5 - [(1S) - 2 - メトキシ - 1 - メチルエトキシ] フェノール(401mg, 1. 16mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させ、炭酸カリウム(213mg, 1. 54mmol)を加えて窒素雰囲気下100°Cで3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0. 5%~5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(139mg, 収率34%)を得た。

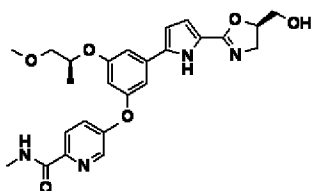
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.06-1.11 (2H, m), 1.31 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.37-1.41 (2H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.42 (3H, d, $J = 2.3$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 3.68-3.79 (2H, m), 3.87 (1H, dd, $J = 12.3, 2.9$ Hz), 4.03 (1H, dd, $J = 14.1, 9.8$ Hz), 4.60-4.53 (1H, m), 4.84-4.77 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.

51 (1H, d, J = 2.7 Hz).

MS (ESI) m/z: 528.17975 (M+H)⁺.

[0659] (実施例126)

5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド



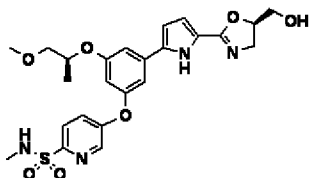
[0660] 実施例(123a)で合成した5-フルオロ-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド(150mg, 0.97mmol)と実施例(125g)で合成した3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール(438mg, 1.27mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解させ、炭酸カリウム(269mg, 1.95mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)を加え、酢酸エチル(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(281mg, 収率60%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.03 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 3.69 (1H, dd, J = 11.7, 5.4 Hz), 3.76 (1H, dd, J = 13.9, 7.1 Hz), 3.85 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 14.2, 9.3 Hz), 4.58-4.52 (1H, m), 4.78 (1H, s), 6.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.54 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.7 Hz), 6.98 (1H, s), 7.40 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 481.20954 (M+H)⁺.

[0661] (実施例127)

5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド



[0662] (127a) 5-(3-{5-[(5R)-5-ヒドロキシメチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

実施例(121b)で合成した5-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(427mg, 1.31mmol)と実施例(125g)で合成した3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール(568mg, 1.64mmol)N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)に溶解させ、炭酸カリウム(361mg, 2.61mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(40mL)を加え、酢酸エチル(40mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~3.5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(228mg, 収率27%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.31 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.79 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, dd, J = 10.3, 3.9 Hz), 3.59 (1H, dd, J = 10.3, 6.3 Hz), 3.69-3.73 (1H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 3.87 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.04 (1H, dd, J = 14.2, 9.8 Hz), 4.37 (2H, s), 4.55-4.58 (1H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.58 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.85 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.28 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.

8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz).

(127b) 5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド

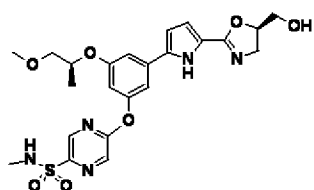
実施例(127a)で合成した5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-(4-メトキシベンジル)-N-メチルピリジン-2-スルホンアミド(292mg, 0.47mmol)をトリフルオロ酢酸(2mL)に溶解し、45°Cにて6時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に塩化メチレン、トリエチルアミンを少量加えて再び減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~4%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(184mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.76 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.49-3.61 (3H, m), 4.08 (1H, dd, J = 13.9, 9.0 Hz), 4.61-4.55 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 15.1, 7.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.56 (1H, t, J = 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.86 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.5, 2.7 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz).

MS (ESI) m/z: 517.17549 ($\text{M}+\text{H}^+$).

[0663] (実施例128)

5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピラジン-2-スルホンアミド



[0664] (128a) 5-ブロモピラジン-2-チオール

窒素雰囲気下、2,5-ジブロモピラジン(300mg, 1.26mmol)をジメチルスルホキシド(3mL)に溶解し、二硫化ナトリウム九水和物(454mg, 1.89mmol)を加えた

後、100℃で1.5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(30mL)を加え、5規定塩酸で中和した。生じた沈殿をろ取し、水で洗浄後、得られた固体をジエチルエーテル／テトラヒドロフランに溶解し、不溶物をろ過した。減圧下溶媒を留去し、真空乾燥することで橙色固体の目的化合物(163mg, 収率68%)を得た

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 3.19 (1H, s), 7.97 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

(128b) 5-ブロモ-N-メチルピラジシン-2-スルホンアミド

実施例(128a)で合成した5-ブロモピラジシン-2-チオール(988mg, 5.17mmol)を塩化メチレン(15mL)／1規定塩酸(15mL)に溶解し、 -10°C に冷却した。反応液に氷冷した7%過塩素酸ナトリウム水溶液(15mL)を -5°C 以下に保ちながら滴下し、そのまま1時間攪拌した。予め氷冷した分液ロートで有機層を抽出し、 0°C に冷却して市販の40%メチルアミン／メタノール溶液(1.00mL, 12.9mmol)を加え、室温に戻して17時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル／ヘキサン=0%～30%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(147mg, 収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.83 (3H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.80 (1H, s), 8.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

(128c) 5-(3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)-N-メチルピラジシン-2-スルホンアミド

実施例(128b)で合成した5-ブロモ-N-メチルピラジシン-2-スルホンアミド(147mg, 0.58mmol)と実施例(125g)で合成した3-{5-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノール(262mg, 0.76mmol)をアセトニトリル(6mL)に溶解させ、炭酸カリウム(161mg, 1.17mmol)を加えて窒素雰囲気下4時間攪拌した。反応液に水(20mL)を加え、酢酸エチル(20mL)

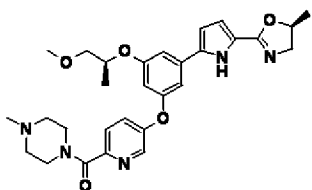
で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~3.5%)を用いて精製することで、白色固体の目的化合物(161mg, 収率54%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.81 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J = 10.3, 5.9$ Hz), 3.68–3.76 (2H, m), 3.85 (1H, dd, $J = 12.2, 3.4$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 14.2, 9.8$ Hz), 4.60–4.54 (1H, m), 4.76–4.82 (1H, m), 5.23 (1H, s), 6.49 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.66 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 1.7$ Hz), 7.06 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 1.0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 518.17036 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0665] (実施例129)

1-{[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-イル]カルボニル}-4-メチルピペラジン



[0666] (129a) 5-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸メチル

市販の2-ブロモ-5-フルオロピリジン(3.80g, 21.6mmol)をメタノール(50mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)に溶解し、酢酸パラジウム(484mg, 2.16mmol)、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(2.39g, 4.32mmol)、トリエチルアミン(6.0mL, 43.2mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で3日間攪拌後、反応溶液中の不溶物をろ過した。水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~50%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(2.87g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.01 (3H, s), 7.54 (1H, dt, $J = 8.6, 3.9$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.6, 4.7$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

(129b) 5-(3-{5-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸メチル

実施例(78g)で合成した2-ベンジル 1-t-ブチル 5-{3-ヒドロキシ-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル}-1H-ピロール-1, 2-ジカルボキシレート(4.08g, 8.47mmol)と実施例(129a)で合成した5-フルオロピリジン-2-カルボン酸メチル(1.45g, 9.32mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド(30mL)に溶解させ、炭酸カリウム(3.51g, 25.4mmol)を加えて窒素雰囲気下100℃で3時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、水(100mL)を加え、酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン=0%~35%)を用いて精製した。

[0667] 得られた黄色固体を塩化メチレン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(7.5mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することで、淡黄色固体の目的化合物(3.26g, 収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.50 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.58 (1H, dd, $J = 10.4, 6.5$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.52-4.59 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.50 (1H, t, $J = 2.9$ Hz), 6.59 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.99-6.97 (2H, m), 7.34-7.44 (5H, m), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.52 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.22 (1H, s).

(129c) 5-(3-{[6-(メトキシカルボニル)]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸

実施例(129b)で合成した5-(3-{5-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ)ピリジ

ン-2-カルボン酸メチル(3.18g, 6.16mmol)を5%ギ酸／エタノール(200mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(2.00g)を加えて水素雰囲気下に2時間撹拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、テトラヒドロフランで洗浄した。減圧下溶媒を留去し、塩化メチレン(100mL)で希釈し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することで白色固体の目的化合物(2.41g, 収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.33 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.46 (3H, s), 3.54 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J = 10.2, 6.6$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.71 (1H, td, $J = 6.3, 4.3$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.92 (1H, t, $J = 1.6$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 10.46 (1H, s).

(129d) 5-(3-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]カルバモイル)-1H-ピロール-2-イル)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチル

実施例(129c)で合成した5-(3-[[6-(メトキシカルボニル)]ピリジン-3-イル]オキシ}-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェニル)-1H-ピロール-2-カルボン酸(800mg, 1.87mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、(R)-(-)-1-アミノ-2-プロパノール(339 μL , 4.30mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウム クロリド n水和物(829mg, 2.99mmol)を加え、窒素雰囲気下に室温で16時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール／塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(726mg, 収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.25 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.25-3.32 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 3.9$ Hz), 3.57-3.65 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.58 (1H, td, $J = 6.3, 4.0$ Hz), 6.35 (1H, s), 6.48 (1H, dd, $J = 3.9, 3.1$ Hz), 6.57 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.85 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.00 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),

8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.66 (1H, s).

(129e) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸メチル

実施例(129d)で合成した5-(3-{[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]カルバモイル}-1H-ピロール-2-イル)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]フェノキシ}ピリジン-2-カルボン酸メチル(726mg, 1.50mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(523mg, 3.00mmol)、トリエチルアミン(0.63mL, 4.50mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで5時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~7.5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(264mg, 収率38%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.32 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 3.41 (3H, d, J = 3.1 Hz), 3.54 (3H, ddt, J = 26.4, 11.3, 4.4 Hz), 4.01 (3H, s), 4.04-4.11 (1H, m), 4.60-4.53 (1H, m), 4.87-4.78 (1H, m), 6.49 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.83 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 8.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.7 Hz).

(129f) 5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸

実施例(129e)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸メチル(264mg, 0.57mmol)をメタノール(20mL)に溶解させ、水(3mL)および水酸化リチウム一水和物(71mg, 1.70mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで1時間撹拌した。反応液に

飽和塩化アンモニウム水溶液(50mL)を加え、塩化メチレン(40mL)で二回抽出し飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、真空乾燥することで淡黄色固体の目的化合物(256mg, 収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.40 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.67 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 11.2, 7.8$ Hz), 4.29 (1H, t, $J = 10.3$ Hz), 4.84-4.90 (1H, m), 5.30-5.36 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.2$ Hz), 7.21 (2H, s), 7.50 (1H, dd, $J = 7.3, 3.4$ Hz), 7.56 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

(129g) 1- {[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-イル]カルボニル}-4-メチルピペラジン

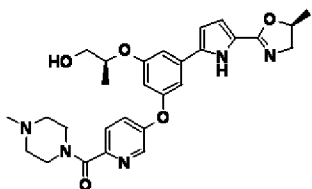
実施例(129f)で合成した5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸(270mg, 0.60mmol)をテトラヒドロフラン(5mL)に溶解し、N-メチルピペラジン(199 μL , 1.79mmol)、HATU(454mg, 1.19mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(624 μL , 3.58mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。反応液に飽和食塩水(15mL)を加え、酢酸エチル(15mL)で二回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(208mg, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.32 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.33 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.52 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.41 (3H, d, $J = 0.8$ Hz), 3.48-3.60 (3H, m), 3.73 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.08 (1H, dd, $J = 14.3, 9.2$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 10.2, 6.3$ Hz), 4.83 (1H, dd, $J = 15.6, 6.6$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.54 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.81 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.95 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 534.27234 ($M+H$)⁺.

[0668] (実施例130)

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-({6-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピリジン-3-イル}オキシ)フェノキシ]プロパン-1-オール



[0669] 実施例(129g)で合成した1-{[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)ピリジン-2-イル]カルボニル}-4-メチルピペラジン(185mg, 0.35mmol)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、-78℃にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 694 μ L, 0.694mmol)を加えた後、室温に戻して50分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: メタノール/塩化メチレン=0%~10%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(51mg, 収率28%)を得た。

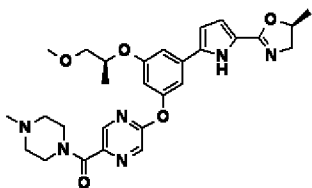
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.28 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.43 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 4.9 Hz), 2.53 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 13.9, 7.2 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.78 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.84 (2H, s), 4.09 (1H, dd, J = 13.9, 9.2 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 11.3, 5.5 Hz), 4.85 (1H, dt, J = 11.6, 4.5 Hz), 6.35 (1H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.79 (1H, t, J = 1.8 Hz), 6.90 (1H, s), 7.33 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 8.33 (1H, t, J = 1.8 Hz).

MS (ESI) m/z : 520.25784 ($M+H$)⁺.

[0670] (実施例131)

2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル

−4, 5−ジヒドロ−1, 3−オキサゾール−2−イル]−1H−ピロール−2−イル}フェノキシ)−5−[(4−メチルピペラジーン−1−イル)カルボニル]ピラジン



[0671] (131a) 2−クロロ−5−[(4−メチルピペラジーン−1−イル)カルボニル]ピラジン

市販の5−ヒドロキシピラジーン−2−カルボン酸(5.00g, 39.0mmol)を塩化チオニル(64mL)に溶解し、N, N−ジメチルホルムアミドを数滴加えた後、窒素雰囲気下5時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣を塩化メチレン(50mL)で希釈した。氷浴にて冷却しながらジイソプロピルエチルアミン(18.7mL, 107mmol)、1−メチルピペラジン(4.37mL, 39.2mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で3日間攪拌した。反応液に水(100mL)を加え、塩化メチレン(100mL)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=3%~5%)を用いて精製することにより、茶色固体の目的化合物(5.32g, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 2.34 (3H, s), 2.44 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 2.53 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 8.55 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.76 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

(131b) 5−{3−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]−5−{(5−[(4−メチルピペラジーン−1−イル)カルボニル]ピラジーン−2−イル)オキシ)フェニル}−1H−ピロール−2−カルボン酸ベンジル

実施例(78g)で合成した2−ベンジル 1−*t*−ブチル 5−{3−ヒドロキシ−5−[(1S)−2−メトキシ−1−メチルエトキシ]フェニル}−1H−ピロール−1, 2−ジカルボキシレート(2.00g, 4.15mmol)と実施例(131a)で合成した2−クロロ−5−[(4−メチルピペラジーン−1−イル)カルボニル]ピラジン(1.10g, 4.57mmol)をN, N−ジメチルホルムアミド(20mL)に溶解させ、炭酸カリウム(1.72g, 12.5mmol)を加えて窒素雰囲気下80℃で4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水(80mL)

を加え、酢酸エチル(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~7.5%)を用いて精製した茶色油状の化合物(2.88g)を得た。

[0672] これを塩化メチレン(5mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(5mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水(50mL)を加え、塩化メチレン(50mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~7.5%)を用いて精製することで、淡黄色固体の目的化合物(1.96g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J = 4.5$ Hz), 2.53 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.41 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.9, 3.7$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 9.8, 5.5$ Hz), 3.71 (2H, br s), 3.84 (2H, br s), 4.53–4.60 (1H, m), 5.33 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J = 3.9, 2.7$ Hz), 6.69 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 3.7, 2.5$ Hz), 7.02 (1H, s), 7.34–7.44 (5H, m), 8.35 (1H, t, $J = 1.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 9.21 (1H, br s).

(131c) N-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-({5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン-2-イル}オキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド

実施例(131b)で合成した5-{3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-({5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン-2-イル}オキシ)フェニル}-1H-ピロール-2-カルボン酸ベンジル(1.94g, 3.32mmol)をメタノール(100mL)に溶解し、10%パラジウム炭素触媒(1.20g)を加えて水素雰囲気下室温で2.5時間攪拌した。セライト濾過によりパラジウム炭素触媒を除去し、テトラヒドロフランで洗浄した。減圧下溶媒を留去することで白色固体(1.45g)を得た。

[0673] この白色固体(700mg, 1.41mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(86mg, 0.71mmol)を塩化メチレン(30mL)に溶解し、室温でWSCI $\cdot$ HCl(625mg, 2.26mmol)、(R)-1-アミノ-2-プロパノール(256 μ L, 3.25mmol)を加え、窒素雰囲気

下3日間撹拌した。反応液を塩化メチレン(60mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~10%)を用いて精製し、白色固体の目的物(447mg, 50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.23 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 8.0$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 2.53 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.23-3.30 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.51 (1H, dd, $J = 10.2, 4.3$ Hz), 3.58-3.63 (2H, m), 3.71 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.00 (1H, br s), 4.53-4.60 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.49 (1H, t, $J = 3.3$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 3.9, 2.3$ Hz), 6.66 (1H, s), 6.93 (1H, t, $J = 1.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 2.0$ Hz), 8.34 (1H, s), 8.53 (1H, s), 9.66 (1H, br s).

(131d) 2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン

実施例(131c)で合成したN-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-({5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン-2-イル}オキシ)フェニル)-1H-ピロール-2-カルボキサミド(447mg, 0.81mmol)をテトラヒドロフラン(20mL)に溶解し、メタンスルホン酸無水物(282mg, 1.62mmol)、トリエチルアミン(0.34mL, 2.43mmol)を加え、窒素雰囲気下50°Cで4時間撹拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水(30mL)を加え、塩化メチレン(30mL)で二回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=0%~5%)を用いて精製することにより、淡黄色固体の目的化合物(279mg, 収率65%)を得た。

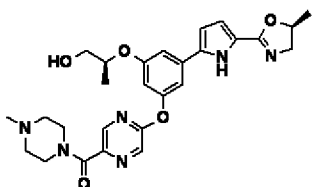
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 1.34 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.42 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 2.53 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.42 (3H, s), 3.49-3.62 (3H, m), 3.72 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 5.1$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 14.1, 9.0$ Hz), 4.53-4.60 (1H, m), 4.87-4.78 (1H, m), 6.50 (1H, d, $J = 3.9$ Hz), 6.65 (1H,

t, J = 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.91 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz).

MS (ESI) m/z: 535.26585 (M+H)⁺.

[0674] (実施例132)

(2S)-2-[3-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-({5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン-2-イル}オキシ)フェノキシ]プロパン-1-オール



[0675] 実施例(131d)で合成した2-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{5-[(5S)-5-メチル-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}フェノキシ)-5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ピラジン(259mg, 0.48mmol)を塩化メチレン(15mL)に溶解し、-78℃にて三臭化ホウ素(1.0mol/L塩化メチレン溶液, 0.81mL, 0.81mmol)を加えた後、室温に戻して3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール/塩化メチレン=2%~8%)を用いて精製することにより、白色固体の目的化合物(62.4mg, 収率25%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 1.28 (4H, d, J = 6.3 Hz), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.45 (2H, t, J = 4.5 Hz), 2.52 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.53 (1H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz), 3.71 (2H, t, J = 4.7 Hz), 3.77-3.79 (2H, m), 3.83 (2H, t, J = 4.7 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 13.7, 9.4 Hz), 4.59 (1H, td, J = 11.5, 5.7 Hz), 4.83 (1H, dq, J = 17.8, 5.1 Hz), 6.44 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.47 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.9 Hz), 6.88 (1H, s), 6.94 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.52 (1H, d, J = 0.8 Hz).

MS (ESI) m/z: 521.25002 (M+H)⁺.

[0676] (試験例1)

(1) GKの調製

ヒト膵臓型GKポリペプチドをコードするcDNA (GenBank Accssion No. NM_000162 human glucokinase, variant1)をヒトcDNAライブラリーよりポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: 以下、「PCR」という)によりクローニングして、グルタチオンSトランスフェラーゼ (以下GSTという)融合タンパク質発現ベクター (GEX4T、GEヘルスケアバイオサイエンス)に導入した。大腸菌 (BL21、JM109等、Invitrogen)にベクターを導入し、形質転換された大腸菌を37℃で一晩培養し菌体を回収した。回収した菌体を凍結—融解した後、リン酸緩衝液にトライトーンXを終濃度1%で添加したものに懸濁し、超音波破碎機にて破碎した。ホモジェネートを低速遠心処理(10,000×g、30分間)した上清をさらに高速遠心処理(100,000×g、10分)して上清を回収し、GST融合タンパク質精製システム (Bulk GST purification module, GEヘルスケアバイオサイエンス)を用いて融合タンパク質を精製した。GK融合タンパク質は小容量に分けて、-80℃にて保存した。

(2) GK活性試験

(1)で精製したGKを用いてGK活性を測定した。具体的には、グルコース測定キット (D-グルコースUVメソッド、ロシュ・ダイアグノスティクス)の溶液1に対し(1)で精製したGK、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (シグマ)を添加し酵素液とした。ELISA用96ウェルプレート上にて酵素液、試験化合物希釈液、グルコース (終濃度5mM)を混合し、室温で30分間反応させた。反応終了後、スペクトラマックスプラス (モレキュラープローブ)を用いて波長340ナノメートルの吸光度を測定した。なお、未反応 (グルコース未添加時)の吸光度をバックグラウンドとした。

[0677] GK活性化率は、(試験化合物添加時、30分間反応後の吸光度) / (試験化合物未添加、30分間反応後の吸光度)の数式で表される数値で示した。試験化合物濃度1 μ Mにおいて得られたGK活性化率の結果を表1に示す。

(表1)

実施例	GK活性化率

1	2. 0
2	1. 9
3	1. 9
15	1. 6
20	2. 0
21	2. 0
25	2. 0
26	2. 3
29	2. 0
31	2. 0
32	2. 0
33	1. 7
35	2. 1
41	2. 1
47	2. 0
60	2. 0
64	1. 9
65	2. 4
67	1. 7
68	2. 0
69	2. 2
70	1. 9
73	2. 0
74	2. 0
75	1. 8
76	3. 0
77	2. 6
81	2. 2

82	2.7
84	2.7
85	2.9
86	2.5
88	2.4
89	2.3
91	2.6
93	2.4
95	2.5
98	1.9
100	1.9
101	1.9
103	2.1
107	2.0
108	2.0
109	2.2
110	2.4
112	2.4
114	2.2
122	2.5
123	2.6
126	2.6
127	2.4

[0678] 上記の結果から、本発明の化合物は、優れたGK活性化作用を有し、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)及びメタボリックシンドロームからなる群から選ばれる疾患の治療剤及び／又は予防剤として有用である。

[0679] 製剤例1:カプセル剤

実施例1又は78の化合物 50mg

乳糖 128mg

トウモロコシデンプン 70mg

ステアリン酸マグネシウム 2mg

250mg

上記処方の粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末を250mgのゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0680] 製剤例2:錠剤

実施例1又は78の化合物 50mg

乳糖 126mg

トウモロコシデンプン 23mg

ステアリン酸マグネシウム 1mg

200mg

上記処方の粉末を混合し、トウモロコシデンプン糊を用いて造粒、乾燥した後、打錠機により打錠して、1錠200mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

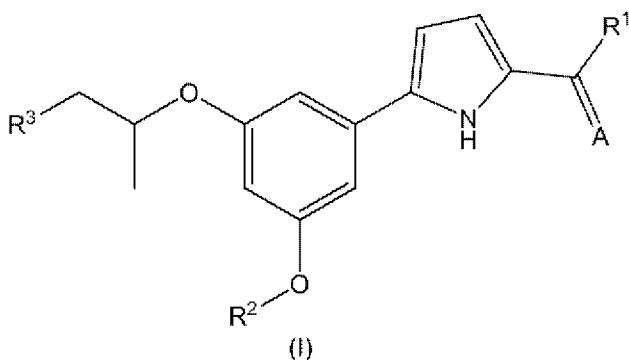
産業上の利用可能性

[0681] 本発明の一般式(I)を有する化合物又はその薬理上許容される塩は、優れたGK活性化作用を有し、温血動物(特に、ヒト)用の、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドローム(特に、糖尿病又は耐糖能異常)の治療剤もしくは予防剤(特に、治療剤)として有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中、

Aは、式 =NOR^4 で表わされる基、酸素原子又は硫黄原子を示し、 R^4 は、水素原子又は $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基を示し、

R^1 は、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ ハロゲン化アルキル基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ ハロゲン化アルコキシ基、アミノ基、モノ- $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキルアミノ基、モノ- $\text{C}_1\text{--C}_6$ ハロゲン化アルキルアミノ基、ジ- $(\text{C}_1\text{--C}_6\text{アルキル})$ アミノ基又はジ- $(\text{C}_1\text{--C}_6\text{ハロゲン化アルキル})$ アミノ基を示すか、又は、

A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒にとなって、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を形成し、

R^2 は、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基を示し、

 R^3 は、ヒドロキシ基又は $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルコキシ基を示し、

置換基群 α は、ハロゲン原子、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ ハロゲン化アルキル基、 $\text{C}_2\text{--C}_6$ アルケニル基、 $\text{C}_2\text{--C}_6$ アルキニル基、ヒドロキシ基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルキル基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ アルコキシ基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ ハロゲン化アルコキシ基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6\text{アルコキシ})\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{アルキル})$ 基、 $(\text{C}_1\text{--C}_6\text{アルコキシ})\text{--}(\text{C}_1\text{--C}_6\text{アルコキシ})$ 基、ホルミル基、カルボキシ基、 $\text{C}_2\text{--C}_7$ アルキルカルボニル基、 $\text{C}_2\text{--C}_7$ アルコキシカルボニル基、 $\text{C}_2\text{--C}_7$ アルキルカルボニルオキシ基、 $\text{C}_2\text{--}$

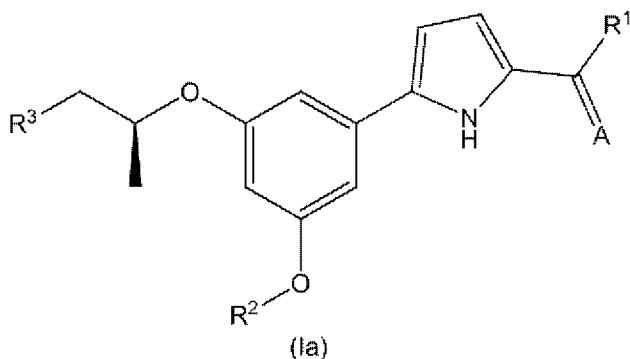
C_7 アルコキシカルボニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_3-C_6 シクロアルキルスルホニル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキルスルホニル基、(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルキルスルホニル) 基、式 $-V-NR^5R^6$ で表わされる基 (Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にとなって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。) 、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニルオキシ基、モノ- C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基及びオキソ基からなる群を示す。]を有する化合物又はその薬理上許容される塩。

- [2] 請求項1において、置換基群 α が、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、ヒドロキシ基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルコキシ基、(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルキル) 基、(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルコキシ) 基、ホルミル基、カルボキシル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニルオキシ基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニルオキシ基、ニトロ基、アミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノ基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、 C_3-C_6 シクロアルキルスルホニル基、 C_1-C_6 ヒドロキシアルキルスルホニル基、(C_1-C_6 アルコキシ) - (C_1-C_6 アルキルスルホニル) 基、式 $-V-NR^5R^6$ で表わされる基 (Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にとなって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される

基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)、モノ- C_2-C_7 アルキルカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルオキシ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル)アミノカルボニルオキシ基、モノ- C_2-C_7 アルコキシカルボニルアミノ基、モノ- C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、シアノ基、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基及び5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基からなる群である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [3] 請求項1又は2において、一般式(I)が、一般式(Ia)である化合物又はその薬理上許容される塩。

[化2]



- [4] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、Aが、酸素原子である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [5] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項において、 R^1 が、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基又はモノ- C_1-C_6 ハロゲン化アルキルアミノ基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [6] 請求項1乃至4から選択されるいずれか一項において、 R^1 が、メチル基又は2-クロロエチルアミノ基である化合物又はその薬理上許容される塩。
- [7] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、置換基群 γ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジネン-2-イル

ル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は4, 5-ジヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

置換基群 γ は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、カルボキシル基、モノ- C_1-C_6 アルキルアミノカルボニル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニル基及びヒドロキシ基からなる群を示す。

- [8] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、A及び R^1 が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-4-ヒドロキシ-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチル

ルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [9] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、A及びR¹が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、1, 3-チアゾール-2-イル基、5-カルボキシル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-ジメチルアミノカルボニル-1, 3-チアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル基、4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジン-2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [10] 請求項1乃至3から選択されるいずれか一項において、A及びR¹が結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基群 α から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい複素環基が、4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R)-4-ヒドロキシメチル-4,

5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(5R)-5-ヒドロキシメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4S)-4-[(1S)-1-ヒドロキシエチル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基、(4R, 5S)-4-ヒドロキシメチル-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基又は(4R, 5R)-5-ヒドロキシメチル-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [11] 請求項1乃至10から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至5個置換されていてもよいフェニル基又は置換基群 δ から選択される基で独立に1乃至3個置換されていてもよい2-ピリジル基、3-ピリジル基若しくは2-ピラジニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

置換基群 δ は、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、 C_1-C_6 ハロゲン化アルキル基、1又は2個のヒドロキシ基で置換されている C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_7 アルキルカルボニル基、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、式- $V-NR^5R^6$ で表わされる基(Vは、カルボニル基又はスルホニル基を示し、 R^5 、 R^6 は、同一又は異なって、水素原子又は C_1-C_6 アルキル基を示すか、 R^5 及び R^6 が結合する窒素原子と一緒にとなって、 C_1-C_6 アルキル基及びヒドロキシ基から選択される基で独立に1又は2個置換されていてもよい4乃至6員複素飽和環を形成する。4乃至6員複素飽和環は、更に1個の酸素原子又は窒素原子を含んでもよい。)、5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-オキサジアゾール-2-イル基及び5位が C_1-C_6 アルキル基で置換されていてもよい1,3,4-チアジアゾール-2-イル基からなる群を示す。

- [12] 請求項1乃至10から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、4-メチルスルホニルフェニル基、4-(1-アゼチジニル)カルボニル-2-フルオロフェニル基、2-フルオロ-4-(1-ピロリジニル)カルボニルフェニル基、5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニル-2-ピラジニル基、2-メチルアミノカルボ

ニル-5-ピリジル基、2-メチルアミノスルホニル-5-ピリジル基又は5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [13] 請求項1乃至10から選択されるいずれか一項において、 R^2 が、4-メチルスルホニルフェニル基、2-メチルスルホニル-5-ピリジル基、5-メチルスルホニル-2-ピラジニル基又は5-(1-アゼチジニル)カルボニル-3-クロロ-2-ピリジル基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [14] 請求項1乃至13から選択されるいずれか一項において、 R^3 が、ヒドロキシ基又はメトキシ基である化合物又はその薬理上許容される塩。

- [15] 一般式(I)を有する化合物が、

(2S)-2-{3-[5-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチ

ルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-
 4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキ
 サゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピ
 リジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-
 (メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イ
 ル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
 {(4R, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-
 (メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イ
 ル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
 (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-
 {[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2
 -イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
 (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-
 {[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2
 -イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-
 2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2
 -イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチ
 ルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-
 4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-
 2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2
 -イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール
 -2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-

2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
 、
 (1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、
 (1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール
 である請求項1に記載の化合物又はその薬理上許容される塩。

[16] 一般式(I)を有する化合物が、

(2S)-2-{3-[5-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ}プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-[4-(メチルスルホニル)フェノキシ]フェノキシ)プロパン-1-オール、
 (2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
 {(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-

4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(4R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、
{(4R, 5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、
{(4R, 5S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、
(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[6-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、
(2S)-2-(3-{5-[(5S)-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(5R)-2-[5-(3-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-5-イル}メタノール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R)-4-エチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

(2S)-2-(3-{5-[(4R, 5S)-4, 5-ジメチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-2-イル]-1H-ピロール-2-イル}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェノキシ)プロパン-1-オール、

{(4R, 5S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}メタノール、

(1S)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール、又は、

(1R)-1-{(4S)-2-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-{[5-(メチルスルホニル)ピラジン-2-イル]オキシ}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1, 3-オキサゾール-4-イル}エタノール

である請求項1に記載の化合物。

- [17] 請求項1乃至16から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有するグルコキナーゼ活性化剤。
- [18] 請求項1乃至16から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

- [19] 医薬組成物が、グルコキナーゼ活性化作用を有する請求項18に記載の医薬組成物。
- [20] 医薬組成物が、グルコキナーゼ活性化作用により、治療及び／又は予防される疾病の治療及び／又は予防のための請求項18に記載の医薬組成物。
- [21] 医薬組成物が、グルコキナーゼを活性化させ、グルコースの恒常性の維持又は血糖調節が達成されることにより、症状の治療、改善、軽減及び／又は予防がなされる疾病の治療及び／又は予防のための請求項18に記載の医薬組成物。
- [22] 医薬組成物が、糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームの治療及び／又は予防のための請求項18に記載の医薬組成物。
- [23] 医薬組成物が、糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための請求項18に記載の医薬組成物。
- [24] 医薬組成物を製造するための、請求項1乃至16から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [25] 医薬組成物がグルコキナーゼを活性化するための組成物である請求項24に記載の使用。
- [26] 医薬組成物が糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームの治療及び／又は予防のための組成物である請求項24に記載の使用。
- [27] 医薬組成物が糖尿病又は耐糖能異常の治療及び／又は予防のための組成物である請求項24に記載の使用。
- [28] 請求項1乃至16から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与するグルコキナーゼ活性化方法。
- [29] 請求項1乃至16から選択されるいずれか一項に記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的な有効量を温血動物に投与する疾病の治療及び／又は予

防方法。

- [30] 疾病が糖尿病、耐糖能異常、妊娠糖尿病、糖尿病慢性合併症(糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性大血管症を含む)又はメタボリックシンドロームである請求項29に記載の方法。
- [31] 疾病が糖尿病又は耐糖能異常である請求項29に記載の方法。
- [32] 温血動物がヒトである請求項28乃至31から選択されるいずれか一項に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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)

See extra sheet.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2007-536298 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 13 December, 2007 (13.12.07), & US 2005/0250769 A & EP 1749002 A & WO 2005/108393 A1 & KR 2007009686 A & CN 1950361 A	1-27
A	JP 2007-523142 A (Astra Zeneca AB.), 16 August, 2007 (16.08.07), & EP 1718624 A1 & WO 2005/080359 A1 & KR 2007007103 A & CN 1922159 A	1-27
A	WO 2004/076420 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 September, 2004 (10.09.04), & US 2006/0167053 A1 & EP 1600442 A1 & KR 2005105488 A & CN 1777589 A	1-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20 February, 2009 (20.02.09)

Date of mailing of the international search report
10 March, 2009 (10.03.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051834

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D207/333(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D207/335(2006.01)i, C07D207/34(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i,
C07D403/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i,
C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national
classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D207/333, A61K31/40, A61K31/4155, A61K31/422, A61K31/4245,
A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/497,
A61K31/5355, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10,
A61P13/12, A61P25/00, A61P25/02, A61P27/02, A61P43/00, C07D207/335,
C07D207/34, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04,
C07D417/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/051834

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.: 28-32
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28 to 32 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
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:

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.:
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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2007-536298 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2007. 12. 13, & US 2005/0250769 A & EP 1749002 A & WO 2005/108393 A1 & KR 2007009686 A & CN 1950361 A	1 - 2 7
A	JP 2007-523142 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2007. 08. 16, & EP 1718624 A1 & WO 2005/080359 A1 & KR 2007007103 A & CN 1922159 A	1 - 2 7

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 0 . 0 2 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

1 0 . 0 3 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

福井 悟

4 P

9 1 6 0

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 1

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2004/076420 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.09.10, & US 2006/0167053 A1 & EP 1600442 A1 & KR 2005105488 A & CN 1777589 A	1 - 2 7

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 2 8 - 3 2 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 2 8 - 3 2 は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D207/333(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,
A61K31/428(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5355(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,
A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,
A61P13/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/02(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D207/335(2006.01)i, C07D207/34(2006.01)i,
C07D401/04(2006.01)i, C07D403/04(2006.01)i, C07D413/04(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D207/333, A61K31/40, A61K31/4155, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/5355, A61K31/5377, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/10, A61P13/12, A61P25/00, A61P25/02, A61P27/02, A61P43/00, C07D207/335, C07D207/34, C07D401/04, C07D403/04, C07D413/04, C07D413/14, C07D417/04, C07D417/14