

(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



(10) 国際公開番号

WO 2011/071095 A1

(43) 国際公開日

2011年6月16日(16.06.2011)

PCT

(51) 国際特許分類:

C07D 213/75 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)	C07D 213/80 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)	C07D 231/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)	C07D 241/20 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)	C07D 277/20 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)	C07D 277/46 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)	C07D 285/08 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)	C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)	C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 403/14 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)	C07D 405/14 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	C07D 409/14 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)	C07D 413/12 (2006.01)
A61P 9/08 (2006.01)	C07D 413/14 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)	

製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小池 貴徳(KOIKE, Takanori) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 二川原 充啓(NIGAWARA, Takahiro) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 奥村 光晶(OKUMURA, Mitsuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 榎 圭介(MAKI, Keisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 森田 拓, 外(MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則 5.2(a))

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/072077

(22) 国際出願日: 2010年12月9日(09.12.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-281350 2009年12月11日(11.12.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11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): 早川 昌彦 (HAYAKAWA, Masahiko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 吉村 誠司 (YOSHIMURA, Seiji) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 流石 大輔 (SASUGA, Daisuke) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス

(54) Title: BENZAMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: ベンズアミド化合物

(57) Abstract: Disclosed is a compound which is useful as a GK activator. Studies have been made on compounds which have a GK activating action and are therefore promising as active ingredients of pharmaceutical compositions for the treatment of diabetes, type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome and diseases associated with the aforementioned diseases, and it is confirmed that a specific benzamide compound has an excellent GK activating action. The benzamide compound has a GK activating action and can be used as a prophylactic and/or therapeutic agent for diabetes, type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome and diseases associated with the aforementioned diseases.

(57) 要約: 【課題】GK 活性化剤として有用な化合物を提供する。【解決手段】本発明者らは、糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、及びそれらに起因する周辺疾患の治療用医薬組成物の有効成分として有望な、GK 活性化作用を有する化合物について検討し、本発明のベンズアミド化合物が優れたGK 活性化作用を有することを確認し、本発明を完成した。即ち、本発明のベンズアミド化合物はGK 活性化作用を有し、糖尿病、2型糖尿病、肥満、メタボリックシンドローム、及びそれらに起因する周辺疾患の予防及び/又は治療剤として使用しうる。

WO 2011/071095 A1

明 細 書

発明の名称：ベンズアミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、例えば糖尿病治療用医薬組成物の有効成分として有用なベンズアミド化合物に関する。

背景技術

[0002] GK（グルコキナーゼ(ATP:D-hexose 6-phosphotransferase, EC2.7.1.1))は膵臓、肝臓に発現する6炭糖をリン酸化する酵素で、近年脳にも存在することが明らかにされている。本酵素はヘキソキナーゼファミリーに属し、別名ヘキソキナーゼIVともよばれる。GKは他のヘキソキナーゼと比較し、1) 基質であるグルコースに対する親和性が低く血糖濃度に近いKm値を示す、2) 酵素反応生成物のグルコース-6-リン酸による阻害を受けない、3) 分子量が約半分の50 kDaである等の特徴を持つ。ヒトグルコキナーゼ遺伝子は、単一遺伝子として第7染色体7p13に位置し、膵β細胞と肝細胞では30 kb以上離れた組織特異的な異なるプロモーターで制御され、異なる第1エクソンを用いるが、残りのエクソン2-10は共通である。そのため、膵型と肝型のGK蛋白ではN末15残基が異なるのみである。

[0003] 血糖値の上昇に伴い、膵β細胞内のグルコース濃度は糖輸送担体であるGLUT2を介し速やかに平衡に達し、GKが細胞内のグルコース濃度変化を察知し解糖系を活性化する。この結果膵β細胞内のATP/ADP比が上昇しKATPチャンネルが閉鎖し、これを電位依存性のCaチャンネルが察知し細胞内カルシウム濃度が上昇しインスリンの放出が起こる。即ち膵β細胞においてGKはグルコースセンサーとして働きインスリン分泌の制御に重要な役割を果たしている。肝臓でもGKはグルコースセンサーとして働き、血糖値の上昇に反応し、グルコースをグルコース-6-リン酸に変換する。この結果グリコーゲンの産生が上昇すると共に、解糖系が活性化され肝臓での糖新生が抑制される。

GKの遺伝子変異によりグルコースのリン酸化能が低下した患者では高血糖

が頻発し、若年性の糖尿病を発症する (MODY2)。一方遺伝子変異によりGK活性のKm値が低値を示す患者では、食後並びに空腹時に低血糖が認められる。即ち、ヒトにおいてもGKはグルコースセンサーとして働き、血中のグルコースレベルを正常に維持する上で重要な役割を演じている。これらの事実から、GKを活性化する薬剤は、膵β細胞内からのグルコース依存的なインスリン分泌を亢進させ食後高血糖を是正すると共に、肝臓からの糖放出を抑制する優れた2型糖尿病の治療薬となると期待される。更に食後の高血糖状態で肝臓への糖取り込みが促進され、余分なインスリン分泌亢進が起こらず、従来スルホニルウレア (SU) 剤で問題となる膵疲弊を回避できる可能性もある。また、近年マウス培養膵細胞 (MIN 6 N8) を高グルコース下で培養するとアポトーシスが誘発されることが報告された。更にこの細胞にグルコキナーゼを過剰発現させると、MIN 6 N8細胞のアポトーシスが抑制されたことから (Diabetes 54:2) 2602-2611 (2005)) GK活性化剤は膵保護作用を示すことが期待される。

[0004] 脳に存在するGKは膵臓タイプであり、摂食中枢であるVMH (視床下部腹内側部: Ventromedial hypothalamus) の神経に多く発現する。グルコース感受性神経はグルコースに対し興奮性のGE (Glucose Excited)-neuronと、グルコースに対し抑制性のGI (Glucose Inhibited)-neuronに分類される。GKのmRNAや蛋白は、GE-neuronの約70%に、GI-neuronの約40%にその存在が認められる。

これらグルコース感受性神経では、GKが細胞内グルコースの上昇を察知し、解糖系が活性化され、細胞内のATP/ADP比が上昇する。この結果GE-neuronではKATPチャンネルが閉鎖しニューロンの活動電位頻度が高まり、神経伝達物質が放出される。一方、GI-neuronではCl⁻チャンネルが関与すると考えられている。VMHにおいてGK mRNAの発現を上昇させたラットでは、グルコース欠乏状態に対する補償作用が低下する。

グルコース感受性神経には摂食行動に関与するレプチンやインスリンに対する受容体も存在する。高グルコース条件下のGE-neuronにおいて、レプチンやインスリンは、KATPチャンネルを開口させ活動電位頻度を減少させる。さ

らにARC（弓状核）において食欲増進に働くNPY（Neuropeptide Y）-neuronはグルコースに対し抑制性であり、食欲抑制に働くPOMC（Proopiomelanocortin）-neuronはグルコースに対し興奮性である（Diabetes 53: 2521-2528（2004））。これらの事実から、中枢のGKを活性化することで摂食行動が抑制され、肥満やメタボリックシンドロームの治療に有効であることが期待される。

[0005] GK活性化作用を有する化合物は多数報告され、既に臨床での有効性が確認された化合物も報告されている。しかしながら、種々の副作用（hERGやCYP1に対する作用）の軽減や溶解性においても良好なプロファイルを有する新規なGK活性化剤は依然として切望されている。

[0006] 特許文献1～22では、GK活性化作用を有するベンズアミド誘導体が報告されている。しかしながら、本発明化合物の具体的な開示はない。

[0007] 特許文献1：国際公開W02009/041475号パンフレット
特許文献2：国際公開W02004/076420号パンフレット
特許文献3：国際公開W02008/075073号パンフレット
特許文献4：国際公開W02008/050117号パンフレット
特許文献5：国際公開W02008/050101号パンフレット
特許文献6：国際公開W02007/060448号パンフレット
特許文献7：国際公開W02007/017649号パンフレット
特許文献8：国際公開W02007/007042号パンフレット
特許文献9：国際公開W02007/007040号パンフレット
特許文献10：国際公開W02006/040529号パンフレット
特許文献11：国際公開W02006/040528号パンフレット
特許文献12：国際公開W02006/040527号パンフレット
特許文献13：国際公開W02005/121110号パンフレット
特許文献14：国際公開W02005/080360号パンフレット
特許文献15：国際公開W02005/080359号パンフレット
特許文献16：国際公開W02005/056530号パンフレット
特許文献17：国際公開W02005/054233号パンフレット

特許文献18：国際公開W02005/054200号パンフレット

特許文献19：国際公開W02005/044801号パンフレット

特許文献20：国際公開W02003/015744号パンフレット

特許文献21：国際公開W02007/007041号パンフレット

特許文献22：国際公開W02010/092387号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

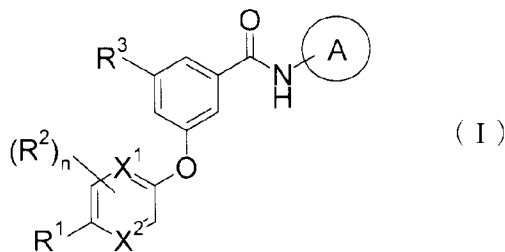
[0008] 医薬組成物、例えば糖尿病治療用医薬組成物の有効成分として有用なベンズアミド化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、GK活性化作用を有する化合物について鋭意検討した結果、本発明のベンズアミド化合物がGK活性化作用を有することを知見して本発明を完成した。

[0010] 即ち、本発明は、式（I）の化合物又はその塩、並びに、式（I）の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化1]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

A環：置換されていてもよい含窒素ヘテロアリアル。

X¹及びX²：それぞれ同一又は互いに異なって、C(H)、C(R²)、又は、N。

R¹：-N(ハロゲン低級アルキル)-C(O)-R¹¹、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-R¹¹、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-CO₂R¹¹、-N(低級アルキレン-

シクロアルキル)-C(O)N(R⁰)(R¹¹)、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-S(O)₂-R¹¹、又は、R¹²。

R⁰：それぞれ同一又は互いに異なって、-H、又は、低級アルキル。

R¹¹：低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-OC(O)-低級アルキル、低級アルキレン-CN、低級アルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-シクロアルキル、シクロアルキル、又は、ヘテロ環基。

但し、R¹¹におけるシクロアルキル、及び、ヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R¹²：それぞれG群から選択される基で置換されていてもよい、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル。

但し、X¹及びX²がいずれもNでない場合、R¹²における1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、及び、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルは、G群から選択される基で置換されている。

G群：低級アルキレン-CN、低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)-低級アルキレン-OR⁰、-C(O)N(R⁰)-シクロアルキル、-C(O)N(R⁰)-ヘテロ環基、-C(O)-ヘテロ環基、-N(R⁰)₂、-S(O)_p-低級アルキル、及び、シクロアルキル。

但し、G群におけるシクロアルキル、及び、ヘテロ環基は、置換されていてもよい。

R²：それぞれ同一又は互いに異なって、ハロゲン、低級アルキル、-O-低級アルキル、又は、-O-ハロゲノ低級アルキル。

n及びp：それぞれ同一又は互いに異なって、0、1又は2。

R³：-H、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-N(R⁰)C(O)-低級アルキル、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-低級アルキル、又は、-O-R³¹。

R³¹：-H、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、低級ア

ルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-S(O)₂-低級アルキル、低級アルキレン-C(O)N(R⁰)-S(O)₂-低級アルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、又は、ヘテロ環基。

但し、R³¹におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。]

[0011] なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0012] また、本発明は、式(1)の化合物又はその塩を含有するGK活性化剤に関する。また、別の態様として、本発明は、式(1)の化合物又はその塩を含有する糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。なお、この医薬組成物は、式(1)の化合物またはその塩を含有する、糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療剤を包含する。

また、本発明は、GK活性化剤、糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドロームの予防又は治療用医薬組成物の製造のための式(1)の化合物又はその塩の使用、糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療に使用するための式(1)の化合物又はその塩、並びに、式(1)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法に関する。なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

即ち、本発明は、

(1) 式(1)の化合物またはその塩と、製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

(2) GK活性化剤である(1)記載の医薬組成物。

(3) 糖尿病予防及び／又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(4) 2型糖尿病予防及び／又は治療薬である(3)記載の医薬組成物。

(5) 肥満予防及び／又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(6) メタボリックシンドローム予防及び／又は治療薬である(1)記載の医薬組成物。

(7) GK活性化剤、糖尿病、肥満又はメタボリックシンドローム予防及び／または治療薬の製造のための、式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

(8) 糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。

(9) 式(I)の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法。

(10) 糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

にも関する。

発明の効果

[0013] 式(I)の化合物又はその塩は、GK活性化作用を有し、糖尿病、特に2型糖尿病の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。また、糖尿病の合併症である、腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。さらに、過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0015] 本明細書中、「低級アルキル」として好ましくは直鎖または分枝状の、炭素数が1から6(以後、C₁₋₆と略す)のアルキル、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル基等である。より好ましくはC₁₋₄アルキルで

あり、特に好ましくは、メチル、エチル、ノルマルプロピル、イソプロピル、tert-ブチルである。

[0016] 「低級アルキレン」として好ましくは直鎖または分枝状の、 C_{1-6} アルキレン、具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、プロピレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基等である。より好ましくは C_{1-4} アルキレンであり、さらにより好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレンである。

[0017] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、Iを意味する。

「ハロゲノ低級アルキル」とは、1個以上のハロゲンで置換された、 C_{1-6} アルキルである。好ましくは1～5個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、より好ましくは、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルである。

[0018] 「シクロアルキル」とは、 C_{3-10} の飽和炭化水素環基であり、架橋を有していてもよい。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル基等である。好ましくは C_{3-8} シクロアルキルであり、より好ましくは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルであり、さらにより好ましくは、シクロプロピルである。

[0019] 「アリール」とは、 C_{6-14} の単環乃至三環式芳香族炭化水素環基であり、より好ましくはフェニル又はナフチルであり、さらに好ましくはフェニルである。

[0020] 「ヘテロアリール」基とは、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1～4個含有する5～15員の、好ましくは5～10員の、単環乃至三環式の芳香族性を有するヘテロ環基を意味する。環原子である硫黄または窒素が酸化されオキシドを形成してもよい。具体的には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾ

リル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、[1,3]チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル等である。好ましくは、5乃至6員の単環ヘテロアリアルであり、より好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニルである。

[0021] 「含窒素ヘテロアリアル」基とは、前記「ヘテロアリアル」のうち、少なくとも1個の窒素原子を有するヘテロアリアルを意味する。具体的には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、[1,3]チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル等である。好ましくは、5乃至6員の単環含窒素ヘテロアリアルであり、より好ましくは、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピラジニルである。

[0022] 「ヘテロ環」基とは、酸素、硫黄および窒素から選択されるヘテロ原子を1~4個含有する3~15員の、好ましくは5~10員の、単環乃至三環式ヘテロ環基であり、飽和環、芳香環、およびその部分的に水素化された環基を包含する。架橋を有していてもよく、環原子である硫黄または窒素が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよい。具体的には、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、オキサゾリル、イソキサゾリル

ル、オキサジアゾリル、チエニル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、[1,3]チアゾロ[5,4-b]ピリジニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、インドリニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル基等である。好ましくは、5～9員の単環乃至二環式ヘテロ環基であり、より好ましくは、5～6員の単環式ヘテロ環基であり、さらに好ましくは、ピラゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニルである。

[0023] 「置換されていてもよい」とは、「無置換」あるいは「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。また、「置換されている」とは、「同一又は異なる置換基を1～5個有していること」を示す。なお、複数の置換基を有する場合、それらの置換基は同一でも互いに異なってもよい。

[0024] A環における置換されていてもよい「含窒素ヘテロアリアル」の置換基として、好ましくは、G¹群から選択される基であり、より好ましくは、水酸基で置換されていてもよい低級アルキルであり、さらに好ましくは低級アルキルである。

G¹群：ハロゲン、-OR⁰で置換されていてもよい低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OR⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル、-CO₂R⁰、又は、ヘテロ環基。

ただし、G¹群におけるヘテロ環基は、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-OR⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル及びオキソからなる群より選択される基で置換されていてもよい。

[0025] R¹¹におけるそれぞれ置換されていてもよい「シクロアルキル」、及び、「

「ヘテロ環基」における置換基として、好ましくは、低級アルキル、ハロゲン、低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、及び、オキソからなる群より選択される基である。

[0026] G群におけるそれぞれ置換されていてもよい「シクロアルキル」、及び、「ヘテロ環基」における置換基として、好ましくは、低級アルキル、ハロゲン、低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、及び、オキソからなる群より選択される基である。

[0027] R^{31} における、それぞれ置換されていてもよい「シクロアルキル」、「アリーール」及び「ヘテロ環基」における置換基として、好ましくは、ハロゲン、低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-O$ -ハロゲン低級アルキル、低級アルキレン $-OR^0$ 、及び、低級アルキレン $-O$ -低級アルキレン-アリーールからなる群より選択される基である。

[0028] 式 (I) の化合物又はその塩のある態様を以下に示す。

[0029] (1) A環が、水酸基で置換されていてもよい低級アルキルで、それぞれ置換されていてもよい、ピラゾール-3-イル、チアゾール-2-イルまたは1,2,4-チアジアゾール-5-イルである化合物又はその塩。別の態様として、A環が、ピラゾール-3-イル又は1-メチルピラゾール-3-イルである化合物又はその塩。また別の態様として、A環が、1-メチルピラゾール-3-イルである化合物又はその塩。

(2) (2-1) R^1 が、 R^{12} である化合物又はその塩。別の態様として、 R^1 が、低級アルキレン $-OR^0$ 、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-C(O)N(R^0)$ -低級アルキレン $-OR^0$ 及び $-C(O)N(R^0)$ -シクロアルキルからなる群より選択される基でそれぞれ置換されている、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである化合物又はその塩。また別の態様として、 R^1 が、1つ又は2つの低級アルキル（当該低級アルキルは水酸基で置換されていてもよい）で置換されていてもよいカルバモイルで置換されている1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様とし

て、R¹が、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、及び2-ヒドロキシエチルカルバモイルからなる群より選択される基で置換されている1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、及び2-ヒドロキシエチルカルバモイルからなる群より選択される基で置換されている1,2,4-オキサジアゾール-3-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、及び2-ヒドロキシエチルカルバモイルからなる群より選択される基で置換されている1,2,4-オキサジアゾール-5-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、及び2-ヒドロキシエチルカルバモイルからなる群より選択される基で置換されている1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである化合物又はその塩。(2-2) R¹が-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-R¹¹である化合物又はその塩。別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹である化合物又はその塩。また別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹が低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR⁰又は低級アルキレン-N(R⁰)₂である化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹が2-メトキシエトキシメチル、又はN,N-ジメチルアミノメチルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹が低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-O-R⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル及びオキソからなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基である化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹がテトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピラジン-2-イル、又は2-オキソイミダゾリジン-1-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹がテトラヒドロフラン-2-イル、又はテトラヒドロピラン-4-イルである化合物又はその塩。さ

らに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹がピラジン-2-イルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R¹が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-R¹¹であり、R¹¹が2-オキソイミダゾリジン-1-イルである化合物又はその塩。

[0030] (3) nが0である化合物又はその塩。

(4) X¹がNであり、X²がNである化合物又はその塩。別の態様として、X¹がC(H)であり、X²がNである化合物又はその塩。また別の態様として、X¹がNであり、X²がC(H)である化合物又はその塩。

(5) (5-1) R³が-O-R³¹である化合物又はその塩。別の態様として、R³が-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-OR⁰、-O-(低級アルキレン-OR⁰で置換されていてもよいシクロアルキル)、又は-O-低級アルキレン-アリアルである化合物又はその塩。また別の態様として、R³が-O-(低級アルキル)、又は-O-(低級アルキレン-OR⁰)である化合物又はその塩。また別の態様として、R³がイソプロポキシ、1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシ、又は1-メトキシプロパン-2-イルオキシである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R³がイソプロピロキシである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R³が1-ヒドロキシプロパン-2-イルオキシである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R³が1-メトキシプロパン-2-イルオキシである化合物又はその塩。(5-2) R³が-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-低級アルキルである化合物又はその塩。別の態様として、R³が-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-低級アルキルである化合物又はその塩。さらに別の態様として、R³がN-シクロプロピルメチル-N-アセチルアミノである化合物又はその塩。

[0031] (6) 上記(1)~(5)に記載の基の二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0032] また、上記(6)の上記(1)~(5)に記載の基の二以上の組み合わせの具体的態様としては、例えば、以下の(a)~(f)が挙げられる。

(a) R¹が、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-R¹¹、または、R¹²で

ある、式 (I) の化合物又はその塩。

(b) A環が、水酸基で置換されていてもよい低級アルキルで、それぞれ置換されていてもよい、ピラゾール-3-イル、チアゾール-2-イルまたは1,2,4-チアジアゾール-5-イルである、(a) 記載の化合物又はその塩。

(c) R³が、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-OR⁰、-O-(低級アルキレン-OR⁰で置換されていてもよいシクロアルキル)、-O-低級アルキレン-アリールまたは-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-低級アルキルである、(b) 記載の化合物又はその塩。

(d) X¹がC(H)でありX²がNである化合物、または、X¹がNでありX²がNである化合物である、(c) 記載の化合物。

(e) nが0である、(d) 記載の化合物。

(f) R¹が、低級アルキレン-OR⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)-低級アルキレン-O R⁰及び-C(O)N(R⁰)-シクロアルキルからなる群より選択される基でそれぞれ置換されている、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル又は1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである、(e) 記載の化合物。

(f) R¹が、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR⁰、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-低級アルキレン-N(R⁰)₂、または、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-(低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-O-R⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル及びオキソからなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基)である、(e) 記載の化合物。

[0033] 式 (I) の化合物又はその塩に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物が挙げられる。

3-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド、

N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、

N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N,N-ジメチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

3-[(5-{(シクロプロピルメチル)[(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ}ピラジン-2-イル)オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

(2R)-N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

N-(5-{3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル

]フェノキシ]ピリジン-2-イル)-N-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド、

N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

3-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N, N-ジメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピラジン-2-イル)-N-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

N-(シクロプロピルメチル)-N-[5-(3-{[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

5-[5-(3-{[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

5-[5-(3-{[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

3-[(5-((シクロプロピルメチル)[(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ)ピラジン-2-イル)オキシ]-5-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

3-[(5-((シクロプロピルメチル)(N, N-ジメチルグリシル)アミノ)ピラジン-2-イル)オキシ]-5-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

(2R)-N-(シクロプロピルメチル)-N-[5-(3-{[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキ

シ)ピラジン-2-イル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、
及びこれらの塩。

[0034] 式 (I) の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式 (I) の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式 (I) の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があります、これに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式 (I) の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0035] さらに、本発明は、式 (I) で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161(1985)や、「医薬品の開発」(廣川書店、1990年)第7巻 分子設計163-198に記載の基が挙げられる。

[0036] また、式 (I) の化合物の塩とは、式 (I) の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩又は塩基との塩を形成する場合があります。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リシン、オルニチン等の有機塩基との塩、アセチルロイシン等の各種アミノ酸及びアミノ酸誘導体との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。

[0037] さらに、本発明は、式 (I) の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和

物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0038] (製造法)

式 (I) の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基 (容易に当該官能基に転化可能な基) に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウツツ (P. G. M. Wuts) 及びグリーン (T. W. Greene) 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第4版、2006年)」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行ったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式 (I) の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式 (I) の化合物を用いてさらに反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

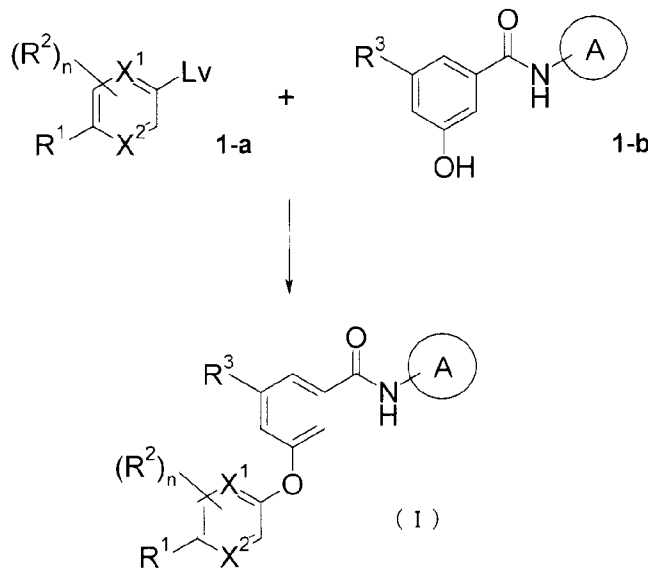
[0039] 以下、式 (I) の化合物の代表的な製造法を説明する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

また、当業者にとって自明な官能基変換、例えばアミド化、アルキル化、加水分解、エステル化等を、製造した化合物に対して行ったり、製造中間体の段階で行ったり、当業者にとって自明な適切な順序で行うことにより、所望の官能基を導入することができる。例えば、下記第一製法において、R¹を低級アルキルエステルで置換された1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、若しくは、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルとして製造した後に、当該低級アルキルエステルをアミドに変換することで本発明化合物へ導くことができる。また、例えば、下記第一製法において、R¹をハロ

ゲノ低級アルキル若しくは低級アルキレン-シクロアルキルで置換された２級アミノとして製造した後に、当該アミノにカルボニル、若しくはスルホニルを導入することで本発明化合物へ導くことができる。さらに、例えば、下記第一製法において、R³の置換したベンゼン環上のアミド置換基に関して、カルボン酸若しくは低級アルキルエステルとして製造した後に、当該カルボン酸若しくは低級アルキルエステルをアミドに変換することで本発明化合物へ導くことができる。

[0040] (第一製法)

[化2]



(式中、Lvは脱離基を示す。)

[0041] 本製造は、化合物1-aと化合物1-bとの反応により、本発明化合物 (I) を製造する方法である。

ここで、脱離基としては、フルオロ、クロロ、ブロモ等のハロゲン；メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の置換されていてもよい低級アルカンスルホニルオキシ；ベンゼンスルホニルオキシ、4-メチルベンゼンスルホニルオキシ、4-ブロモベンゼンスルホニルオキシ、4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ等の置換されていてもよいベンゼンスルホニルオキシ；等を挙げることができる。

[0042] この反応では、化合物1-aと化合物1-bとを等量若しくは一方を過剰量用いて、これらの混合物を反応に不活性な溶媒中、又は無溶媒下、冷却下から加熱還流下、ある態様としては0°Cから80°Cにおいて、通常0.1時間~5時間攪拌する。ここで用いられる溶媒の例としては、特に限定はされないが、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸エチル、アセトニトリル及びこれらの混合物が挙げられる。トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン若しくはN-メチルモルホリン等の有機塩基、又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の無機塩基の存在下で反応を行うのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

[0043] なお、化合物1-aや化合物（I）におけるR¹が、それぞれ置換されていてもよい1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、若しくは、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルである場合、対応するカルボン酸誘導体から当業者に自明な環化反応を用いて製造することができる。具体的には、後述の製造例や実施例に記載の方法を挙げることができ、これらの改良された方法、これらの準じた方法等を採用することができる。即ち、カルボン酸誘導体から1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、若しくは、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルへの変換は、第一製法の工程の前に行われてもよいし、第一製法の工程の後に行われてもよい。

[0044] 上記製造法における原料化合物は、例えば、後記製造例記載の方法、公知の方法、あるいはそれらの変法を用いて製造することができる。

[0045] 式（I）の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式（I）の化合物の塩は、常法の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常

の化学操作を適用して行われる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法（例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等）により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0046] 式（I）の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

試験例 1 グルコキナーゼ（GK）活性化の測定

本試験は、Science 301: 370-373, 2003に記載された方法に準拠し、一部これを改変して実施した。以下、その概要を示す。

まず、GK (GenBank No. AK122876) のクローニングを行った。プライマーとして、5'-TAGAATTCATGGCGATGGATGTCACAAG-3' (配列番号1) および5'-ATCTC GAGTCACTGGCCCAGCATACAG-3' (配列番号2) を用い、また、鋳型としてpME18S-FL3-Glucokinase isoform 2を用いてPCRを行った。得られた反応産物をpGEM-T easyベクターにTAクローニングした後、EcoRIおよびXhoIで切断し、同様に切断したpGEX-5X-1ベクターへライゲーションにより導入した。このプラスミドDNA (pGEX-human Glucokinase 2) を用い、GST (Glutathione S-transferase) と融合したリコンビナントヒト肝臓型GK (GST-hGK2) を大腸菌 (BL21株) に発現させ、グルタチオンセファロースにより精製した。

GKの反応は96穴プレート上で27°Cで行った。まず、ジメチルスルホキシド (DMSO) で希釈した1 μ Lの被験化合物 (終濃度10 μ M) を、89 μ Lの酵素混合液 (いずれも終濃度 25 mM HEPES pH7.4、25 mM KCl、2 mM MgCl₂、1 mM ATP、0.1% BSA、1 mM DTT、1 mM NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)、2.5 U/mL グルコース-6-リン酸脱水素酵素、後述の Δ ODContが0.05~0.10程度となるよう調製されたGST-hGK2) に加えた。次に10 μ Lの基質溶液 (終濃度5 mMグルコース) を加え、反応を開始させた。最終生成物であるNADPHを定量するため、波長340 nmの吸光度を測定し、反応開始後10分の吸光度

増加（ ΔOD ）から下記の式を用いて、被験化合物のGK活性化（%）を算出した

。

$$\text{GK活性化 (\%)} = [(\Delta OD_{\text{Test}}) - (\Delta OD_{\text{Cont}})] / (\Delta OD_{\text{Cont}}) \times 100$$

ΔOD_{Test} : 被験化合物における ΔOD

ΔOD_{Cont} : DMSOにおける ΔOD

上記測定の結果を、表1に示す。なお、Exは実施例化合物番号を示す。

[0047] [表1]

Ex	GK 活性化 (%)	Ex	GK 活性化 (%)	Ex	GK 活性化 (%)
1	295	29	287	119	376
2	338	67	498	128	338
3	380	74	298	130	502
9	319	75	276	138	316
10	380	98	498	156	237
23	347	101	345	158	237
24	269	110	338	162	306

[0048] 試験例2 正常マウスにおける経口糖負荷試験

被験化合物は溶媒(5% Cremophor, 5% DMSO 水溶液)に溶解させ、一晚絶食したICRマウスに対して10mg/kgの被験化合物を経口投与し、30分後に経口糖負荷を行った。被験化合物投与直前、糖負荷直前、糖負荷後0.25、0.5、1、2時間に採血し、血糖値を測定した。糖負荷直前から糖負荷後2時間までの血糖値の溶媒対照群に対するAUC低下率（%）を算出した。

結果を、表2に示す。

[0049]

[表2]

Ex	血糖低下率(%)	Ex	血糖低下率(%)	Ex	血糖低下率(%)
1	37	29	49	119	40
2	59	67	57	128	47
3	64	74	45	130	65
9	46	75	48	138	61
10	61	98	54	156	18
23	52	101	48	158	29
24	49	110	43	162	25

[0050] 試験例 3 高脂肪食負荷マウスにおける経口糖負荷試験

被験化合物は溶媒(5% Cremophor, 5% DMSO 水溶液)に溶解させ、約30日間の高脂肪食負荷後に一晩絶食したC57BL/6マウスに対して被験化合物を経口投与し、30分後に経口糖負荷を行う。被験化合物投与直前、糖負荷直前、糖負荷後0.25、0.5、1、2時間に採血し、血糖値を測定する。糖負荷直前から糖負荷後2時間までの血糖値の溶媒対照群に対するAUC低下率(%)を算出する。

上記のとおり、本発明化合物の高脂肪食負荷マウスにおける血糖低下作用を評価することができる。

[0051] 試験例 4 正常ラットにおける経口糖負荷試験

被験化合物は溶媒(5% Cremophor, 5% DMSO 水溶液)に溶解させ、一晩絶食したSDラットに対して3mg/kgの被験化合物を経口投与し、30分後に経口糖負荷を行った。被験化合物投与直前、糖負荷直前、糖負荷後0.5、1、2時間に採血し、血糖値を測定した。糖負荷直前から糖負荷後2時間までの血糖値の溶媒対照群に対するAUC低下率(%)を算出した。

結果を、表3に示す。

[0052]

[表3]

Ex	血糖低下率(%)
1	28
2	39
9	19
23	45
29	33

[0053] 以上の試験結果より、式（I）の化合物はGK活性化作用、及び血糖低下作用を有することが確認され、糖尿病、2型糖尿病、肥満、若しくはメタボリックシンドローム等の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

[0054] 式（I）の化合物又はその塩の1種又はそれ以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0055] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又はそれ以上の有効成分が、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノール（EtOH）を含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風

味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

- [0056] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばエタノールのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。
- [0057] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。
- [0058] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。
- [0059] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001~100 mg/kg、好ましくは0.1~30 mg/kg、更に好ましくは0.1~10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回~4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日

の投与量は、体重当たり約0.0001~10 mg/kgが適当で、1日1回~複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001~100 mg/kgを1日1回~複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0060] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は、0.01~100重量%、ある態様としては0.01~50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

[0061] 式(I)の化合物又はその塩は、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、あるいは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、別個に製剤化されていても、前述の式(I)の化合物又はその塩が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と式(I)の化合物又はその塩とを含む医薬組成物であってもよい。

実施例

[0062] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物又はその塩の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみ限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0063] 製造例 1

3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(492mg)、炭酸カリウム(445mg)、N-メチルピロリドン(NMP)(4mL)の混合物に、氷冷下、5-クロロピラジン-2-カルボニトリルのNMP(3mL)溶液を加え、室温にて4時間、50℃にて20分攪拌した。ジエチルエーテル(20mL)と水(20mL)を加えて分液操作を行い、有機層を水(20mL)、飽和食塩水(20mL)の順に洗浄し、水層は再度ジエチルエーテル(20mL)にて抽出した。合

わせた有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1~1:2)にて精製し、3-[(5-シアノピラジン-2-イル)オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(632mg)を微黄色オイルとして得た。

[0064] 製造例 2

3-[(5-シアノピラジン-2-イル)オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(615mg)のメタノール(5mL)溶液に、氷冷下、50%ヒドロキシルアミン水溶液(200 μ L)を加え、室温にて1時間攪拌した。水(5mL)を加え、不溶物をろ取し、メタノールにて洗浄した。減圧下、乾燥し、3-[[5-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)ピラジン-2-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(618mg)を白色固体として得た。

[0065] 製造例 3

3-[[5-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)ピラジン-2-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(316mg)をジオキサン(2mL)-クロロホルム(2mL)の混合溶媒中に懸濁し、氷浴下、トリエチルアミン(260 μ L)、エチル クロロ(オキシ)アセタート(120 μ L)を加え、室温にて45分、80 $^{\circ}$ Cにて4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、トリエチルアミン(64 μ L)、エチル クロロ(オキシ)アセタート(30 μ L)を追加し、80 $^{\circ}$ Cにて2時間、100 $^{\circ}$ Cにて1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルと水を加えて分液操作を行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1~1:2)にて精製し、エチル 3-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシラート(123mg)を白色アモルファスとして得た。

[0066] 製造例 4

メチル 3-(4-シアノフェノキシ)ベンゾアート (1.83 g) とメタノール (20 mL)、THF (20 mL) を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液 (8.70 mL) を加え、1時間攪拌し、一晩静置した。反応混合物を減圧濃縮し、水、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去し、白色固体として、3-(4-シアノフェノキシ)安息香酸 (1.55 g) を得た。

[0067] 製造例 5

3-(4-シアノフェノキシ)安息香酸 (1.55 g)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (1.26 g)、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) (1.86 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (1.31 g)、DMF (30 mL) を混合し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1M塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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で精製し、白色アモルファスとして、3-(4-シアノフェノキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (1.99 g) を得た。

[0068] 製造例 6

3-(ベンジルオキシ)-5-(メトキシカルボニル)安息香酸 (114g) と tert-ブチルアルコール (700mL) 混合物にトリエチルアミン (70mL)、ジフェニル アジドホスファート (100mL) を加え、105°Cで加熱下2時間攪拌した。室温で放冷後、酢酸エチル (700mL) を加え、有機層を水 (700mL)、1M塩酸 (700mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (700mL)、飽和食塩水 (500mL) で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。残渣にヘキサン/ジエチルエーテル=1/2 (150mL) を加え、暫く攪拌した後、生じた沈殿物を濾取、乾燥することでメチル 3-(ベンジルオキシ)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ベンゾアート (94.6g) を無色固体として得た。

[0069] 製造例 7

メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ベンゾアート (50 g) のジメチルホルムアミド (250mL) 溶液に氷冷下、tert-ブトキシカリウム (19g) を加え、暫く攪拌した後(黄色溶液)、ブromoメチルシクロプロパン (18mL) を内温15°C以下で加え、20分間攪拌した後、室温で3時間攪拌した。水 (800mL) 、酢酸エチル (400mL) を加え、有機層を水 (400mL) 、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (500mL) 、1M塩酸 (500mL) 、飽和食塩水 (400mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することでメチル 3-(ベンジルオキシ)-5-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル)アミノ]ベンゾアート (57.5g) を黄色油状物として得た。

[0070] 製造例 8

3-(ベンジルオキシ)-5-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル)アミノ]安息香酸メチル(1.02g)のエタノール(15mL)-THF(15mL)溶液に、シクロヘキセン(5.0mL)と20%水酸化パラジウム-炭素粉末(30wt%, 232mg)を加えて、1.5時間加熱還流した。セライトを用いてろ過した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=83:17-67:33)にて精製し、3-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(765mg)を無色液体として得た。

[0071] 製造例 9

メチル 3-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル)アミノ]-5-ヒドロキシベンゾアート (1.38g) 、炭酸カリウム (1.19g) 、4-フルオロベンゾニトリル (624mg) 、NMP (15mL) の混合物を100°Cにて2時間30分加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル (75mL) と水 (75mL) を加えて分液操作を行った。有機層を0.2M水酸化ナトリウム水溶液 (75mL) 、水 (75mL) 、飽和食塩水 (75mL) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、メチル 3-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル)アミノ]-5-(4-シアノフェノキシ)ベンゾアート (1.38g) を得た。

[0072] 製造例 10

メチル 3-[(tert-ブトキシカルボニル) (シクロプロピルメチル) アミノ]-5-(4-シアノフェノキシ)ベンゾアート (50mg) のジクロロメタン (1mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (180 μ L) を加え、室温にて2時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を泡が出なくなるまで加え、酢酸エチル (15mL) で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15mL)、飽和食塩水 (15mL) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し、メチル 3-(4-シアノフェノキシ)-5-[(シクロプロピルメチル) アミノ]ベンゾアート (33mg) を得た。

[0073] 製造例 11

メチル 3-(4-シアノフェノキシ)-5-[(シクロプロピルメチル) アミノ]ベンゾアート (980mg)、クロロホルム (1mL)、ピリジン (1mL) の混合液に、無水酢酸 (1mL) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (20mL) と水 (20mL) を加えて分液操作を行い、有機層を0.2M塩酸 (20mL)、水 (20mL)、飽和食塩水 (20mL) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ液を減圧濃縮し、メチル 3-[アセチル(シクロプロピルメチル) アミノ]-5-(4-シアノフェノキシ)ベンゾアート (1.13g) を得た。

[0074] 製造例 12

5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 塩酸塩 (13.15 g) とジクロロメタン (130 mL) を混合し、塩化オキサリル (9.85mL)、DMF (0.570mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣とジクロロメタン (260 mL) を混合し、氷冷下、エチル (2E)-アミノ(ヒドロキシイミノ)アセタート (10.78 g) を加え、30分攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、ろ取し、ベージュ色固体を得た。

得られた固体とNMP (130 mL) を混合し、4-メチルベンゼンスルホン酸 水和

物(705 mg)を加え、油浴温度130°Cで1時間攪拌した。4-メチルベンゼンスルホン酸水和物(705 mg)を加え、油浴温度130°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄し、ろ取り、白色固体として、エチル 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート(7.95 g)を得た。

[0075] 製造例 1 3

3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(4.00 g)、エチル 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート(3.45 g)、炭酸カリウム(4.02 g)、DMF(40 mL)を混合し、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。油浴温度80°Cで1.5時間攪拌した。エチル 5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート(345 mg)を加え、油浴温度80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-3:7)で精製し、白色アモルファスとして、エチル 5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート(6.35 g)を得た。

[0076] 製造例 1 4

3-ヒドロキシ-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(2.41 g)、5-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチル(1.61 g)、炭酸カリウム(3.03 g)、NMP(50mL)を混合し、110°Cで5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去することで淡黄色油状物を得た。得られた淡黄色油状物とメタノール(30mL)、5M水酸化ナトリウム水溶液(3.5mL)を混合し、60°Cで

1時間攪拌した。氷冷下で1M塩酸を加えてpH=4とした。水 (120 mL) を加えた。析出した固体を溶媒 (メタノール:水=4:1) で洗浄しながらろ取することで5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-カルボン酸 (3.24 g) を白色固体として得た。

[0077] 製造例 15

5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-カルボン酸 (3.24g) とDMF (30mL) を混合し、EDCI (2.02g)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (1.43g)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (1.51g)、トリエチルアミン (3.2mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去することで淡黄色油状物を得た。得られた淡黄色油状物のジクロロメタン溶液 (30mL) にトリフルオロ酢酸 (13mL) を加えた。室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH=8とした後、飽和食塩水を加えた。溶媒 (クロロホルム:イソプロピルアルコール=4:1) で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去することで3-[[6-ヒドラジノカルボニル]ピリジン-3-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (3.43 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0078] 製造例 16

3-[[6-ヒドラジノカルボニル]ピリジン-3-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (1.0 g) とTHF (10mL) を混合し、トリエチルアミン (0.82 mL) を加え、氷冷下、エチルオキサリルクロリド (0.33 mL) を加えた。氷冷で1時間攪拌した。氷冷下、反応混合物に水、飽和食塩水を加え、溶媒 (クロロホルム:イソプロピルアルコール=4:1) で抽出した。有機層を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 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1, クロロホルム:メタノール=1:0-10:1) で精製することで2-[(5-[3-

イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ}(オキシ)酢酸エチル (1.16 g)を淡黄色アモルファスとして得た。

[0079] 製造例 17

{2-[(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジノ}(オキシ)酢酸エチル(1.16 g)のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、ピリジン(0.74mL)を混合し、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.75mL)を加え、氷冷下で30分攪拌した。氷冷下、反応混合物に水を加えた。酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:2)で精製することで5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル (572 mg)を黄緑色アモルファスとして得た。

[0080] 製造例 18

5-クロロピラジン-2-カルボン酸(2g)のジクロロメタン(20mL)溶液にDMF(0.05mL)、塩化オキサリル(1.3mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンで共沸した。残渣にジクロロメタン(20mL)を加え氷冷し、トリエチルアミン(4mL)、(2E)-アミノ(ヒドロキシ)イミノ酢酸エチル(2g)を加え、その温度で15分攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。水層に残った固体をろ取り、減圧下乾燥させることで、無色固体の(2E)-アミノ({[(5-クロロピラジン-2-イル)カルボニル]オキシ}イミノ)酢酸エチル(1.4g)を得た。また、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮することで、黄色固体の(2E)-アミノ({[(5-クロロピラジン-2-イル)カルボニル]オキシ}イミノ)酢酸エチル(1.9g)を得た。

[0081] 製造例 19

(2E)-アミノ([(5-クロロピラジン-2-イル)カルボニル]オキシ)イミノ)酢酸エチル(1.87g)、4-メチルベンゼンスルホン酸(172 mg)、ジオキサン(100 mL)の混合物を100°Cにて10時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水を加えて分液操作を行い、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮し5-(5-クロロピラジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(1.713 g)を白色固体として得た。

[0082] 製造例 20

3-(ベンジルオキシ)-5-ヒドロキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(2.52 g)、DMF(25 mL)、エチル 1-ブロモシクロブタンカルボキシレート(1.52 mL)、炭酸カリウム(2.59 g)を混合し、油浴温度80°Cで3時間攪拌した。さらにエチル 1-ブロモシクロブタンカルボキシレート(1.52 mL)を加え、油浴温度120°Cで8時間攪拌した。さらにエチル 1-ブロモシクロブタンカルボキシレート(1.52 mL)、炭酸カリウム(2.59 g)を加え、油浴温度120°Cで24時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-2:8)で精製し、黄色アモルファスを得た。

得られたアモルファスとエタノール(50 mL)を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液(16 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。さらに、1M水酸化ナトリウム水溶液(8 mL)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、ろ取し、黄白色固体として、1-{3-(ベンジルオキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}シクロブタンカルボン酸(2.00 g)を得た。

[0083] 製造例 2 1

1-{3-(ベンジルオキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}シクロブタンカルボン酸(2.00 g)とTHF(40 mL)を混合し、CDI(924 mg)を加え、油浴温度50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、水(4.2 mL)、水素化ホウ素ナトリウム(539 mg)を加え、30分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-2:8)で精製し、白色アモルファスとして、3-(ベンジルオキシ)-5-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(1.58 g)を得た。

[0084] 製造例 2 2

3-(ベンジルオキシ)-5-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(1.57 g)とDMF(20 mL)、1H-イミダゾール(603 mg)、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン(1.28 g)を混合し、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=1:0-7:3)で精製し、無色油状物として、3-(ベンジルオキシ)-5-[[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]シクロブチル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(1.81 g)を得た。

[0085] 製造例 2 3

3-(ベンジルオキシ)-5-[[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]シクロブチル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(1.81 g)、10%パラジウム炭素(360 mg)、酢酸エチル(25 mL)を混合し、水素雰囲気下、0.4Mpaで一晩攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、ろ取し、白色固体として、3-[[1-

-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロブチル]オキシ]-5-ヒドロキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(1.29 g)を得た。

[0086] 製造例 2 4

エチル 5-[5-(3-{[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート(250 mg)、THF(5 mL)を混合し、氷冷下、2Mメチルアミン/THF溶液(0.580 mL)を加え、30分攪拌した。室温に昇温し、15分攪拌した。さらに2MメチルアミンTHF溶液(0.580 mL)を加え、15分攪拌した。さらに2MメチルアミンTHF溶液(0.580 mL)を加え、15分攪拌した。さらに2MメチルアミンTHF溶液(0.580 mL)を加え、15分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=2:1-0:1)で精製し、白色アモルファスとして、5-[5-(3-{[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(162 mg)を得た。

[0087] 製造例 2 5

エチル 5-(3-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-カルボキシラート(415 mg)、エタノール(10 mL)、1M水酸化ナトリウム水溶液(2.7 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸(2.7 mL)、水を加え、クロロホルム/イソプロパノール(4:1)の混合溶液で抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、ろ取し、白色固体として、5-(3-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸(267 mg)を得

た。

[0088] 製造例 26

tert-ブチル 5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボキシラート (1.29 g) とジクロロメタン (30 mL) を混合し、トリフルオロ酢酸 (4.35 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、トルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層に1M塩酸を加え、中和し、クロロホルム/イソプロパノール (4:1) の混合溶液で抽出した。有機層を水で洗浄し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、ろ取し、白色固体として、5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸 (797 mg) を得た。

[0089] 製造例 27

5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-カルボン酸 (1.195 g) とDMF (24 mL) を混合し、EDCI (750 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (532 mg)、トリエチルアミン (1.28 mL)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシラート (597 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。さらにEDCI (750 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (532 mg)、トリエチルアミン (1.28 mL)、tert-ブチルヒドラジンカルボキシラート (597 mg) を加え、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、1M塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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 (ヘキサン: 酢酸エチル=7:3-3:7) で精製し、白色アモルファスとして、tert-ブチル 2-[(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジンカルボキシラート (710 mg) を得た。

[0090] 製造例 28

tert-ブチル 2-[5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピラジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジンカルボキシラート(705 mg)と酢酸エチル(15 mL)を混合し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液(7 mL)を加え、30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタン(15 mL)、トリフルオロ酢酸(3.17 mL)を加え、1時間攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸(2 mL)を加え、2時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=1:0-19:1)で精製し、白色固体として、3-[[5-(ヒドラジノカルボニル)ピラジン-2-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(397 mg)を得た。

[0091] 製造例 29

5-[3-イソプロポキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボン酸エチル(941 mg)とメタノール(20mL)、5M水酸化ナトリウム水溶液(1.4mL)を混合し、60°Cで2時間攪拌した。氷冷下で1M塩酸を加えてpH=4とした。水(80 mL)を加え、析出した固体を溶媒(メタノール：水=5:1)で洗浄しながらろ取することで5-[3-イソプロポキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボン酸(763 mg)を白色固体として得た。

[0092] 製造例 30

5-[3-イソプロポキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボン酸(763 mg)とDMF(20mL)を混合し、EDCI(580 mg)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(413 mg)、(2E)-アミノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(352 mg)、トリエチルアミン(0.84 mL)を加え、室温で3日攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた残渣にジオキサソ(50mL)、p-トルエンスルホン酸ピリジニウム(5

0mg)を加え、24時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:3)で精製することで5-[5-[3-イソプロポキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ]ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (670 mg)を白色アモルファスとして得た。

[0093] 製造例 3 1

5-フルオロピリジン-2-カルボン酸 (2.846 g)とDMF(30mL)を混合し、EDCI (4.98 g)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.53 g)、ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル(3.73 g)、トリエチルアミン(7.9 mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、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、溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:1)で精製することで2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (3.372 g)を白色固体として得た。

[0094] 製造例 3 2

2-[(5-フルオロピリジン-2-イル)カルボニル]ヒドラジンカルボン酸tert-ブチル (3.37 g)のジクロロメタン溶液 (40 mL)にトリフルオロ酢酸 (20 mL)を加えた。室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH=8とした後、飽和食塩水を加えた。溶媒(クロロホルム:イソプロピルアルコール=4:1)で4回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去することで5-フルオロピリジン-2-カルボヒドラジド (1.88 g)を淡黄色固体として得た。

[0095] 製造例 3 3

5-フルオロピリジン-2-カルボヒドラジド (1 g)のジクロロメタン溶液 (30 mL)に、トリエチルアミン (2.7 mL)を混合し、氷冷下、クロログリオキシル

酸メチル (0.59 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。氷冷下、p-トルエンシルホニルクロリド (1.23 g) を加え、室温で一晩攪拌した。室温下、反応混合物に水を加えた。分液し有機層を濃縮した。濃縮して得られた油状物を酢酸エチルに溶解させた。先の水層と併せて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥しろ過して濃縮した。得られた固体を溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で洗浄しながらろ取することで5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル (1.073 g) を灰色固体として得た。

[0096] 製造例 3 4

5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸メチル (1.07g) のTHF懸濁液 (5mL) に室温で2Mメチルアミン/THF溶液 (7.2mL) を加え、室温で2時間攪拌した。濃縮して得られた固体を溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で洗浄しながらろ取することで5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (968mg) を橙色固体として得た。

[0097] 製造例 3 5

3-(4-アミノフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチル (1.3g) のジクロロエタン (25mL) 溶液にシクロプロパンカルボアルデヒド (302mg)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.0g) を順次加えた。室温にて2時間攪拌後、反応混合物に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらに炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にした。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。濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-10%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し3-{4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ安息香酸メチル (1.53g) を淡褐色オイルとして得た。

[0098] 製造例 3 6

3-{4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ安息香酸メチル (1.3g) のジクロロメタン (10mL) 溶液にピリジン (0.5mL) および無

水酢酸(0.6mL)を加え、室温で1時間攪拌した。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-50%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ安息香酸メチル(1.15g)を無色オイルとして得た。

[0099] 製造例 37

メチル 3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシベンゾアート(212mg)のメタノール(5mL)溶液に1M水酸化ナトリウム水(0.8mL)を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮後、水(10mL)、1M塩酸(1.9mL)、酢酸エチル(20mL)を加え、有機層を飽和食塩水(20mL)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3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ安息香酸(170mg)を無色アモルファスとして得た。

[0100] 製造例 38

3,5-ジヒドロキシ安息香酸メチル(50g)のDMF溶液(1L)にカリウムtert-ブトキシド(70g)を加え室温で30分間攪拌した。氷冷下、1-フルオロ-4-ニトロベンゼン(30mL)のDMF溶液(30mL)を滴下した。室温で終夜放置後、氷冷下で1M塩酸(500mL)を加えた。水(3L)を加え酢酸エチル(500mL×2回)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1L)、飽和食塩水(500mL)で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣に溶媒(500mL,ヘキサン:酢酸エチル=2:1)を加え、沈殿物を濾取、乾燥することで3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル(57.87g)を淡黄色固体として得た。

[0101] 製造例 39

{1-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロブチル}メタノール(3g)、3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル(5.05g)、トリブチルホスフィン(4.3mL)のTHF溶液(60mL)に氷冷下、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペ

リジン (4.40 g)を加え、室温で5時間、60°Cで一晩攪拌した。室温まで放冷し、析出した固体を溶媒 (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1)で洗浄しながらろ取した。ろ液を濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル=1:0-5:1)で精製することで3-({1-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロブチル}メトキシ)-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル (4.07 g)を淡黄色油状物として得た。

[0102] 製造例 4 0

3-({1-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロブチル}メトキシ)-5-(4-ニトロフェノキシ)安息香酸メチル (4.07 g)のメタノール (120 mL)、水 (40 mL)混合溶液に室温で還元鉄 (4.77 g)、塩化アンモニウム (913 mg)を加え、80°Cで4時間攪拌した。室温まで放冷し、セライトを用いてろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより3-(4-アミノフェノキシ)-5-({1-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロブチル}メトキシ)安息香酸メチル (3.891 g)を淡黄色油状物として得た。

[0103] 製造例 4 1

メチル 3-(4-アセトアミドフェノキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (150 mg)、1-フルオロ-2-ヨードエタン (152 mg)、炭酸カリウム (121 mg)、DMF (2 mL)の混合物を60°Cで1時間攪拌した。60%水素化ナトリウム (17 mg)を加え、80°Cで4日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン=50 : 50)で精製し、メチル 3-[4-[アセチル(2-フルオロエチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾアート (100 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

[0104] 製造例 4 2

メチル 3-(4-アミノフェノキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (2 g)、ジtert-ブチル ジカーボナート (1.59 g)、トリエチルアミン (1.02 mL)

、DMF (20 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチル/ヘキサンを加え、析出した固体をろ取り、メチル 3-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾアート (2.3 g) を白色固体として得た。

[0105] 製造例 4 3

メチル 3-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾアート (1.2 g)、(ブromoメチル)シクロプロパン (484 mg)、60%水素化ナトリウム (132 mg)、DMF (10 mL) の混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80-50 : 50) で精製し、メチル 3-[4-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾアート (1.3 g) を白色固体として得た。

[0106] 製造例 4 4

メチル 3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾアート (5.4g) のDMF (60mL) 溶液に炭酸カリウム (7.2g)、ベンジル 1-ブromoシクロブタンカルボキシラート (10g) を加え、内温70°Cで3時間攪拌した後、ベンジル 1-ブromoシクロブタンカルボキシラート (5g) を追加し、2時間攪拌した。再度、ベンジル 1-ブromoシクロブタンカルボキシラート (2.3g) を加え、終夜攪拌した。室温に放冷後、水 (200mL)、酢酸エチル (200mL) を加え、有機層を水 (200mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200mL)、1M塩酸 (200mL)、飽和食塩水 (200mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=95/5 → 80/20)で精製することでメチル 3-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]シクロブチル}オキシ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾアート (8.38g) を黄色油状物として得た。

[0107] 製造例 4 5

メチル 3-(4-アミノフェノキシ)-5-(ベンジロキシ)ベンゾアート (6.87 g) とジクロロエタン (70 mL) を混合し、シクロプロパンカルボアルデヒド (2.07 mL)、酢酸 (7.0 mL) を加え、室温で30分攪拌した。氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.18 g) を加え、30分攪拌した。反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。

得られた油状物とジクロロメタン (70 mL) を混合し、ピリジン (4.77 mL)、無水酢酸 (5.58 mL) を加え、1時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1-2:1) で精製し、褐色油状物として、メチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-(ベンジルオキシ)ベンゾアート (5.31 g) を得た。

[0108] 製造例 4 6

メチル3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-({1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]シクロブチル}オキシ)ベンゾアート (2.75 g) の酢酸エチル (5mL)、メタノール (15mL) 溶液に10%パラジウム/カーボン (200mg) を加え、水素雰囲気下、0.3MPa、室温で2時間攪拌した。沈殿物をセライトを用いて除去し、濾液を減圧下濃縮することで1-[3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 (2.09g) を無色アモルファスとして得た。

[0109] 製造例 4 7

1-[3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]シクロブタンカルボン酸 (2.09g) のTHF (30mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.77mL)、イソブチル クロロカーボナート (0.71mL) を加え、氷冷下で1時間攪拌後沈殿物を濾別した。濾液に水

素化ホウ素ナトリウム (470mg)、メタノール (3mL) を加え室温で1時間攪拌後、氷、1 M塩酸(30mL)を加えた。減圧下濃縮後、酢酸エチル(200mL)、水(100mL)を加え有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100mL)、飽和食塩水(100 mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=30/70→10/90)で精製することでメチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]ベンゾアート (1.02g) を無色オイルとして得た。

[0110] 製造例 4 8

メチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]ベンゾアート (1.02g) のDMF (10mL) 溶液にイミダゾール (365mg)、tert-ブチル(クロロ)ジメチルシラン (770mg) を加え、室温で終夜攪拌した。水(40mL)、酢酸エチル(40mL)を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)、1 M塩酸(30mL)、飽和食塩水(30mL)で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=80/20→50/50)で精製することでメチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]シクロブチル]オキシ]ベンゾアート (1.28g) を無色オイルとして得た。

[0111] 製造例 4 9

tert-ブチル (シクロプロピルメチル) {4-[3-イソプロポキシ-5-(1,3-チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ]フェニル}カルバマート (470 mg)、トリフルオロ酢酸 (5 mL)、クロロホルム (5 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した後、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し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、3-[4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (380 mg) を白色

アモルファスとして得た。

[0112] 製造例 5 0

3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]安息香酸 (202 mg) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に氷冷下で1M塩化オキサリル/ジクロロメタン溶液 (0.54 mL)、DMF (3滴) を加えた。室温で60分攪拌した。氷冷下で3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (107 mg)、ピリジン (0.08 mL) を加えた。室温で一晩攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1-1:2) で精製することで3-[(3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-カルボン酸tert-ブチル (181 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0113] 製造例 5 1

3-[4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]安息香酸メチル (1.263 g) のジクロロメタン溶液 (20 mL) に氷冷下でトリエチルアミン (1.4 mL)、メタンスルホニルクロリド (0.28 mL) を加えた。氷冷下で2時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで3-[4-[(シクロプロピルメチル)(メチルスルホニル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]安息香酸メチル (1.795 g) を黄色油状物として得た。

[0114] 製造例 5 2

3-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (2.5 g) のDMF溶液 (25 mL) に室温で炭酸カリウム (2.51 g)、2-ヨードプロパン (1.0 mL) を加え、50°Cで5時間攪拌した。再度2-ヨードプロパン (1.0 mL) を加え、50°Cで4時間攪拌した。室温まで放冷し、水を加え酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより3-(2-クロロ-4-ニトロフェノキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸メチル (3.135 g) を黄色油状物として得た。

[0115] 製造例 5 3

tert-ブチル 5-[3-イソプロポキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボキシラート (0.7 g)、トリフルオロ酢酸 (3 mL)、クロロホルム (3 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。ジクロロメタン/ジエチルエーテル/ヘキサンで固体化し、5-[3-イソプロポキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボン酸 (0.4 g) を白色固体として得た。

[0116] 製造例 5 4

5-[3-イソプロポキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボン酸 (3.6 g)、ジフェニルホスホリルアジド (3.49 mL)、トリエチルアミン (3.02 mL)、tert-ブタノール (36 mL) の混合物を1時間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 10 : 90) で精製し、メチル 3-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (2.5 g) を淡黄色油状物として得た。

[0117] 製造例 5 5

メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (0.5 g)、無水酢酸 (5 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (1.03 g) の混合物を80°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80-50 : 50) で精製し、メチ

ル 3-({5-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (347 mg) を淡黄色油状物として得た。

[0118] 製造例 5 6

メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (0.2 g)、2-メチルプロパノイルクロリド (0.45 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (1.51 g) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80) で精製し、メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)(イソブチリル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (0.2 g) を淡黄色オイルとして得た。

[0119] 製造例 5 7

3-({5-[(シクロプロピルメチル)(イソブチリル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸 (120 mg)、tert-ブチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (160 mg)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート (221 mg)、トリエチルアミン (0.11 mL)、DMF (0.5 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (35 mg) の混合物を終夜50℃で攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 80) で精製し、tert-ブチル 3-[[3-({5-[(シクロプロピルメチル)(イソブチリル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾイル]アミノ]-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (80 mg) を白色固体として得た。

[0120] 製造例 5 8

メチル 3-ヒドロキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾアート (20.0 g)、炭酸カリウム (10.5 g) と DMF (200 mL) を混合し、(ブロモメチル)ベンゼン (9.10

mL)を加え、室温で8時間攪拌した。固体をろ過により除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=20:1-4:1)で精製し、黄色固体として、メチル 3-(ベンジルオキシ)-5-(4-ニトロフェノキシ)ベンゾアート(26.0 g)を得た。

[0121] 製造例 59

メチル 3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-(ベンジルオキシ)ベンゾアート(5.31 g)とトリフルオロ酢酸(60 mL)を混合し、氷冷下、1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン(8.84 g)を加え、室温に昇温し、5時間攪拌した。反応混合物にトルエンを加え、減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を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(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-1:1)で精製し、白色固体として、メチル 3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-ヒドロキシベンゾアート(3.34 g)を得た。

[0122] 製造例 60

メチル 3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-ヒドロキシベンゾアート(500mg)、炭酸カリウム(292mg)、クロロメチル(メチル)スルフィド(0.175mL)、DMF(5mL)を混合し、油浴温度60°Cで2時間攪拌した。さらに油浴温度80°Cで1時間攪拌した。さらに炭酸カリウム(292mg)、クロロメチル(メチル)スルフィド(0.175mL)を加え、油浴温度80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-4:1)で精製した。

得られた油状物とジクロロメタン(10mL)を混合し、氷冷下、メタクロロ過安息香酸(75%, 1.30g)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に亜硫酸

ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-0:1)で精製し、メチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(メチルスルホニル)メトキシ]ベンゾアート(489mg)を無色油状物として得た。

[0123] 製造例 6 1

メチル 3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-ヒドロキシベンゾアート(300 mg)、炭酸カリウム(175 mg)、ブromoアセトニトリル(152 mg)、DMF(3 mL)を混合し、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-0:1)で精製した。得られた残渣とメタノール(6 mL)を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.01 mL)を加え、室温で1時間攪拌し、3日間静置した。反応混合物を減圧濃縮し、水、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(クロロホルム:メタノール=10:0-19:1)で精製し、油状物を得た。

得られた油状物と1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(164 mg)、EDCI(243 mg)、HOBt(171 mg)、DMF(6 mL)を混合し、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1M塩酸、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、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(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-0:1)で精製した。

得られた残渣とメタノール(6 mL)を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.01 mL)を加え、室温で30分静置した。反応混合物を減圧濃縮し、水、1M塩酸

を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、ろ過し、白色固体として、(3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)酢酸(103 mg)を得た。

[0124] 製造例 6 2

3-ブロモ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (11.1 g) のDMF溶液 (100 mL) に室温で炭酸カリウム (9.96 g)、5-クロロピラジン2-カルボン酸tert-ブチル (10.8 g) を加え60°Cで2時間攪拌した。室温に戻した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出した。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、濃縮して黄色油状物 (23.53 g) を得た。得られた油状物のジクロロメタン溶液 (100 mL) に、室温でトリフルオロ酢酸 (100 mL) を加え室温で3時間攪拌した。濃縮して得られた固体を溶媒 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で洗浄しながらろ取することで、5-[3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボン酸(14.98 g) を白色固体として得た。

[0125] 製造例 6 3

3-ブロモ-5-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)安息香酸メチル (3 g) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (10 mL) を加え室温で3時間攪拌した。濃縮して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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた残渣のメタノール溶液 (30 mL) に4M水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した。室温で1M塩酸を加えpH=4とした。水 (150 mL) を加えた。得られた固体を溶媒 (水: メタノール=5:1) で洗浄しながらろ取することで3-ブロモ-5-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)安息香酸 (2.22 g) を淡黄色固体として得た。

[0126] 製造例 6 4

3-ブロモ-5-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミ

ノ]ピラジン-2-イル}オキシ)安息香酸メチル (1.5 g)、炭酸カリウム (2.17 g)、トリメチルボロキシシ (394 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (362 mg)の1,4-ジオキサン (20 mL)-水 (5 mL)溶液を110°Cで7時間攪拌した。室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:0-5:1)で精製することで3-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-メチル安息香酸メチル (1.185 g)を白色固体として得た。

[0127] 製造例 6 5

5-[3-ヒドロキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボン酸tert-ブチル (8.87 g)のDMF溶液 (90 mL)に氷冷下で炭酸カリウム (4.25 g)、ベンジルブロミド (3.7 mL)を加えた。60°Cで2時間攪拌した。氷冷下で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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=10:1, 5:1, 4:1)で精製することで5-[3-(ベンジルオキシ)-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピラジン-2-カルボン酸tert-ブチルを無色油状物 (14.509 g、重量比で約15%の酢酸エチルを含有 (1H NMRによる判断))として得た。

[0128] 製造例 6 6

3-(ベンジルオキシ)-5-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)安息香酸メチル (2.1 g)、10%パラジウム炭素 (420 mg)の酢酸エチル溶液 (25 mL)を水素雰囲気下0.3MPaで8時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮することで3-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.722 g)を白色固体として得た。

[0129] 製造例 6 7

3-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジ

ン-2-イル}オキシ)-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(753 mg)のDMF溶液(10 mL)に室温で炭酸カリウム(376 mg)、ヨウ化エチル(0.29 mL)を加えた。60°Cで2時間攪拌した。室温まで放冷し、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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで淡黄色油状物を得た。得られた油状物のジクロロメタン溶液(10 mL)に室温でトリフルオロ酢酸(2.8 mL)を加え室温で2時間攪拌した。濃縮し、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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣のメタノール(10 mL)、テトラヒドロフラン(3 mL)混合溶液に4M水酸化ナトリウム水溶液(2.3 mL)を加えた。室温で一晩攪拌した。室温で1M塩酸を加え、pHを4とした。飽和食塩水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-エトキシ安息香酸(595 mg)を淡黄色アモルファスとして得た。

[0130] 製造例 6 8

3-アミノ-5-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル 塩酸塩(15g)とクロロホルム(150mL)の混合物に、シクロプロパンカルボアルデヒド(3g)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(14g)を順次加えた。2時間攪拌後、反応混合物に水を加えて有機層を分け、得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5-15%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、3-(ベンジルオキシ)-5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]安息香酸メチル(10g)を淡褐色油状物として得た。

[0131] 製造例 6 9

3-(ベンジルオキシ)-5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]安息香酸メチル(10g)にクロロホルム(100mL)、無水酢酸(10mL)、ピリジン(10mL)を加え、3時間攪拌した。反応混合物を水および酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー(10-30%酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル(10.1g)を無色油状物として得た。

[0132] 製造例 70

3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-(ベンジルオキシ)安息香酸メチル(10.1g)のメタノール(50mL)、THF(50mL)溶液に20%水酸化パラジウム(500mg)を加え、0.5MPaの水素雰囲気下、6時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過し、濃縮することにより3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(7.3g)を得た。

[0133] 製造例 71

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸(200 mg)、オキサリルクロリド(0.13 mL)、DMF(0.010 mL)、ジクロロメタン(0.85 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にメチル 3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)ベンゾアート(170 mg)、4-ジメチルアミノピリジン(101 mg)を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=20:80)で精製し、淡黄色油状物を得た。得られた油状物、及び1 M水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)、メタノール(1 mL)、テトラヒドロフラン(1 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に1 M塩酸を加えてpH4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-({5-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)安息香酸(175 mg)を白色アモルファスとして得た。

[0134] 製造例 72

3-(4-アミノフェノキシ)-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]安息香酸

メチル (6.22 g) のジクロロエタン溶液 (70 mL) に室温でシクロプロパンカルボアルデヒド (2.0 mL)、酢酸 (6.7 mL) を加え室温で30分攪拌した。室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.89 g) を加え、室温で一晩攪拌した。室温で水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮することで淡黄色油状物を得た。テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (2.44 g) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に氷冷下でオキサリルクロリド (1.66 mL)、DMF (3滴) を加えた。室温で2時間攪拌した後、氷冷下で先に得られた淡黄色油状物のジクロロメタン溶液 (30 mL) とピリジン (3 mL) を加えた。室温で2時間攪拌した。氷冷下で水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 - 1 : 2) で精製することにより3-{4-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]フェノキシ}-5-[[2S]-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ}安息香酸メチル (5.526 g) を桃色油状物として得た。

[0135] 製造例 73

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (328 mg)、オキサリルクロリド (0.22 mL)、DMF (0.019 mL)、ジクロロメタン (2 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にメチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (180 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (123 mg) を加え、50°Cで終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン = 40 : 60) で精製し、メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (165 mg) を淡黄色油状物として得た。

[0136] 製造例 7 4

3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸 (1.9 g)、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (988 mg)、EDCI (1.46 g)、HOBt (1.03 g)、DMF (10 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : クロロホルム = 70 : 30) で精製し、3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (1.4 g) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0137] 製造例 7 5

メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾアート (180 mg)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、エタノール (2 mL)、2-プロパノール (2 mL)、テトラヒドロフラン (2 mL) の混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加えてpH4とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、白色アモルファスを得た。このアモルファスと、tert-ブチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (66 mg)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェート (137 mg)、DMF (0.5 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (44 mg) の混合物を終夜50°Cで攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : ヘキサン = 50 : 50) で精製し、tert-ブチル 3-[[3-({5-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ

シ)-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]ベンゾイル]アミノ}-1H-ピラゾール-1-カルボキシラート (200 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0138] 製造例 7 6

tert-ブチル 5-[3-イソプロポキシ-5-(メトキシカルボニル)フェノキシ]ピリジン-2-カルボキシラート (1.05 g)、クロロホルム (4mL) の混合物にトリフルオロ酢酸 (4 mL) を加え、50°Cで4時間攪拌した。室温まで放冷後、減圧下溶媒を留去し、トルエンで共沸することで淡黄色油状物を得た。得られた油状物にtert-ブタノール (15 mL)、トリエチルアミン (0.58 mL)、ジフェニルホスホリルアジド (0.73 mL) を加え、90°Cで5時間攪拌した。室温まで放冷後、反応混合物に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し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=80/20) で精製し、メチル 3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (350 mg) を無色固体として得た。

[0139] 製造例 7 7

メチル 3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (312 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に60%水素化ナトリウム (210 mg) を加え、室温で15分攪拌した。反応混合物に(ブromoメチル)シクロプロパン (0.3 mL) を加え、その温度で2時間攪拌した。反応混合物に10%クエン酸水溶液を加えたのち、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=6/4-3/7) で精製し、3-({6-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ安息香酸 (269 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0140] 製造例 7 8

メチル 3-({5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミ

ノ]ピラジン-2-イル]オキシ)-5-ヒドロキシベンゾアート (200 mg)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (184 mg)、炭酸セシウム (235 mg)、DMF (2 mL) の混合物を終夜100°Cで攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル:ヘキサン=10:90) で精製し、メチル 3-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル]オキシ)-5-(ジフルオロメトキシ)ベンゾアート (100 mg) を淡黄色オイルとして得た。

[0141] 製造例 79

3-[[1-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル]シクロブチル]オキシ]-5-ヒドロキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (490 mg)、5-フルオロピリジン-2-カルボン酸エチル (231mg)、炭酸カリウム (377mg)、DMF (10mL) を混合し、油浴温度80°Cで1時間攪拌し、さらに油浴温度120°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。

得られた残渣とTHF (10mL) を混合し、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1M THF溶液; 1.14mL) を加え、室温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-0:1) で精製し、5-(3-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸エチル (419mg) を白色アモルファスとして得た。

[0142] 製造例 1 ~ 79 の方法と同様にして、製造例化合物 80 ~ 193 を製造した。製造例化合物の構造を後記表 4 ~ 表 50、製造法及び物理化学的データを後記表 96 ~ 表 101 に示す。

[0143] 実施例 1

5-[5-(3-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(320mg)のTHF(4mL)溶液に28%アンモニア水(1 mL)、メタノール(0.6mL)を加え、0.5時間攪拌した。濃縮後、水で希釈し、ろ取した固体を酢酸エチルで洗浄することにより5-[5-(3-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(260mg)を無色固体として得た。

[0144] 実施例 2

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル(100 mg)、エタノール(3 mL)、2Mメチルアミン/THF溶液(1.01 mL)を混合し、室温で1時間攪拌し、一晩静置した。反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1-0:1)で精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下し、減圧濃縮した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、ろ取し、白色固体として、5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(66 mg)を得た。

[0145] 実施例 3

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボン酸エチル(1.035 g)のTHF溶液(10 mL)に室温で2Mメチルアミン/THF溶液(10.5 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1-1:10)で精製することで淡黄色油状物を得た。得られた黄色油状物の酢酸エチル溶液(30 mL)を加熱還流し、ヘキサン(25 mL)を加え室温まで放冷した。室温で一晩攪拌し、析出した固体を溶媒(ヘキサン:酢酸エチル=5:6)で洗浄しながらろ取

することで5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド (774 mg) を白色固体として得た。

[0146] 実施例 4

3-[5-(3-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボン酸エチル (270mg)、エタノール (6mL)、シクロプロパンアミン (0.4mL) を混合し、室温で1時間半攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (70-100%酢酸エチル/ヘキサン) にて精製しN-シクロプロピル-3-[5-(3-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (265mg) を無色固体として得た。

[0147] 実施例 5

エチル 3-(4-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシラート (200 mg) とNMP (4 mL) を混合し、アゼチジン 塩酸塩 (216 mg) とトリエチルアミン (0.325 mL) を加え、油浴温度80°Cで1時間攪拌した。さらにアゼチジン 塩酸塩 (216 mg) と1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン (DBU) (0.690 mL) を加え、油浴温度80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1M塩酸、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1-0 : 1) で精製した。得られた固体を酢酸エチルで洗浄し、ろ取り、白色固体として、3-[4-[5-(アゼチジン-1-イルカルボニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェノキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (60 mg) を得た。

[0148] 実施例 6

エチル 3-(3-クロロ-4-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシラート (307 mg) とエタノール (6 mL)、THF (4 mL) を混合し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (75 mg) を加え、15分攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、15分攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (75 mg) を加え、15分攪拌した。反応混合物に水、1M塩酸を加え、15分攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 (ヘキサン : 酢酸エチル=1:1-0:1) で精製した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下した。減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、ろ取り、白色固体として、3-{2-クロロ-4-[5-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]フェノキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (61 mg) を得た。

[0149] 実施例 7

3-[5-(3-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (230mg) のアセトニトリル溶液 (10 mL) に室温下でヨードトリメチルシラン (0.32mL) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→酢酸エチル/ヘキサン=1/1→クロロホルム→クロロホルム : メタノール=10:1) で精製することにより3-[5-(3-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (140 mg) を無色アモルファスとして得た。

[0150] 実施例 8

エチル 3-(2-クロロ-4-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキシラート (218 mg) と NMP (4 mL) を混合し、2M ジメチルアミン/THF 溶液 (1.17 mL) を加え、油浴温度 60°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 - 0 : 1) で精製し、得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下した。減圧下、溶媒を留去し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、ろ取し、白色固体として、3-(2-クロロ-4-{3-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}フェニル)-N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド (39 mg) を得た。

[0151] 実施例 9

5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボン酸エチル (297 mg) の THF (4 mL) 溶液に 28% アンモニア水 (1 mL) を加えた。メタノール (0.6 mL) を加え、0.5 時間攪拌した。濃縮後、水で希釈し、固体をろ取した。得られた固体をクロロホルム、メタノールに溶解し、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (1 mL) を加えた。濃縮後、生じた固体をジエチルエーテルおよびメタノールで洗浄することにより 5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド 塩酸塩 (220 mg) を無色固体として得た。

[0152] 実施例 10

窒素雰囲気下、THF (3 mL) に 2M ジメチルアミン/THF (0.765 mL) を加えた後、氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1.01 M トルエン溶液、1.40 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。エチル 5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキシラート (150 mg) を加え、室温で 2 時間攪

拌した。反応混合物に硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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（ヘキサン：酢酸エチル=2:1-0:1）で精製した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下し、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、ろ取り、白色アモルファスとして、5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド (47 mg) を得た。

[0153] 実施例 1 1

3-[[6-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)ピリジン-3-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (81mg) とジオキサン (2mL) の混合物に、室温にて1,1'-カルボノチオイルビス(1H-イミダゾール) (39mg)、次いでDBU (44 μL) を加え、室温にて15時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸 (1.2mL) を加え、酢酸エチル (15mL) 及び水 (15mL) を加えて分液操作を行った。有機層を0.1M塩酸 (15mL)、飽和食塩水 (15mL) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。

残渣 (104mg) をTHF (2mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (48 μL)、次いでヨードメタン (16 μL) を加え、氷冷下30分、室温にて15時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (15mL) と水 (15mL) を加えて分液操作を行い、有機層を水 (15mL)、飽和食塩水 (15mL) の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、3-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-({6-[5-(メチルスルファニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)ベンズアミド (90mg) を白色アモルファスとして得た。

[0154] 実施例 1 2

3-({6-[3-(ヒドロキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(240mg)、ジクロロメタン(5mL)、トリエチルアミン(0.180mL)を混合し、氷冷下、メタンシルホニルクロリド(0.050mL)を加え、15分攪拌した。さらにメタンシルホニルクロリド(0.025mL)を加え、5分攪拌した。さらにメタンシルホニルクロリド(0.025mL)を加え、5分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。

得られた残渣とDMF(5mL)を混合し、シアン化ナトリウム(53mg)を加え、油浴温度50°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-2:8)で精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、ろ取り、白色固体として、3-({6-[3-(シアノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(103 mg)を得た。

[0155] 実施例 13

3-({6-[3-(シアノメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(53 mg)とTHF(3 mL)を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液(0.255 mL)を加え、室温で1時間攪拌し、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。さらに1M水酸化ナトリウム水溶液(0.125 mL)を加え、1時間攪拌した。さらに1M水酸化ナトリウム水溶液(0.125 mL)を加え、1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(酢酸エチル：メタノール=1:0-19:1)で精製した。得られた残渣を酢酸エ

チルに溶解し、ヘキサンに滴下した。減圧濃縮し、生じた固体をヘキサンで洗淨し、ろ取し、ベージュ色固体として、3-([6-[3-(2-アミノ-2-オキシエチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル]ピリジン-3-イル]オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(21 mg)を得た。

[0156] 実施例 1 4

3-[[6-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)ピリジン-3-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(80mg)、トリエチルアミン(60 μ L)、ジクロロメタン(3.2mL)の混合物を氷冷し、シクロプロパンカルボン酸クロリド(21 μ L)を加え、同温にて15分、室温にて45分攪拌後、反応混合物に酢酸エチル(15mL)と水(15mL)を加えて分液操作を行い、有機層を0.1M 塩酸(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)、飽和食塩水(15mL)の順に洗淨し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣にジオキサン(2mL)、ピリジニウム p-トルエンスルホナート(2.4mg)を加え、100°Cにて48時間、加熱攪拌し、トルエン(4mL)を加えて更に24時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(15mL)と水(15mL)を加えて分液操作を行い、有機層を0.1M 塩酸(15mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(15mL)、飽和食塩水(15mL)の順に洗淨し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、3-[[6-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリジン-3-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(34mg)を無色オイルとして得た。

[0157] 実施例 1 5

3-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-([6-[5-(メチルスルファニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]オキシ)ベンズアミド(115mg)のNMP(1mL)溶液に、2Mメチルアミン/THF溶液(1mL)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル(10mL)、酢酸エチル(10mL)、水(15mL)を加え、分液操作を行った。有機層を水(15mL

）、飽和食塩水（15mL）の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、ろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン-酢酸エチル=1:1~1:2~1:3~0:1）にて精製し、残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄し、3-（{6-[5-（ジメチルアミノ）-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}オキシ）-5-イソプロポキシ-N-（1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル）ベンズアミド（80mg）を微黄色アモルファスとして得た。

[0158] 実施例 16

5-[5-(3-{[1-({tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ)メチル]シクロブチル}オキシ)-5-[(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]-*N*-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(159 mg)、THF(5 mL)を混合し、1*M*塩酸(1.26 mL)を加え、30分攪拌した。さらに1*M*塩酸(1.26 mL)を加え、油浴温度55°Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:3-0:1）で精製した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、ろ取り、白色固体として、5-[5-(3-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]-*N*-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(47 mg)を得た。

[0159] 実施例 17

5-(3-{[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ}-5-[(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-カルボン酸(264 mg)とNMP(5.3 mL)を混合し、EDCI(174 mg)、3*H*-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジン-3-オール(HOAT)(123 mg)、エチル 2-オキシイミノオキサマート(120 mg)、トリエチルアミン(0.255 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。油浴温度80°Cで2時間攪拌し、100°Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、1*M*水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム

水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-2:8)で精製した。

得られた残渣とTHF(6 mL)を混合し、2Mメチルアミン/THF溶液(1.51 mL)を加え、1時間攪拌した。さらにエタノール(1 mL)、2Mメチルアミン/THF溶液(1.51 mL)を加え、30分攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルで希釈した。水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(酢酸エチル：メタノール=1:0-19:1)で精製した。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、ろ取し、白色アモルファスとして、5-[5-(3-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド(62 mg)を得た。

[0160] 実施例 18

3-[[5-(ヒドラジノカルボニル)ピラジン-2-イル]オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(393 mg)、THF(10 mL)、トリエチルアミン(0.4 mL)を混合し、氷冷下、エチルクロロ(オキシ)アセタート(0.16 mL)を加え、15分攪拌した。NMP(2 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧濃縮した。

得られた残渣とジクロロメタン(8 mL)、ピリジン(0.310 mL)を混合し、氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.320 mL)を加え、30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=7:3-3:7)で精製した。

得られた残渣とエタノール(5mL)を混合し、氷冷下、2Mメチルアミン/THF

溶液(0.480 mL)を加え、30分攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(ヘキサン：酢酸エチル=1:1-0:1)で精製した。得られた固体をヘキサンで洗浄し、ろ取し、白色アモルファスとして、5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピラジン-2-イル)-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(20 mg)を得た。

[0161] 実施例 19

3-ヒドロキシ-5-[[2S]-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(400 mg)のNMP溶液(10 mL)に窒素気流下、室温下で炭酸カリウム(362 mg)、5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(320 mg)を加えた。油浴温度110°Cで3時間攪拌した。5-(5-フルオロピリジン-2-イル)-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(29 mg)を加え110°Cで1時間攪拌した。室温まで放冷し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤を除去し、減圧下溶媒を留去することで得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=1:1-1:10)で精製することにより5-[5-(3-[[2S]-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピリジン-2-イル]-N-メチル-1,3,4-オキサジアゾール-2-カルボキサミド(632 mg)を白色アモルファスとして得た。

[0162] 実施例 20

3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ安息香酸(80mg)のDMF(3mL)溶液に1,3-チアゾール-2-アミン(45mg)、EDCI(50mg)、HOBt(30mg)を加え室温で4時間攪拌した。水(20mL)、酢酸エチル(20mL)を加え、有機層を1M塩酸(20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)、飽和食塩水(20mL)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することで3-[4-[アセチル(シクロプロピル

メチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (85mg) を無色アモルファスとして得た。

[0163] 実施例 2 1

3-{4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (75 mg)、プロパノイルクロリド (0.027 mL)、ピリジン (1 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン=50 : 50) で精製し、3-{4-[(シクロプロピルメチル)(プロピオニル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (70 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0164] 実施例 2 2

3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (75 mg)、イソオキサゾール-5-カルボン酸クロリド (233 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (217 mg)、ジクロロメタン (0.5 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、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 (酢酸エチル : ヘキサン=70 : 30) で精製し、N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-1,2-オキサゾール-5-カルボキサミド (70 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0165] 実施例 2 3

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (738 mg)、オキサリルクロリド (0.49 mL)、DMF (0.044 mL)、ジクロロメタン (5 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

ベンズアミド (798 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (400 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : ヘキサン = 70 : 30) で精製し、N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピラジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (800 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0166] 実施例 24

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸 (591 mg)、オキサリルクロリド (0.39 mL)、DMF (0.035 mL)、ジクロロメタン (5 mL) の混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物に3-([5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル]オキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-((2S)-1-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロパン-2-イル]オキシ)ベンズアミド (270 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (555 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : ヘキサン = 50 : 50) で精製し、淡黄色オイルを得た。このオイルとN,N,N-トリブチルブタン-1-アンモニウムフロリド (1M THF溶液、2 mL) の混合物を室温で10分間攪拌した。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 (メタノール : クロロホルム = 3 : 97) で精製し、N-(シクロプロピルメチル)-N-[5-(3-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (86 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0167] 実施例 25

3-[(3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]ベンゾイル)アミノ]-1H-ピラゾール-1-カルボ

ン酸tert-ブチル (181 mg) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に室温でトリフルオロ酢酸 (0.48 mL) を加えた。室温で一晩攪拌し、減圧下濃縮し、酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分液した。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、濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1, クロロホルム : メタノール = 1 : 0-10 : 1) で精製することで3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルベンズアミド (133 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0168] 実施例 26

3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-({1-[(ベンジルオキシ)メチル]シクロブチル}メトキシ)-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (176 mg) のトリフルオロ酢酸溶液 (5 mL) に室温で1,2,3,4,5-ペンタメチルベンゼン (427 mg) を加え室温で一晩攪拌した。濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1-1 : 2) で精製することで油状物を得た。この油状物のメタノール溶液 (5 mL) に室温で1M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。室温で1M塩酸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した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して無色油状物を得た。これに溶媒 (ジイソプロピルエーテル : ヘキサン = 1 : 1) を加え、析出物をろ取することで3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メトキシ]-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (101 mg) を白色固体として得た。

[0169] 実施例 27

3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ安息香酸 (220mg) および6-アミノニコチン酸メチル (105mg) のピリジン (4.4mL) 溶液に、-5°Cにてオキシ塩化リン (0.06mL) を加え、同温で0.5時間攪拌し

た。反応混合物を室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルで希釈した。有機層を10%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣にメタノール(0.6mL)を加え、0.5時間攪拌した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-5%メタノール/クロロホルム)にて精製し、6-[(3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ニコチン酸メチル(203mg)を無色アモルファスとして得た。

[0170] 実施例 28

3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-メトキシ-1-メチルエトキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルベンズアミド (100 mg) のアセトニトリル溶液 (5 mL) に氷冷下でヨード(トリメチル)シラン (0.15 mL) を加えた。室温で一晩攪拌した後、室温でヨード(トリメチル)シラン (0.2 mL) を加えた。室温で3時間攪拌した後、氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた油状物のメタノール溶液 (4 mL) に室温で1M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え室温で1時間攪拌した。室温で1M塩酸を加え中性とした後、飽和食塩水を加え、溶媒 (クロロホルム : イソプロピルアルコール = 4 : 1) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1, クロロホルム : メタノール = 1 : 0-10 : 1) で精製した。得られた白色アモルファスを薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製することで3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[(1S)-2-ヒドロキシ-1-メチルエトキシ]-N-1H-ピラゾール-3-イルベンズアミド (56 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0171] 実施例 29

3-[(5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル)オキシ]-5-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)

ベンズアミド (136 mg)、クロロアセチルクロリド (0.024 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (37 mg)、ジクロロメタン (2 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル : ヘキサン = 70 : 30) で精製し、白色アモルファスを得た。これにN,N-ジメチルアミン (2M THF溶液、2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。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 (メタノール : クロロホルム = 4 : 96) で精製し、3-({5-[(シクロプロピルメチル) (N,N-ジメチルグリシル) アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド (135 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0172] 実施例 30

3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-N-[4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシベンズアミド (95mg)、THF (1mL)、及び1M 塩酸 (1mL) の混合物を50°Cにて1時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、クロロホルムに溶解し、飽和食塩水にて洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-N-[4-(1,2-ジヒドロキシエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-5-イソプロポキシベンズアミド (75mg) を無色アモルファスとして得た。

[0173] 実施例 31

2-[(シクロプロピルメチル) {4-[3-イソプロポキシ-5-(1,3-チアゾール-2-イルカルバモイル)フェノキシ]フェニル}アミノ]-2-オキシエチル アセタート (50 mg)、炭酸カリウム (13 mg)、メタノール (2 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。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 (酢酸エチル) で精製し

、3-[4-[(シクロプロピルメチル)(グリコロイル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (40 mg) を白色アモルファスとしてを得た。

[0174] 実施例 3 2

3-[4-[(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (80 mg)、塩化ジメチルカルバモイル (0.076 mL)、ピリジン (1 mL) の混合物を80°Cで3時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、白色アモルファスを得た。得られたアモルファス、及び1M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL)、メタノール (1 mL) の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物に1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、3-[4-[(シクロプロピルメチル)(ジメチルカルバモイル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシ-N-1,3-チアゾール-2-イルベンズアミド (30 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0175] 実施例 3 3

6-[(3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ニコチン酸 (200mg) のTHF (5mL) 溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール (100mg) を加え、室温にて1時間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム (22mg) を水約0.2mLに溶解し、-5°C以下にて反応混合物に加えた。5°C以下で0.5時間攪拌した後、反応混合物に水および飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0-5%メタノール/クロロホルム) にて精製し、3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-N-[5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル]-5-イソプロポキシベンズアミド (120mg) を得た。

[0176] 実施例 3 4

メチル 6-[3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ニコチン酸(520mg)のジオキサソ(5mL)溶液に1M 水酸化ナトリウム水溶液(1.2mL)を加え、一晩攪拌した。反応混合物を1M 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0-10%メタノール/クロロホルム)にて精製し、6-[3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-イソプロポキシベンゾイル)アミノ]ニコチン酸(430mg)を得た。

[0177] 実施例 3 5

(3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)酢酸(70 mg)とDMF(3 mL)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(48 mg)を混合し、油浴温度50°Cで1時間攪拌した。メタンスルホンアミド(56 mg)、DBU(0.088 mL)を加え、2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水、1M塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(クロロホルム：メタノール=10:0-9:1)で精製した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下した。減圧下、溶媒を留去した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、ろ取し、白色固体として3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-{2-[(メチルスルホニル)アミノ]-2-オキソエトキシ}ベンズアミド(40 mg)を得た。

[0178] 実施例 3 6

3-{4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ}-5-ヒドロキシ安息香酸メチル(300 mg)、炭酸カリウム(467 mg)、2-クロロ-N,N-ジメチルエタンアミン 塩酸塩(244 mg)、DMF(3 mL)を混合し、油浴温度60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有

機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(クロロホルム：メタノール=100:0-95:5)で精製した。

得られた残渣とメタノール(6 mL)を混合し、1M水酸化ナトリウム水溶液(1.01 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。さらに1M水酸化ナトリウム水溶液(1.01 mL)を加え、油浴温度60°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に戻し、減圧濃縮した。水、1M塩酸(2.02 mL)を加え、クロロホルム/イソプロパノール(4:1)の混合溶液で抽出した。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下、溶媒を留去した。

得られた残渣と、1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(164 mg)、EDCI(243 mg)、HOBt(171 mg)、DMF(6 mL)を混合し、油浴温度60°Cで30分攪拌した。反応混合物に水、1M水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、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(クロロホルム：メタノール=10:0-95:5)で精製した。得られた油状物を酢酸エチルに溶解し、ヘキサンに滴下した。減圧下、溶媒を留去し、白色アモルファスとして、3-[4-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]フェノキシ]-5-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド(64 mg)を得た。

[0179] 実施例 37

3-[4-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]フェノキシ]-5-[[2S]-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]安息香酸(497 mg)のジクロロメタン溶液(10 mL)に、氷冷下で1Mオキサリルクロリド/ジクロロメタン溶液(1.13 mL)、DMF(3滴)を加え、室温で30分攪拌した。氷冷下で1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン(120 mg)、ピリジン(0.17 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を1M塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して得られた粗生成物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1-1：10）で精製し、N-(シクロプロピルメチル)-N-[4-(3-[[2S]-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (334 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0180] 実施例 38

N-(5-{3-(ベンジルオキシ)-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N-(シクロプロピルメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (107 mg) の酢酸エチル溶液 (10 mL) に10%パラジウム炭素 (30 mg) を加え水素雰囲気下0.3MPaで8時間攪拌した。反応混合物を、セライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮して得られた油状物の酢酸エチル溶液 (10 mL) に10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え水素雰囲気下0.3MPaで8時間攪拌した。さらに反応混合物を、セライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮して得られた油状物の酢酸エチル溶液 (10 mL) に10%パラジウム炭素 (50 mg) を加え水素雰囲気下0.3MPaで21時間攪拌した。セライトを用いてろ過し、ろ液を濃縮することでN-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-ヒドロキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (70 mg) を白色アモルファスとして得た。

[0181] 実施例 39

メチル 3-({5-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-イソプロポキシベンゾアート (162 mg)、1M水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL)、エタノール (2 mL)、T HF (2 mL) の混合物を室温で20分間攪拌した。反応混合物に塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、白色アモルファスを得た。このアモルファス、及びtert-ブチル 3-アミノ-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (121 mg)、N-[(ジメチルアミノ)(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)オキ

シ)メチレン]-N-メチルメタンアミニウム ヘキサフルオロホスファート (167 mg)、4-ジメチルアミノピリジン (54 mg)、DMF (0.4 mL) の混合物を終夜50°Cで攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=50：50) で精製し、無色油状物を得た。

得られた油状物に、トリフルオロ酢酸 (2 mL)、クロロホルム (2 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=85：15) で精製し、N-(シクロプロピルメチル)-N-{5-[3-イソプロポキシ-5-(1H-ピラゾール-3-イルカルバモイル)フェノキシ]ピラジン-2-イル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド (77 mg) を淡黄色アモルファスとして得た。

[0182] 実施例 40

3-({5-[(シクロプロピルメチル)アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-({(2S)-1-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]プロパン-2-イル}オキシ)ベンズアミド (200 mg)、クロロアセチルクロリド (0.27 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (411 mg)、ジクロロメタン (1.3 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、白色アモルファスを得た。

得られたアモルファスにN,N-ジメチルアミン (2M THF溶液、3 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣にN,N,N-トリブチルブタン-1-アンモニウムフロリド (1M THF溶液、2 mL) を加え、室温で5分間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=8/92) で精製し、淡黄色油状物を得た。この油状物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸で抽出し、水層を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無

水硫酸ナトリウムで乾燥し、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（メタノール/クロロホルム=8/92）で精製し、3-（{5-[(シクロプロピルメチル) (N,N-ジメチルグリシル) アミノ]ピラジン-2-イル}オキシ)-5-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミドを白色アモルファス（69 mg）として得た。

[0183] 実施例 1～40の方法と同様にして、実施例化合物 41～177を製造した。実施例化合物の構造を後記表 51～表 95、製造法及び物理化学的データを後記表 102～表 110に示す。

[0184] また、後記表中以下の略号を用いる。PEX：製造例番号、EX：実施例番号、Data：物理化学的データ（EI：EI-MSにおけるm/z値、FAB+：FAB-MS（陽イオン）におけるm/z値、FAB-：FAB-MS（陰イオン）におけるm/z値、ESI+：ESI-MS（陽イオン）におけるm/z値、ESI-：ESI-MS（陰イオン）におけるm/z値、CI+：CI-MS（陽イオン）におけるm/z値、CI-MS（陽イオン）におけるm/z値、APCI+：APCI-MS（陽イオン）におけるm/z値、APCI/ESI+：APCI+及びESI+の同時測定を意味する、NMR1：DMSO-d₆中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、NMR2：CDCl₃中の¹H NMRにおけるδ (ppm)、Structure：構造式（構造式中のHClは塩酸塩であることを示す。）、Syn：製造法（数字は、その番号を実施例番号として有する実施例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。）、PSyn：製造法（数字は、その番号を製造例番号として有する製造例化合物と同様にして、対応する原料を用いて製造したことを示す。）。tBu：tert-ブチル、Boc：tert-ブトキシカルボニル。

但し、

[化3]



は、二重結合がE体及びZ体の混合物であることを意味する。

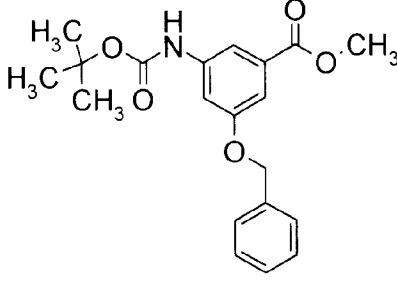
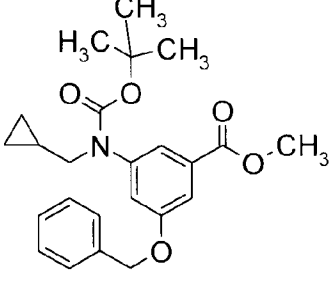
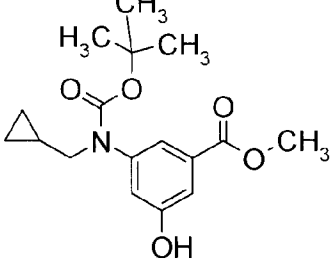
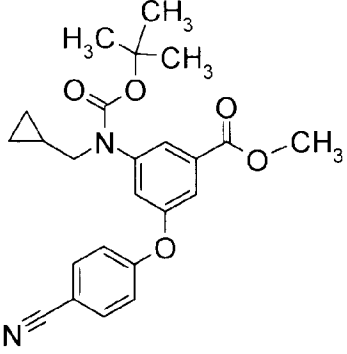
[0185]

[表4]

PEX	Structure
1	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)NC(C)C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=NC(=C3)C#N</chem>
2	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)N(O)C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=NC(=C3)C#N</chem>
3	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C(C=C1)N2=CC=NC(=C2)OC3=CC=C(C=C3)OC4(C)C(C)C(C)O4</chem>
4	 <chem>N#CC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)C(=O)O</chem>
5	 <chem>CN1C=CC=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)OC3=CC=C(C=C3)C#N</chem>

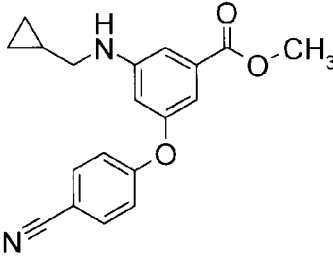
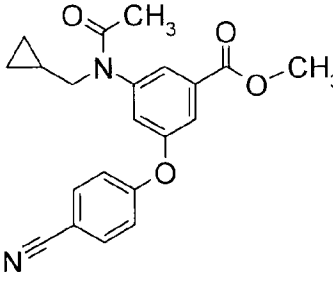
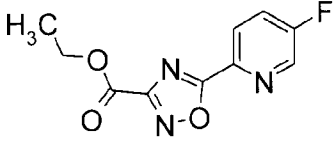
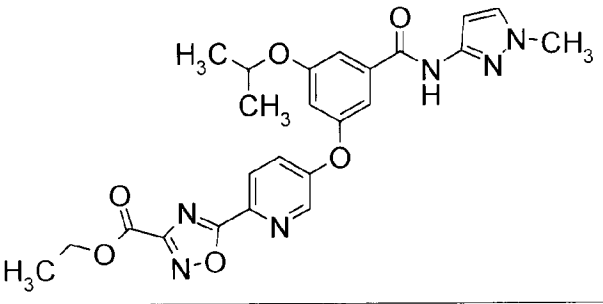
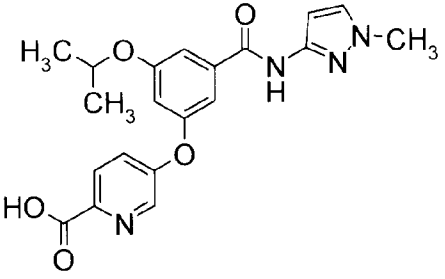
[0186]

[表5]

PEx	Structure
6	
7	
8	
9	

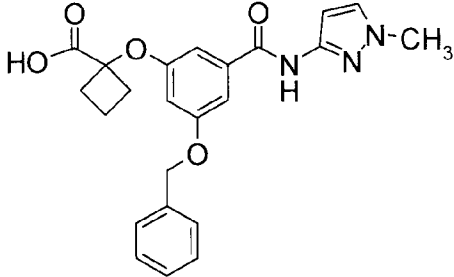
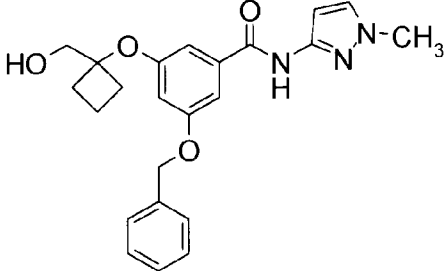
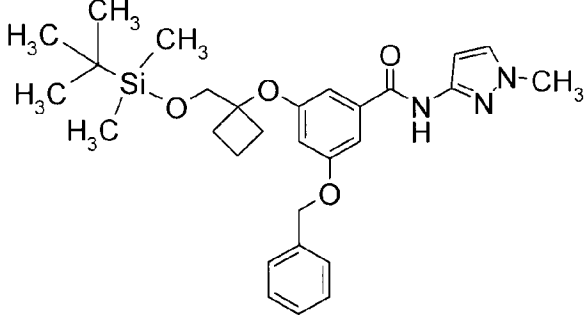
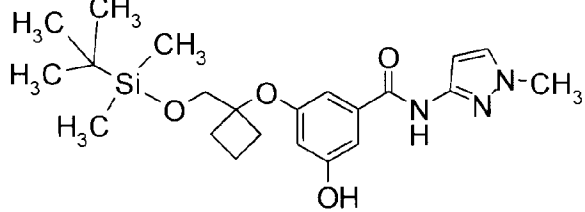
[0187]

[表6]

PEx	Structure
10	
11	
12	
13	
14	

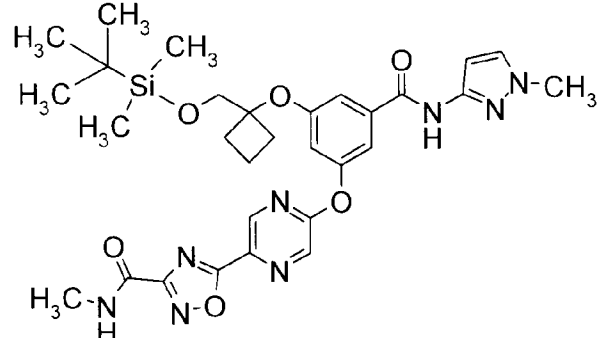
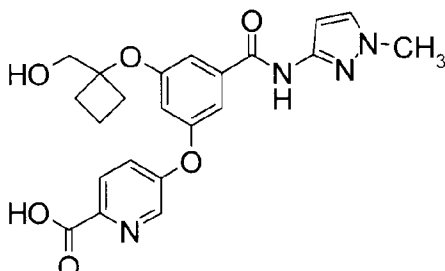
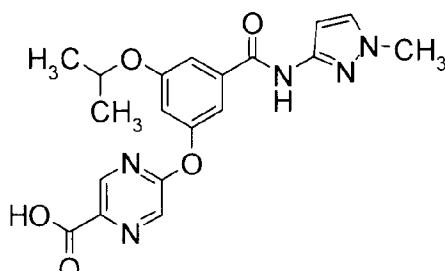
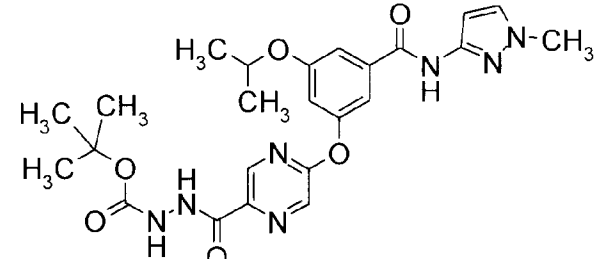
[0188]

[表8]

PEx	Structure
20	
21	
22	
23	

[0190]

[表9]

PEx	Structure
24	 <p>Chemical structure 24: A complex molecule featuring a tert-butylsilyloxy group, a cyclobutane ring, a 4-methoxyphenyl ring, a 2-methylimidazole ring, and a 2-methyl-5-oxo-1H-imidazole ring.</p>
25	 <p>Chemical structure 25: A molecule with a hydroxymethylcyclobutane ring, a 4-methoxyphenyl ring, a 2-methylimidazole ring, and a 2-pyridylacetic acid ring.</p>
26	 <p>Chemical structure 26: A molecule with an isopropoxy group, a 4-methoxyphenyl ring, a 2-methylimidazole ring, and a 2-pyridylacetic acid ring.</p>
27	 <p>Chemical structure 27: A molecule with a tert-butylsilyloxy group, a cyclobutane ring, a 4-methoxyphenyl ring, a 2-methylimidazole ring, and a 2-pyridylacetic acid ring.</p>

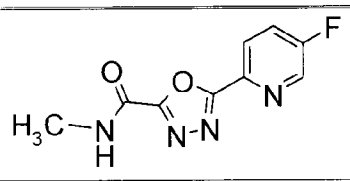
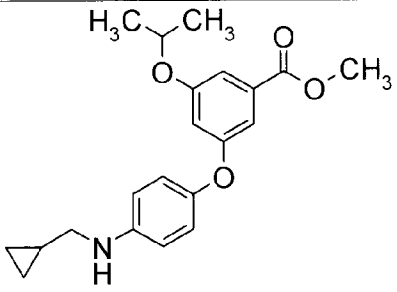
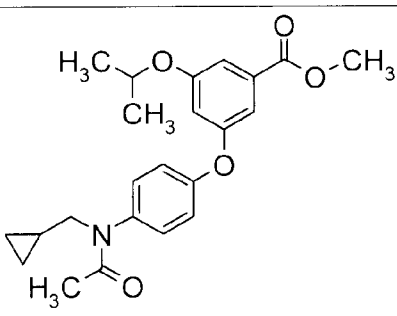
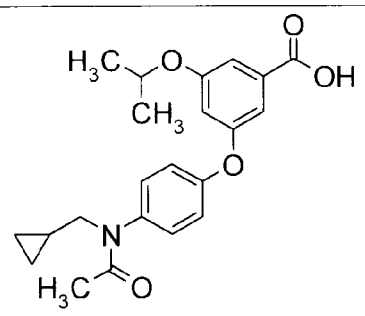
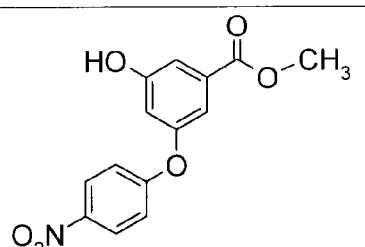
[0191]

[表10]

PEX	Structure
28	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=NC=C2C(=O)NNC3=CN(C)=CN3</chem>
29	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=NC=C2C(=O)O.NC3=CN=CN3</chem>
30	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=NC=C2C(=O)NNC3=CN=CN3.COC(=O)N1=CN(C)=NO1</chem>
31	 <chem>CC(C)(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=NC=C2C(=O)NNC3=CN=CN3</chem>
32	 <chem>NC(=O)NNC1=CC=C(C=C1)F</chem>
33	 <chem>COC(=O)N1=CN(C)=NO1C2=CC=NC=C2F</chem>

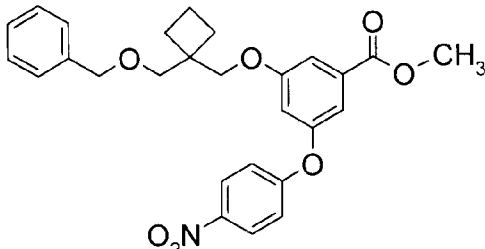
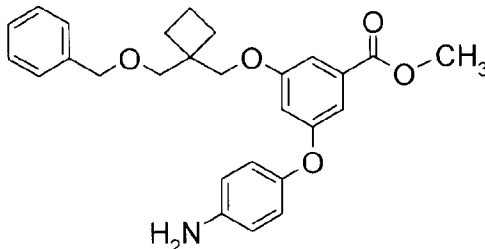
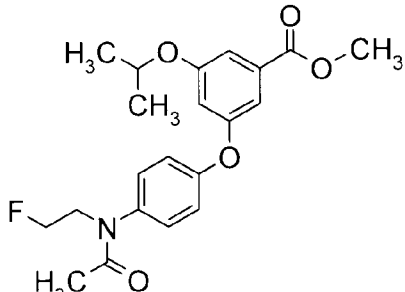
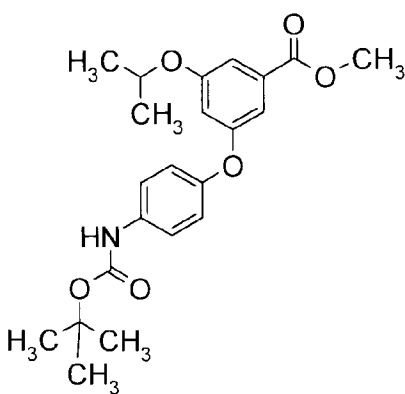
[0192]

[表11]

PEX	Structure
34	
35	
36	
37	
38	

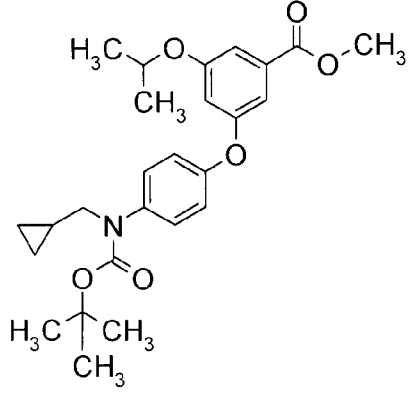
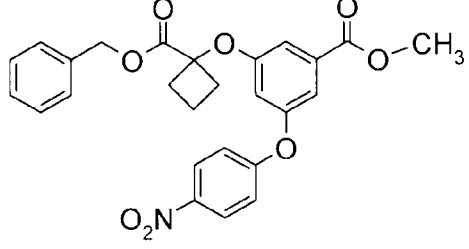
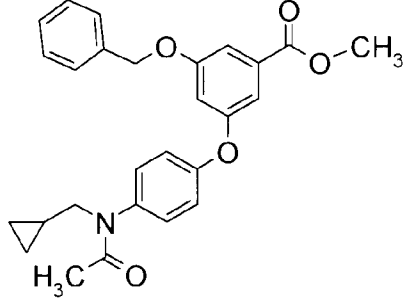
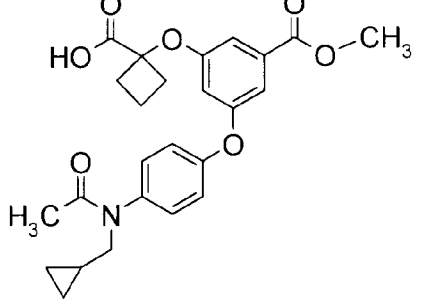
[0193]

[表12]

PEX	Structure
39	
40	
41	
42	

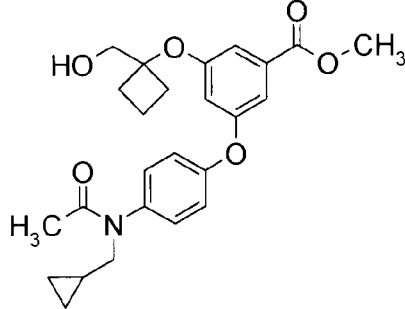
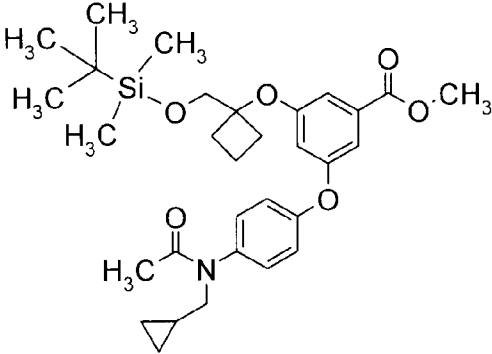
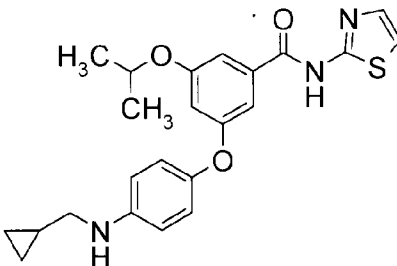
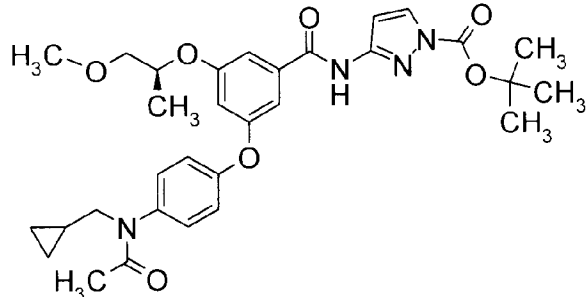
[0194]

[表13]

PEx	Structure
43	
44	
45	
46	

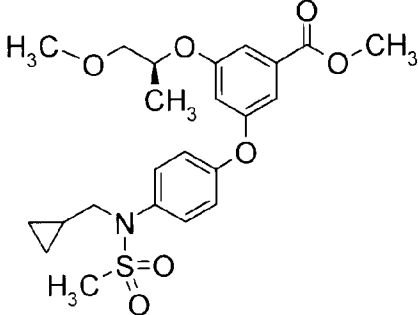
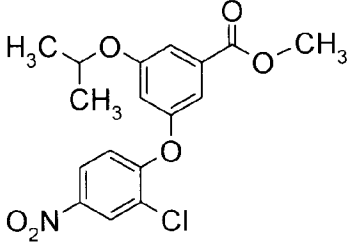
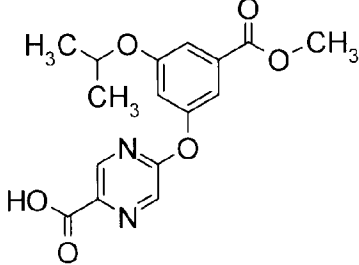
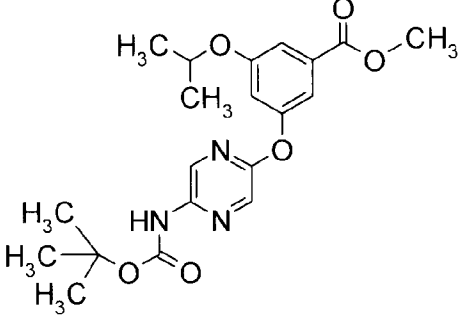
[0195]

[表14]

PEx	Structure
47	
48	
49	
50	

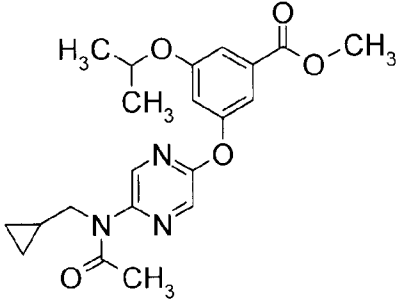
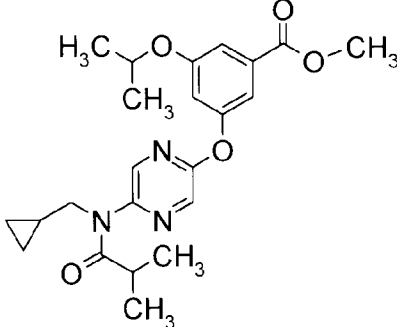
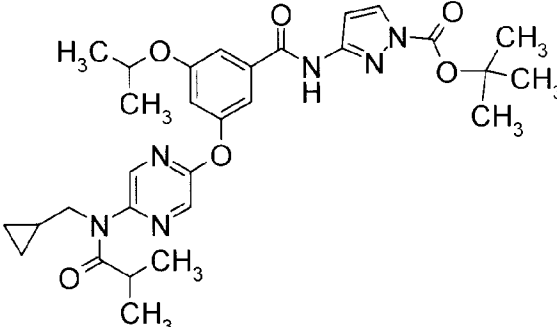
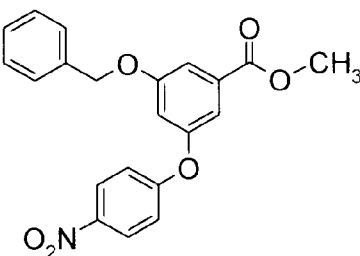
[0196]

[表15]

PEX	Structure
51	
52	
53	
54	

[0197]

[表16]

PEx	Structure
55	 <chem>CC(=O)N(CC1CC1)c2cnc(Oc3ccc(OC)c3)cn2C(=O)OC4=CC=C(OC)C4C</chem>
56	 <chem>CC(C)C(=O)N(CC1CC1)c2cnc(Oc3ccc(OC)c3)cn2C(=O)OC4=CC=C(OC)C4C</chem>
57	 <chem>CC(C)C(=O)N(CC1CC1)c2cnc(Oc3ccc(OC)c3)cn2C(=O)Nc4c[nH]n4C(=O)OC5(C)C(C)C5</chem>
58	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCC3=CC=CC=C3)cc2)cn1Oc4ccc([N+](=O)[O-])cc4</chem>

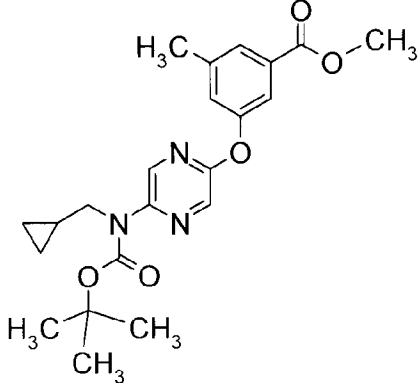
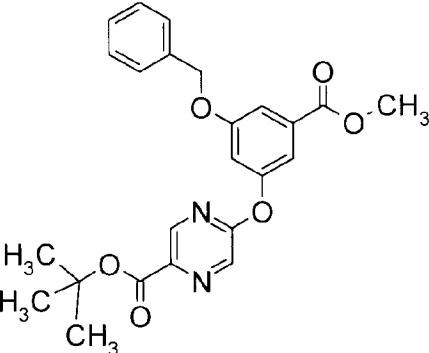
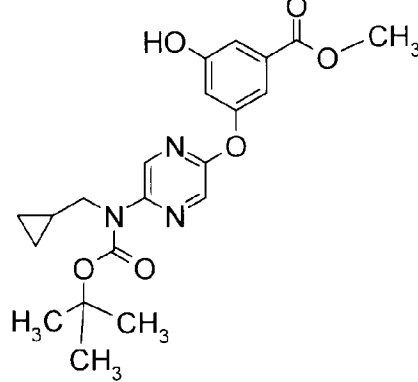
[0198]

[表17]

PEX	Structure
59	
60	
61	
62	
63	

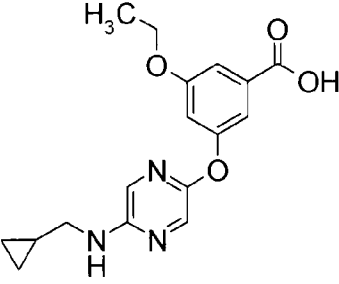
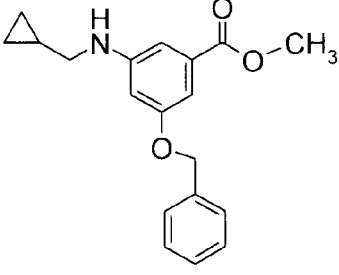
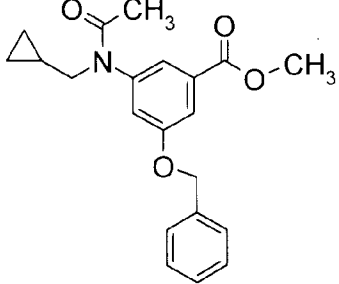
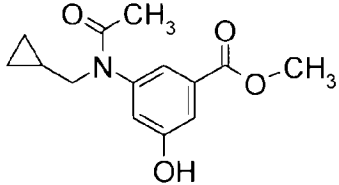
[0199]

[表18]

PEX	Structure
64	 <p>Chemical structure 64: A pyrimidine ring system substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl ester group, and a 4-methoxyphenyl group.</p>
65	 <p>Chemical structure 65: A pyrimidine ring system substituted with a tert-butyl ester group and a 4-benzyloxyphenyl group.</p>
66	 <p>Chemical structure 66: A pyrimidine ring system substituted with a cyclopropylmethyl group, a tert-butyl ester group, and a 4-hydroxyphenyl group.</p>

[0200]

[表19]

PEX	Structure
67	 <chem>COc1ccc(O)cc1Oc1cn(CNCC2CC2)cnc1C(=O)OC</chem>
68	 <chem>COc1ccc(O)cc1Oc1cn(CNCC2CC2)cnc1C(=O)OC</chem>
69	 <chem>CC(=O)NCC2CC2c1ccc(OC(=O)C)cc1Oc1ccccc1</chem>
70	 <chem>CC(=O)NCC2CC2c1ccc(OC(=O)C)c(O)c1</chem>

[0201]

[表20]

PEX	Structure
71	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2nc(NCC3CC3)cnc2C(=O)C4CCOCC4)cc1</chem>
72	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2ccc(NCC3CC3C(=O)C4CCOCC4)cc2)cc1OC(C)CO</chem>
73	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2nc(NCC3CC3)nc2Oc4ccc(Oc5ccc(NCC6CC6C(=O)C7CCOCC7)cc5)cc1OC(C)CO</chem>
74	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2nc(NCC3CC3)nc2Oc4ccc(Oc5ccc(NCC6CC6C(=O)C7CCOCC7)cc5)cc1OC(C)COc1cnc(C)n1</chem>

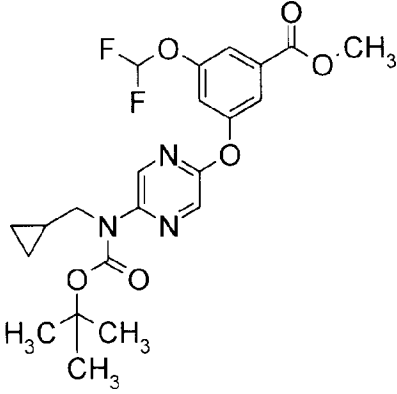
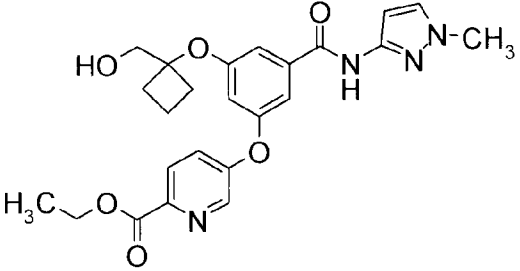
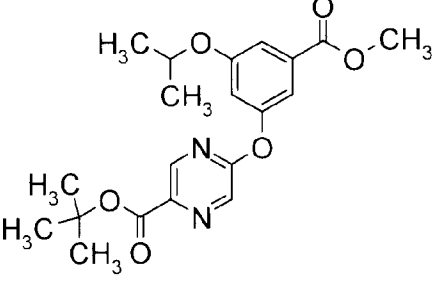
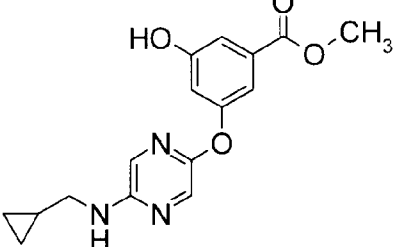
[0202]

[表21]

PEx	Structure
75	
76	
77	

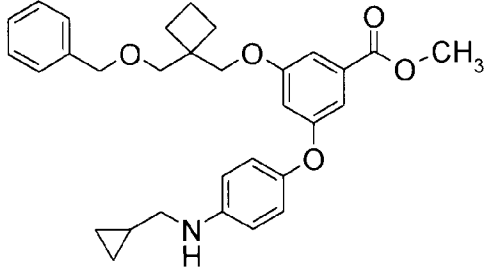
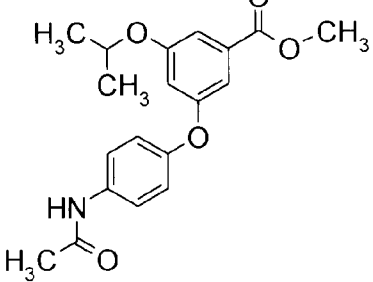
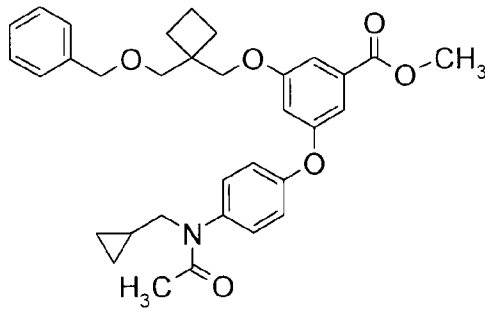
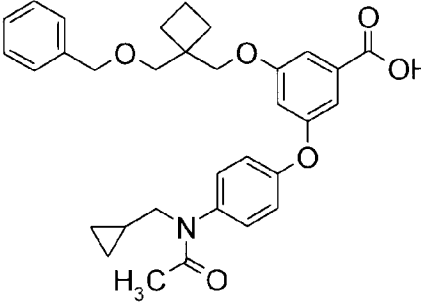
[0203]

[表22]

PEX	Structure
78	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C(Oc2nc(NCC3CC3)cnc2OC(F)F)C1=CC=C(C(F)F)C1=O</chem>
79	 <chem>CCOC(=O)c1ccncc1OC(=O)Nc2ccn(C)n2OC3CC3</chem>
80	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C(Oc2nc(C(=O)OC(C)(C)C)cnc2OC(=O)C)C1=CC=C(COC(C)C)C1=O</chem>
81	 <chem>CC(=O)OC1=CC=C(Oc2nc(NCC3CC3)cnc2OC(=O)C)C1=CC=C(O)C1=O</chem>

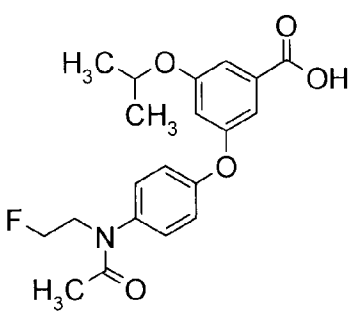
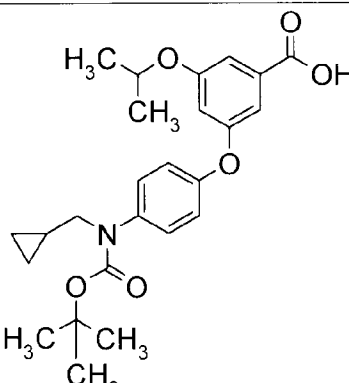
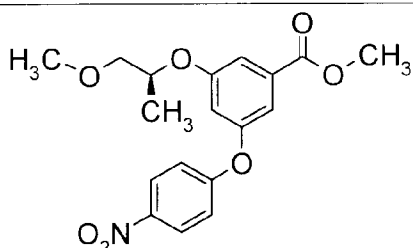
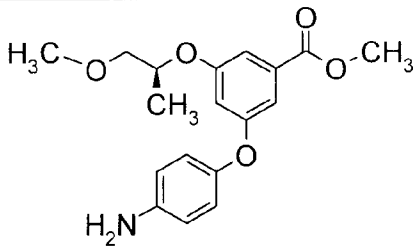
[0204]

[表23]

PEx	Structure
82	
83	
84	
85	

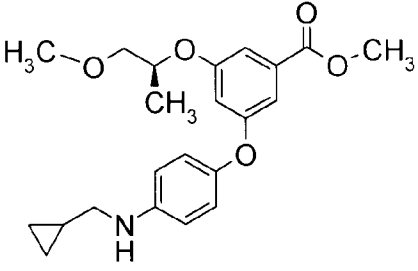
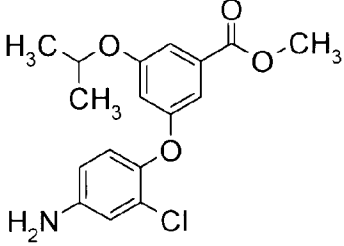
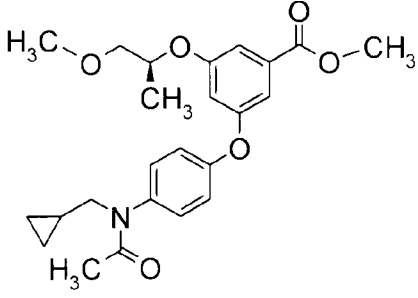
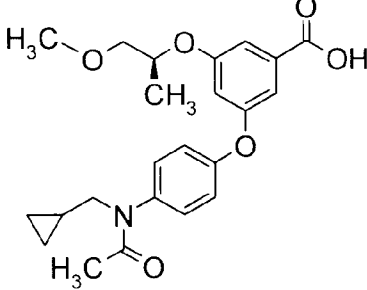
[0205]

[表24]

PEx	Structure
86	
87	
88	
89	

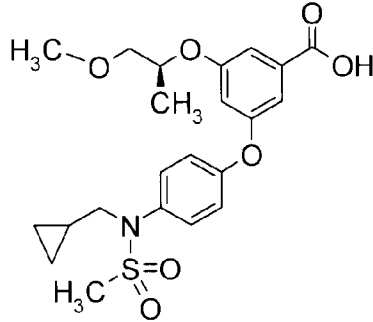
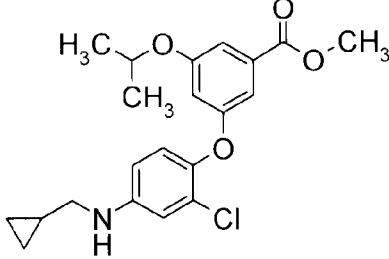
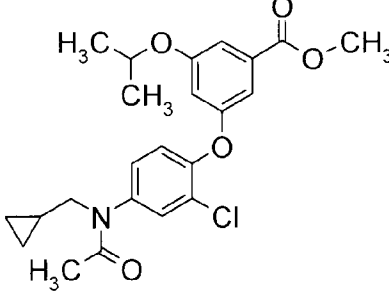
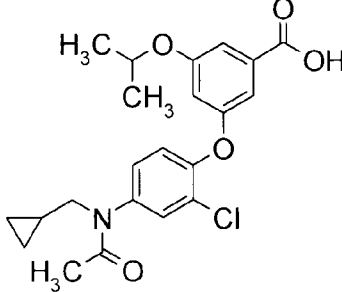
[0206]

[表25]

PEx	Structure
90	
91	
92	
93	

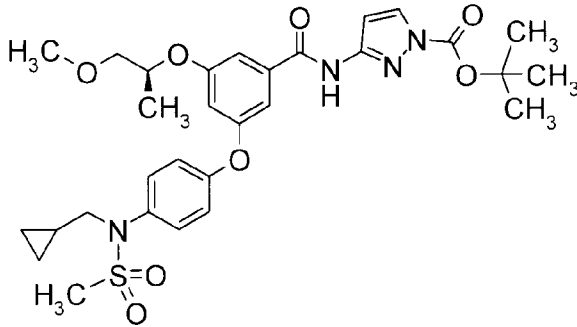
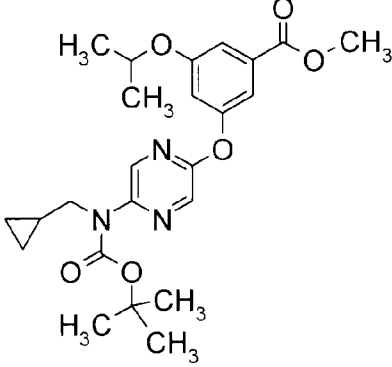
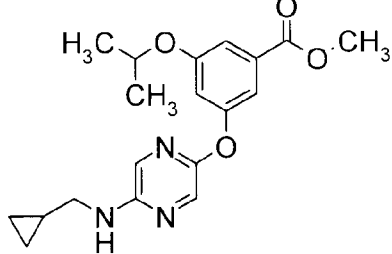
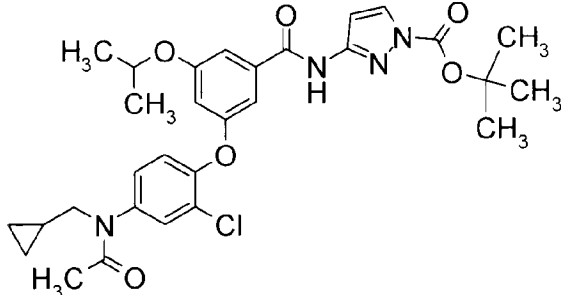
[0207]

[表26]

PEx	Structure
94	
95	
96	
97	

[0208]

[表27]

PEx	Structure
98	
99	
100	
101	

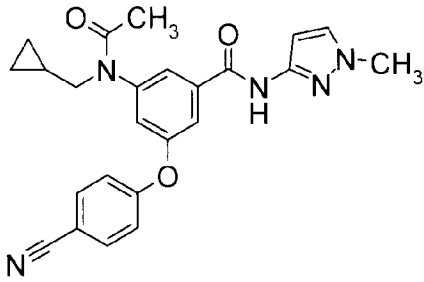
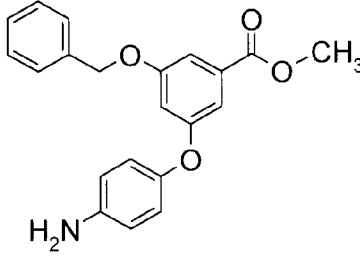
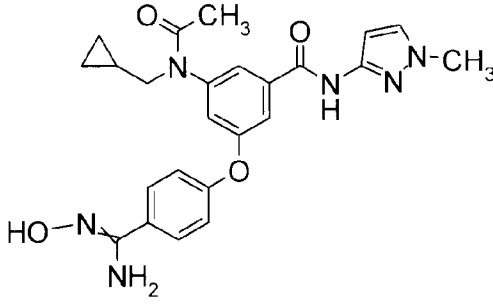
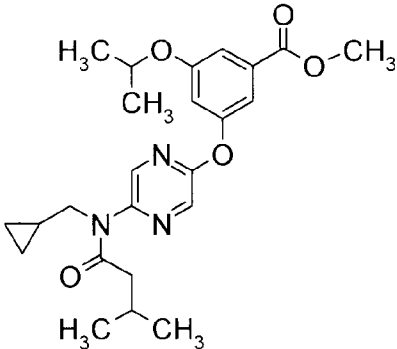
[0209]

[表28]

PEX	Structure
102	 <chem>CC(=O)N(CC1CC1)c2nc(Oc3ccc(OC(C)C)cc3C(=O)O)cn2</chem>
103	 <chem>CC(C)C(=O)N(CC1CC1)c2nc(Oc3ccc(OC(C)C)cc3)cn2</chem>
104	 <chem>COC(=O)c1cc(O)nc(Oc2ccc(Cl)cc2[N+](=O)[O-])n1</chem>
105	 <chem>CC(=O)N(CC1CC1)c2nc(Oc3ccc(C#N)cc3)cc2C(=O)O</chem>

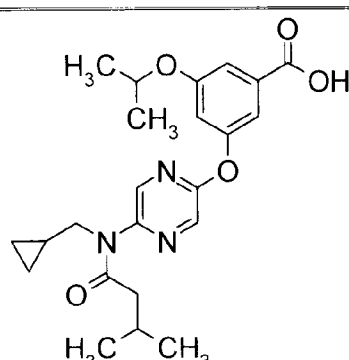
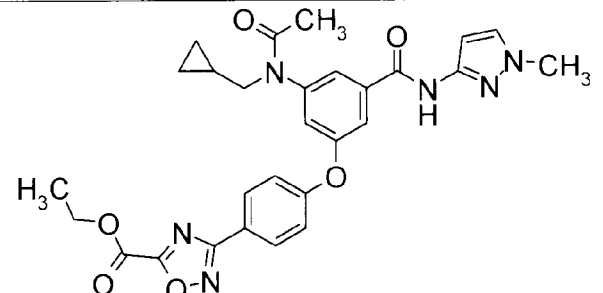
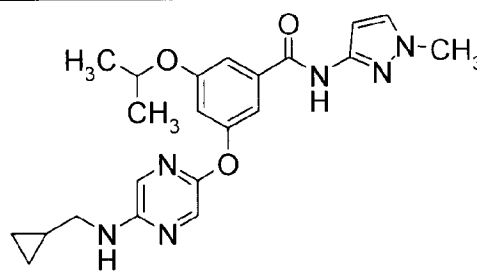
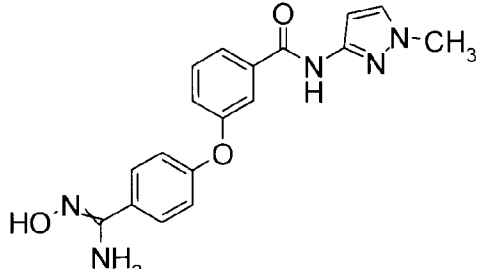
[0210]

[表29]

PEX	Structure
106	
107	
108	
109	

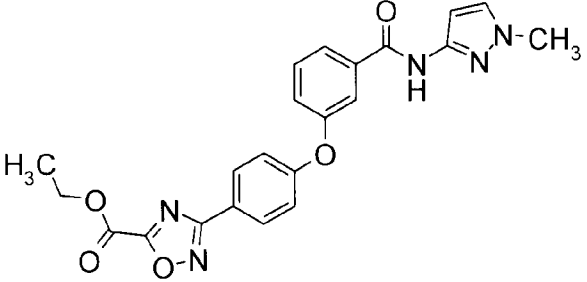
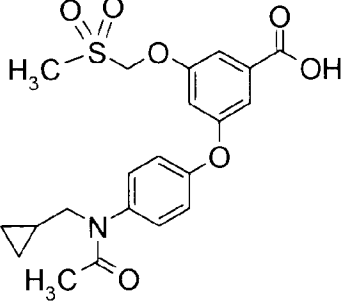
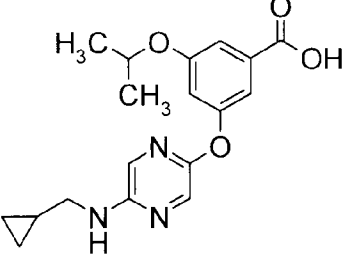
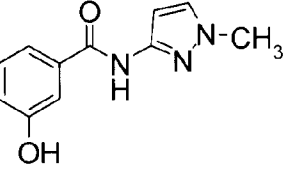
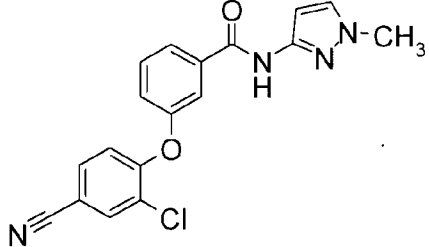
[0211]

[表30]

PEX	Structure
110	
111	
112	
113	

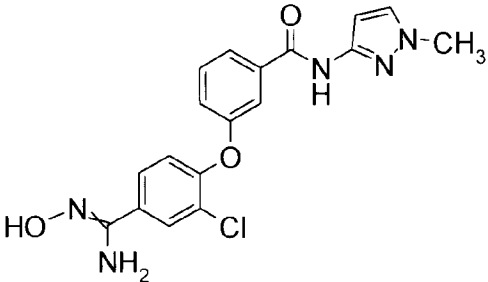
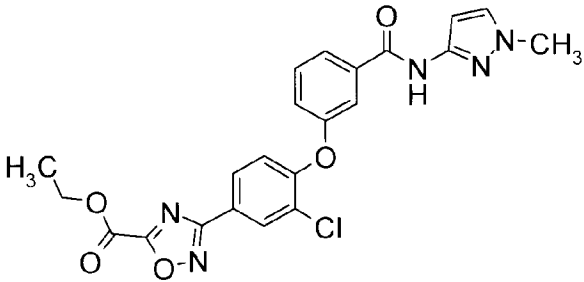
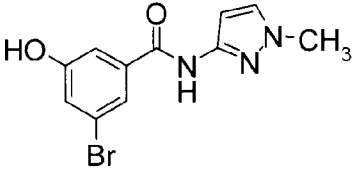
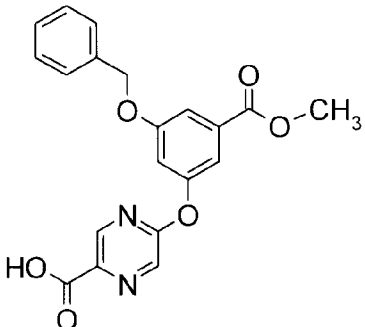
[0212]

[表31]

PEx	Structure
114	
115	
116	
117	
118	

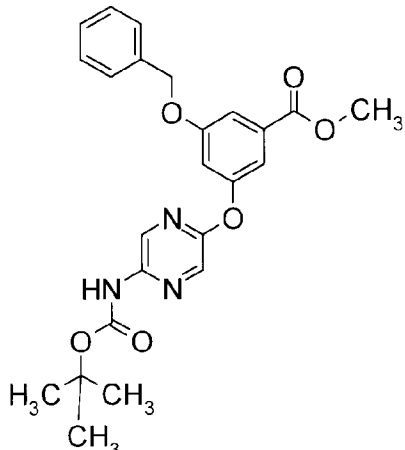
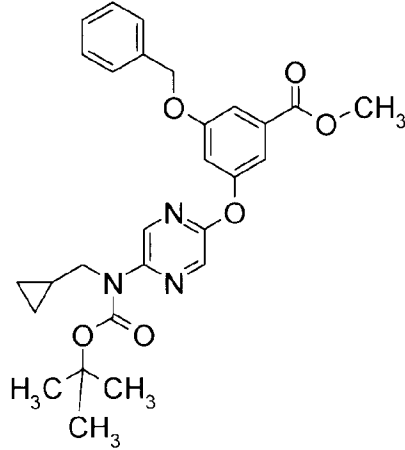
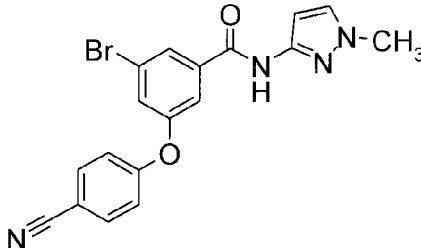
[0213]

[表32]

PEX	Structure
119	 <chem>CC1=CN=C(NC1=O)C(=O)Oc2ccc(Oc3ccc(Cl)cc3NC(=O)O)cc2</chem>
120	 <chem>CC1=CN=C(NC1=O)C(=O)Oc2ccc(Oc3ccc(Cl)cc3N1C=NC(=O)O1)cc2CO</chem>
121	 <chem>CC1=CN=C(NC1=O)C(=O)c2cc(O)c(Br)cc2</chem>
122	 <chem>COC(=O)c1cc(Oc2ccccc2)cc(Oc3ccncc3C(=O)O)c1</chem>

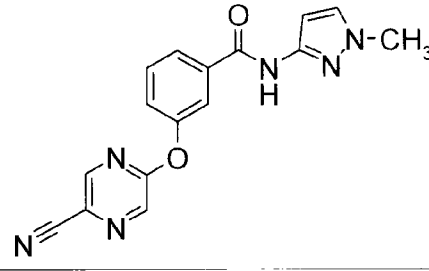
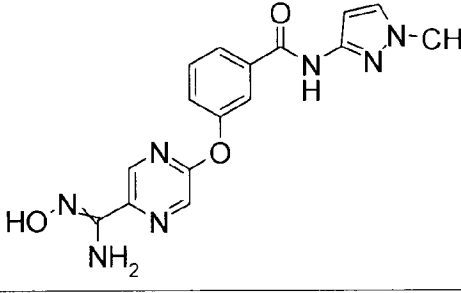
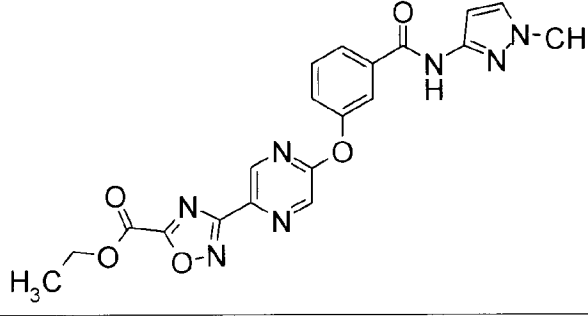
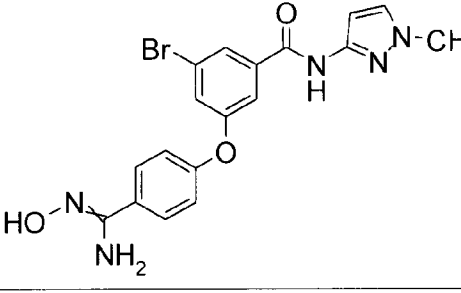
[0214]

[表33]

PEx	Structure
123	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)Nc1ccn(c1)Oc2ccc(OC(=O)C)cc2OCc3ccccc3</chem>
124	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N(Cc1CC1)c2ccn(c2)Oc3ccc(OC(=O)C)cc3OCc4ccccc4</chem>
125	 <chem>CN1C=NC=C1C(=O)Nc2cc(Br)ccc2Oc3ccc(C#N)cc3</chem>

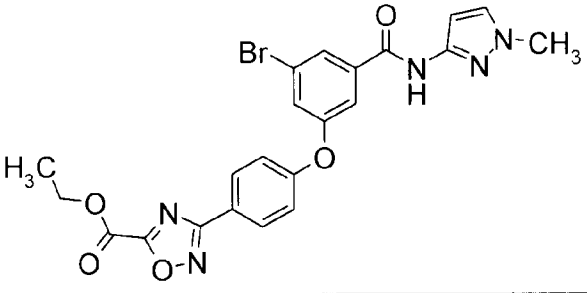
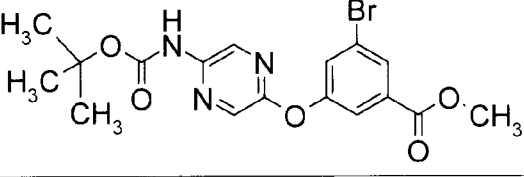
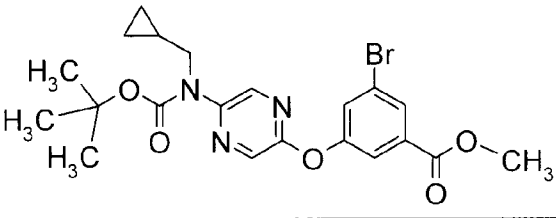
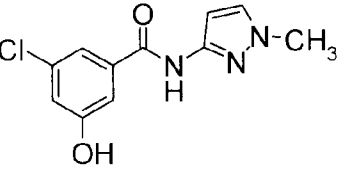
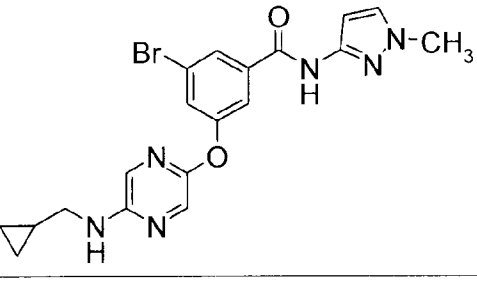
[0215]

[表34]

PEx	Structure
126	
127	
128	
129	

[0216]

[表35]

PEx	Structure
130	
131	
132	
133	
134	

[0217]

[表36]

PEX	Structure
135	 <chem>CN1C=CN=C1C(=O)c2cc(Cl)ccc2Oc3nc(C#N)nc3</chem>
136	 <chem>CN1C=CN=C1C(=O)c2cc(Cl)ccc2Oc3nc(NC(=O)O)nc3</chem>
137	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)N2C=CN=C2N)C=C1Oc3cc(C#N)nc3</chem>
138	 <chem>CN1C=CN=C1C(=O)c2cc(Cl)ccc2Oc3nc(C4=NN(C)O4)nc3</chem>

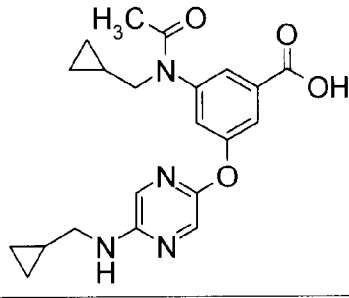
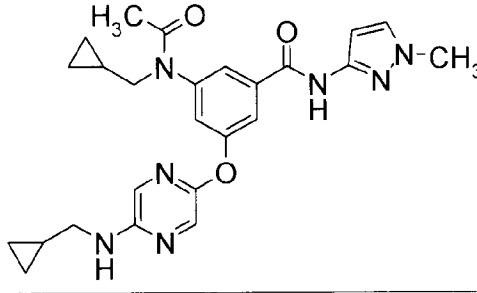
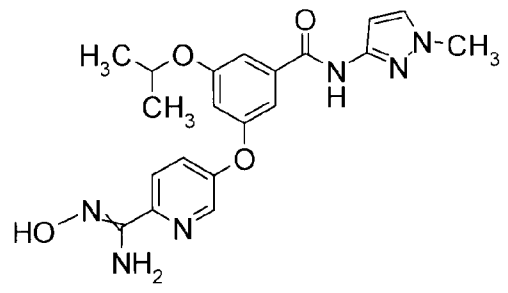
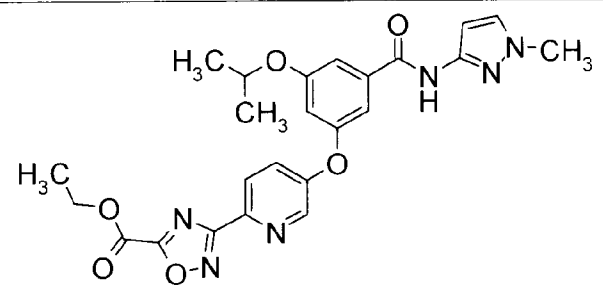
[0218]

[表37]

PEX	Structure
139	 <chem>CC(=O)NCC1CC1c2ccc(OC(=O)C)cc2Oc3ccncc3C(=O)OC(C)(C)C</chem>
140	 <chem>CC(=O)NCC1CC1c2ccc(OC(=O)C)cc2Oc3ccncc3C(=O)OC(C)(C)C</chem>
141	 <chem>CC(=O)NCC1CC1c2ccc(OC(=O)C)cc2Oc3ccncc3NC(=O)OC(C)(C)C</chem>
142	 <chem>CC(=O)NCC1CC1c2ccc(OC(=O)C)cc2Oc3ccncc3Oc4ccncc4NC(=O)OC(C)(C)C</chem>

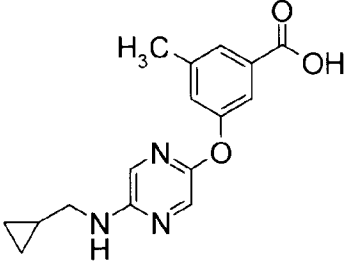
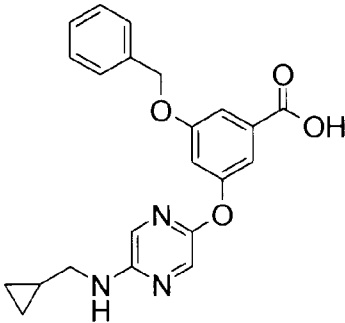
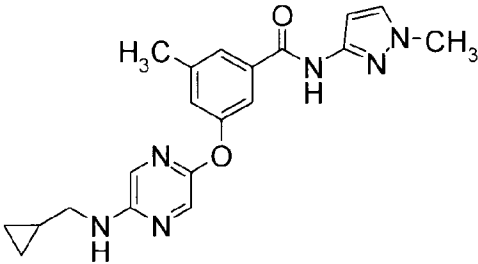
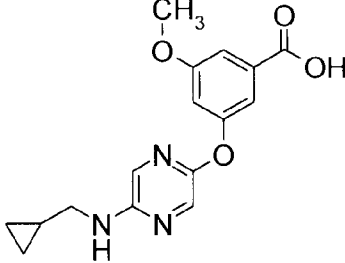
[0219]

[表38]

PEx	Structure
143	
144	
145	
146	

[0220]

[表39]

PEx	Structure
147	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CN=C(NC3CC3)N2)C(=O)O</chem>
148	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CN=C(NC3CC3)N2)C(=O)O</chem>
149	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CN=C(NC3CC3)N2)C(=O)Nc4c[n+](C)c[n-]4</chem>
150	 <chem>COc1ccc(cc1OC2=CN=C(NC3CC3)N2)C(=O)O</chem>

[0221]

[表40]

PEx	Structure
151	
152	
153	
154	

[0222]

[表41]

PEX	Structure
155	 <chem>COC[C@H](C)Oc1ccc(C(=O)O)c(OC)c1OC2CC3CC3N2C(=O)C4CCOCC4</chem>
156	 <chem>COC[C@H](C)Oc1ccc(OC)c(OC)c1OC2CC3CC3N2C(=O)C4=CN(C)C=C4OC5=CC=CC=C5N#C</chem>
157	 <chem>COC[C@H](C)Oc1ccc(OC)c(OC)c1OC2CC3CC3N2C(=O)C4=CN(C)C=C4OC5=CC=CC=C5N#CNC6=CC=CC=N6O</chem>
158	 <chem>COC[C@H](C)Oc1ccc(OC)c(OC)c1OC2CC3CC3N2C(=O)C4=CN(C)C=C4OC5=CC=CC=C5N#CNC6=CC=CC=N6OCC(=O)N7C(=O)OC7</chem>

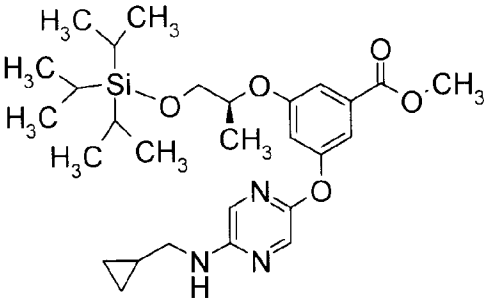
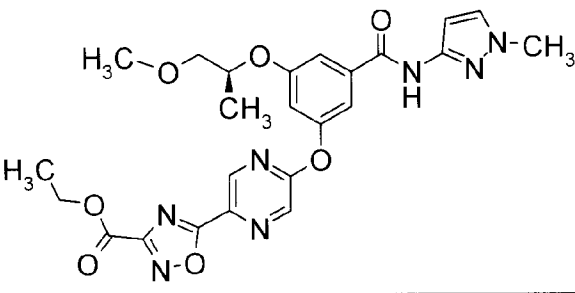
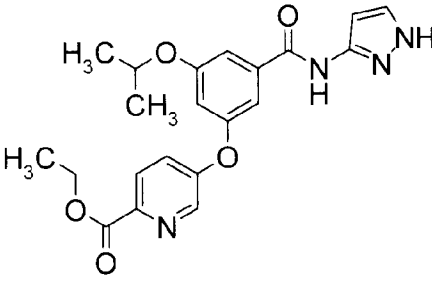
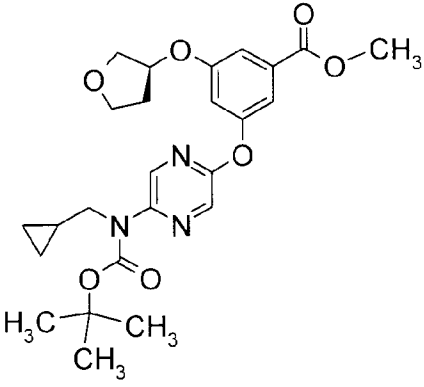
[0223]

[表42]

PEX	Structure
159	 <chem>COC(=O)C=C(Oc1ccc(OC)cc1)N(C)Cc2cc(Oc3ccc(OC)cc3)nc(CN(C)C)c2</chem>
160	 <chem>COC(=O)C=C(Oc1ccc(OC)cc1)N(C)Cc2cc(Oc3ccc(OC)cc3)nc(CN(C)C)c2</chem>
161	 <chem>COC(=O)C=C(Oc1ccc(OC)cc1)N(C)Cc2cc(Oc3ccc(OC)cc3)nc(CN(C)C)c2</chem>
162	 <chem>COC(=O)C=C(Oc1ccc(OC)cc1)N(C)Cc2cc(Oc3ccc(OC)cc3)nc(CN(C)C)c2</chem>

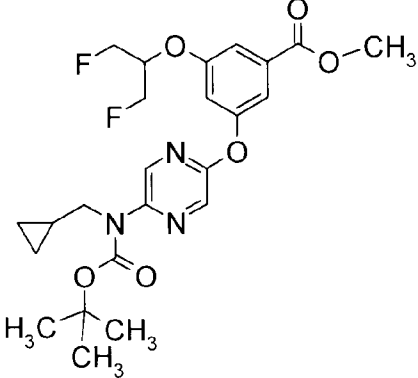
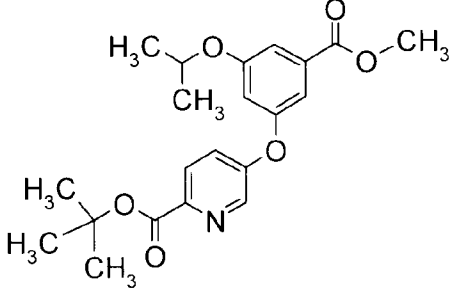
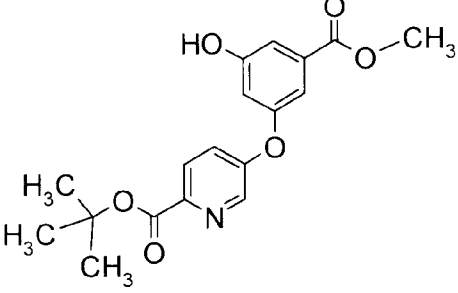
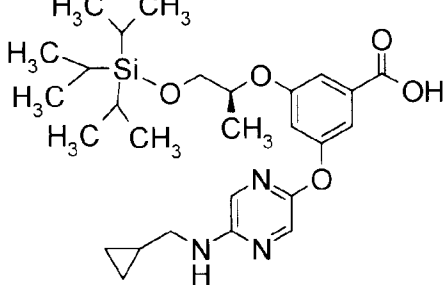
[0224]

[表43]

PEx	Structure
163	
164	
165	
166	

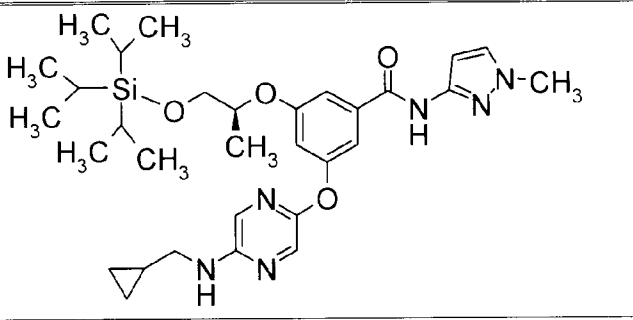
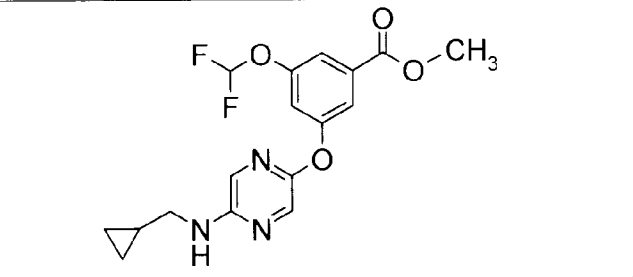
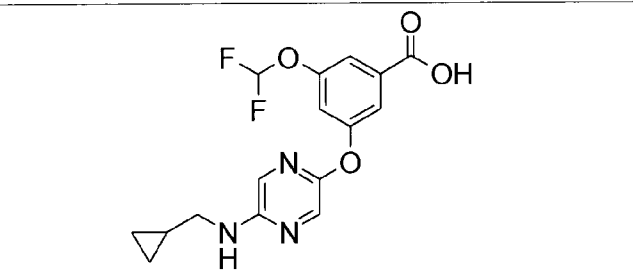
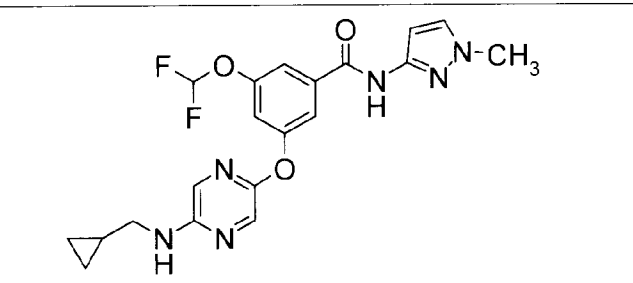
[0225]

[表44]

PEx	Structure
167	
168	
169	
170	

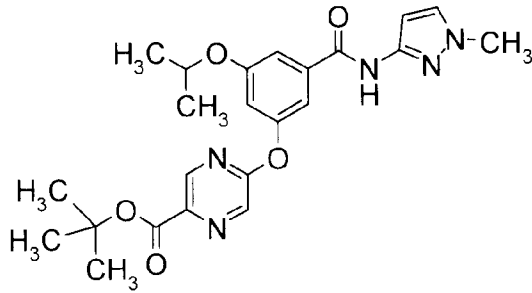
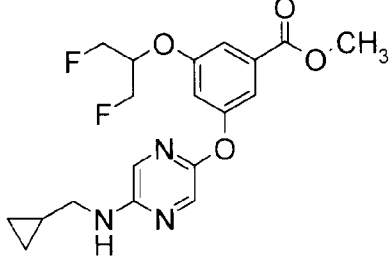
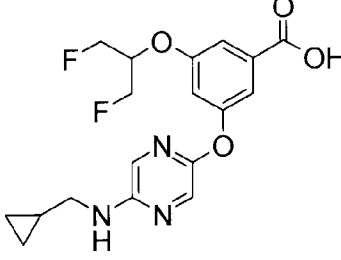
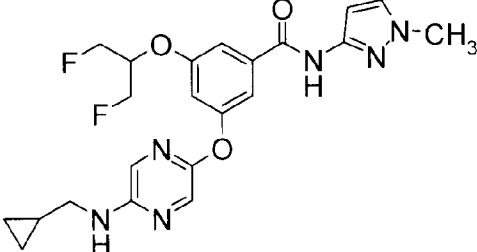
[0226]

[表45]

PEx	Structure
171	 <p>Chemical structure 171: A complex molecule featuring a tert-butyl dimethylsilyloxy group, a chiral auxiliary, a 4-(dimethylamino)benzoyl group, and a 2-(cyclopropylmethyl)imidazole ring system.</p>
172	 <p>Chemical structure 172: A molecule with a 2-(cyclopropylmethyl)imidazole ring system, a 4-(difluoromethoxy)phenyl group, and a methyl ester group.</p>
173	 <p>Chemical structure 173: A molecule with a 2-(cyclopropylmethyl)imidazole ring system, a 4-(difluoromethoxy)phenyl group, and a carboxylic acid group.</p>
174	 <p>Chemical structure 174: A molecule with a 2-(cyclopropylmethyl)imidazole ring system, a 4-(difluoromethoxy)phenyl group, and a 4-(dimethylamino)benzoyl group.</p>

[0227]

[表46]

PEx	Structure
175	
176	
177	
178	

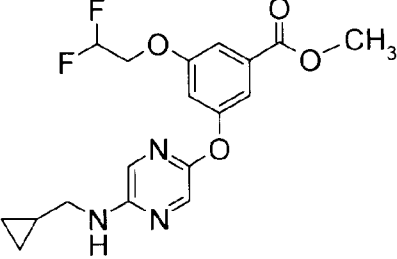
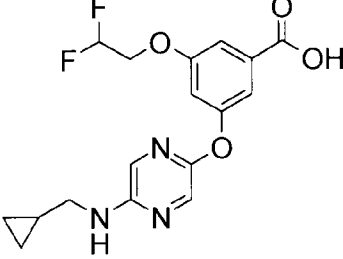
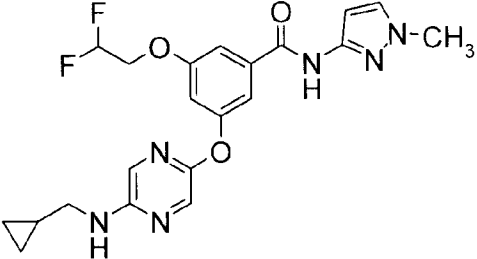
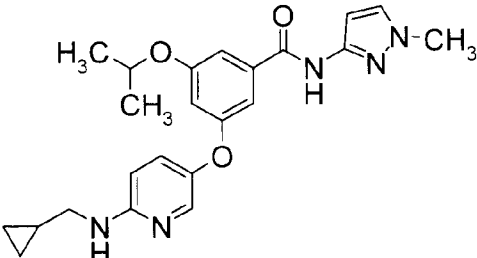
[0228]

[表47]

PEX	Structure
179	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2nc(NCC3CC3)nc2)cc1Oc4ccc(OC)cc4</chem>
180	 <chem>OC(=O)c1ccc(Oc2nc(NCC3CC3)nc2)cc1Oc4ccc(OC)cc4</chem>
181	 <chem>CN1C=CN=C1NC(=O)c2ccc(Oc3nc(NCC4CC4)nc3)cc2Oc5ccc(OC)cc5</chem>
182	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1nc(NCC2CC2)nc1Oc3ccc(OCC(F)F)cc3C(=O)OC</chem>

[0229]

[表48]

PEx	Structure
183	 <chem>COC(=O)c1ccc(Oc2cc(OCC(F)F)cc2)nc3cc(NCC4CC4)nc3</chem>
184	 <chem>OC(=O)c1ccc(Oc2cc(OCC(F)F)cc2)nc3cc(NCC4CC4)nc3</chem>
185	 <chem>CN1C=CN=C1C(=O)c2ccc(Oc3cc(OCC(F)F)cc3)nc4cc(NCC5CC5)nc4</chem>
186	 <chem>CN1C=CN=C1C(=O)c2ccc(Oc3cc(OCC(C)(C)C)cc3)nc4cc(NCC5CC5)nc4</chem>

[0230]

[表49]

PEX	Structure
187	 <chem>CCOC(=O)C1=CN(O)C=C1c2ccn(c2)Oc3ccc(O[C@@H](C)CO)cc3C(=O)Nc4c[nH]n4C</chem>
188	 <chem>CCOC(=O)C1=CN(O)C=C1c2ccn(c2)Oc3ccc(OCC(F)F)cc3C(=O)Nc4c[nH]n4C</chem>
189	 <chem>CCOC(=O)C1=CN(O)C=C1c2ccn(c2)Oc3ccc(O[C@@H](C)CO)cc3C(=O)Nc4c[nH]n4C</chem>
190	 <chem>CCOC(=O)C1=CN(O)C=C1c2ccn(c2)Oc3ccc(O[C@@H](C)CO)cc3C(=O)NCC4CC4</chem>

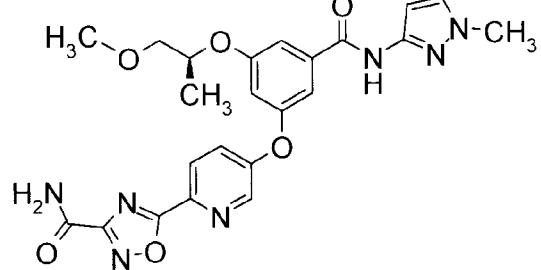
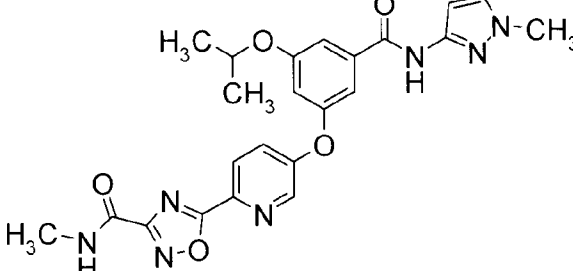
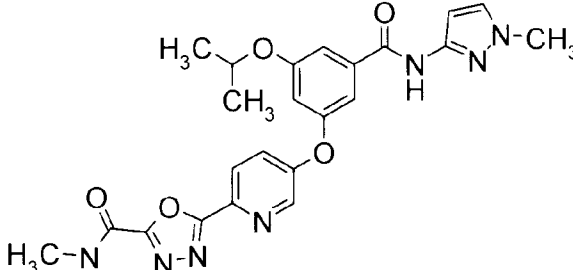
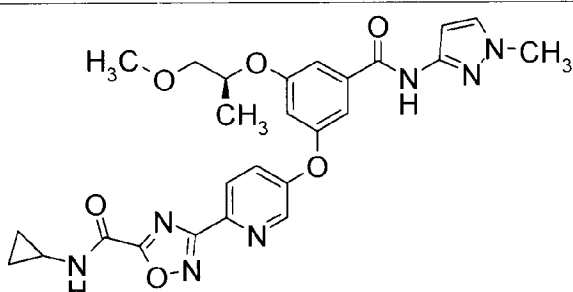
[0231]

[表50]

PEx	Structure
191	
192	
193	

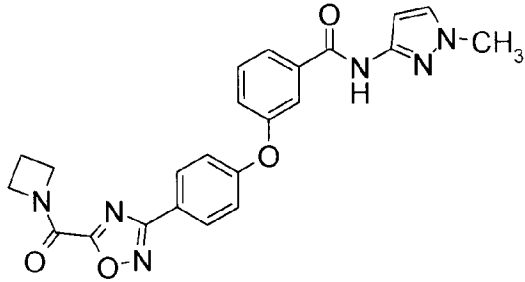
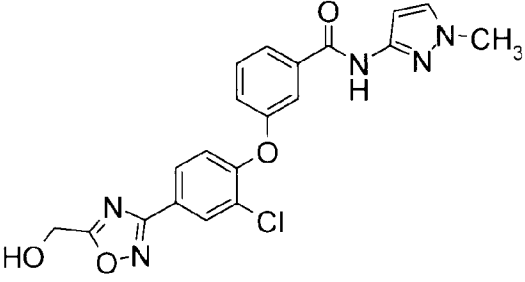
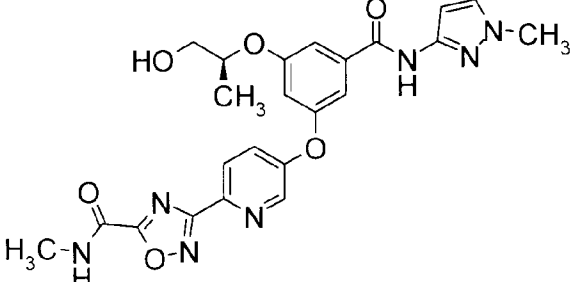
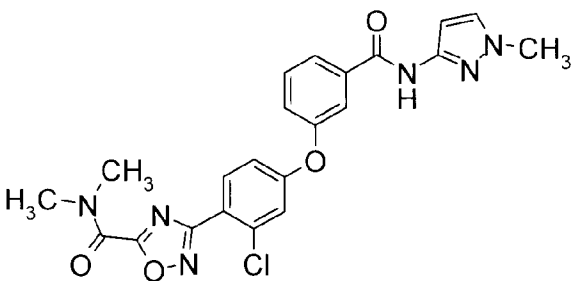
[0232]

[表51]

Ex	Structure
1	
2	
3	
4	

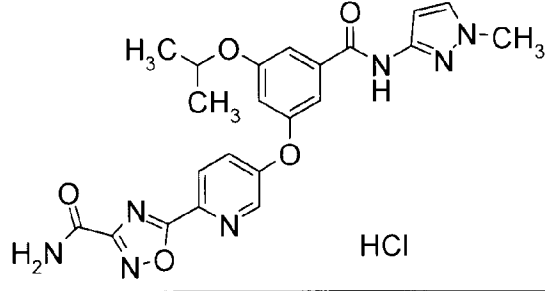
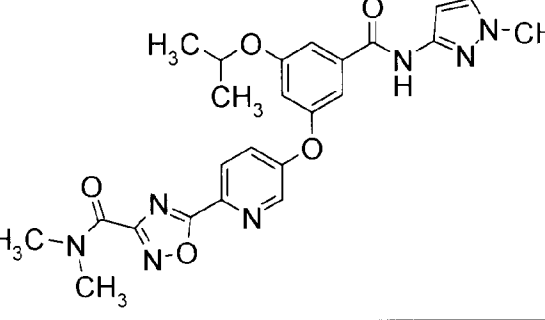
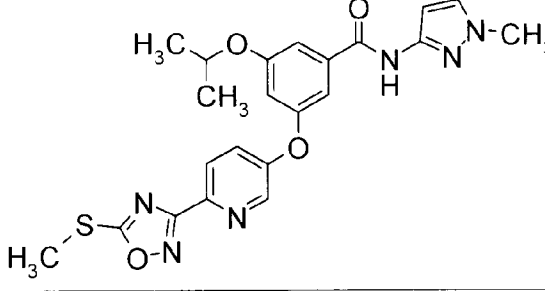
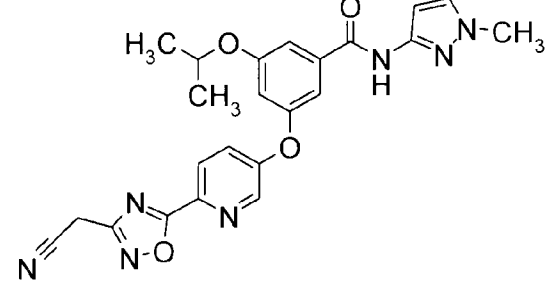
[0233]

[表52]

Ex	Structure
5	
6	
7	
8	

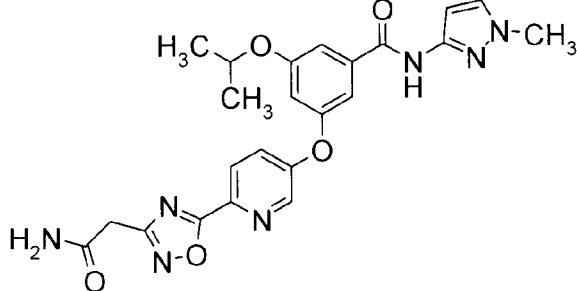
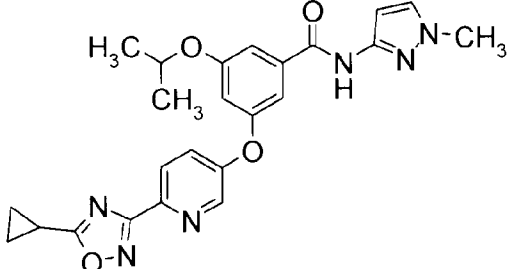
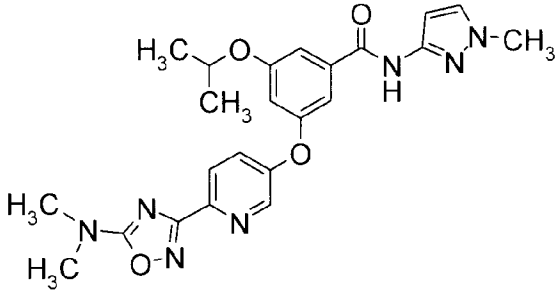
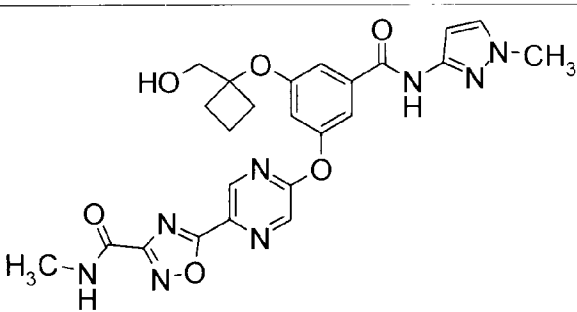
[0234]

[表53]

Ex	Structure
9	 <p>HCl</p>
10	
11	
12	

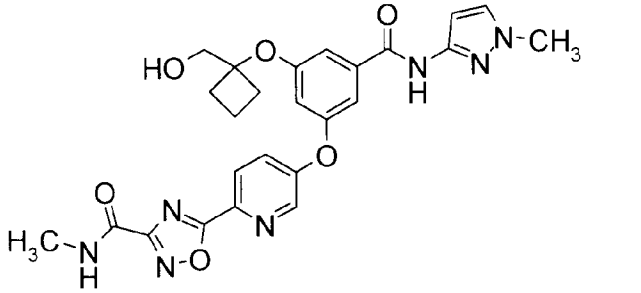
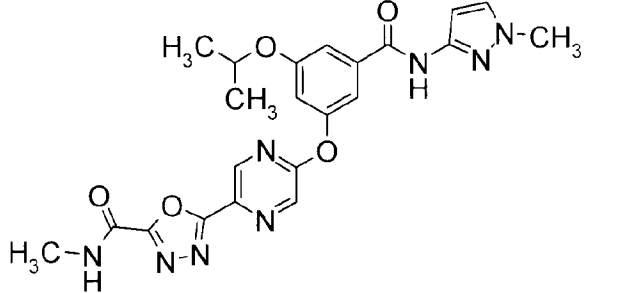
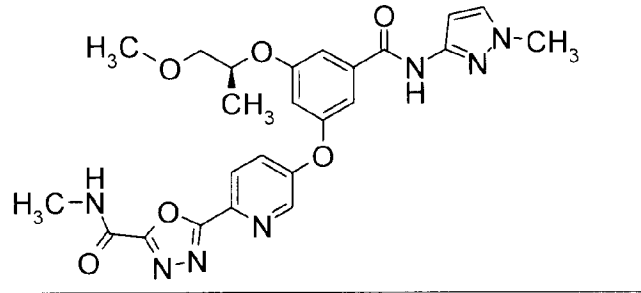
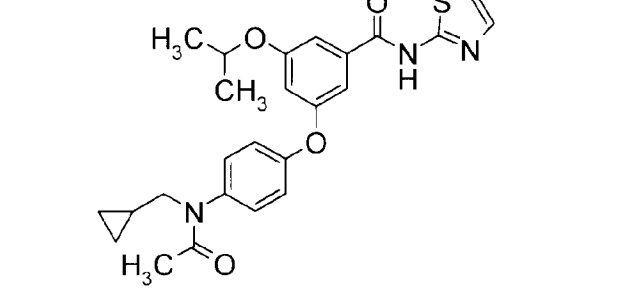
[0235]

[表54]

Ex	Structure
13	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2C3=CC=NC=C3C(=O)NCC(=O)N</chem>
14	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2C3=CC=NC=C3C(=O)NCC(=O)N</chem>
15	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2C3=CC=NC=C3C(=O)NCC(=O)N</chem>
16	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=CC=C2C3=CC=NC=C3C(=O)NCC(=O)N</chem>

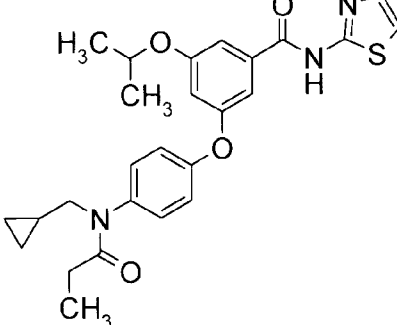
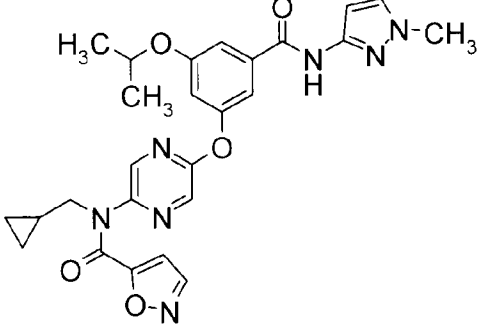
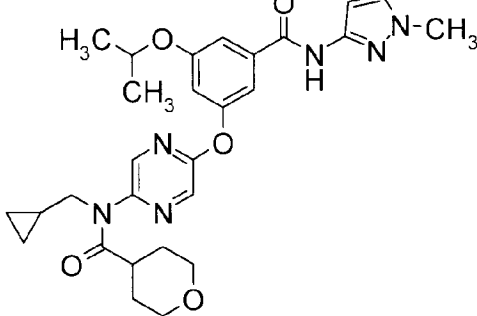
[0236]

[表55]

Ex	Structure
17	
18	
19	
20	

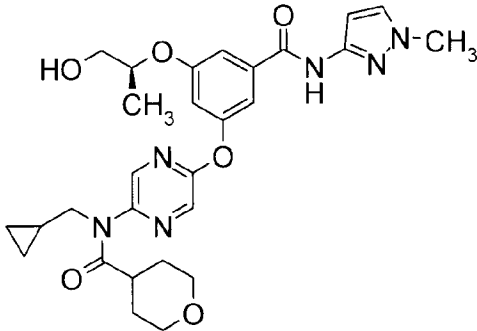
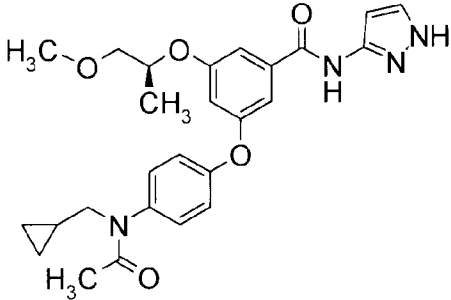
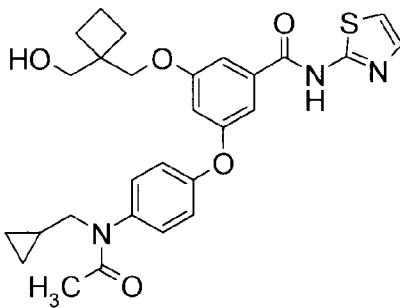
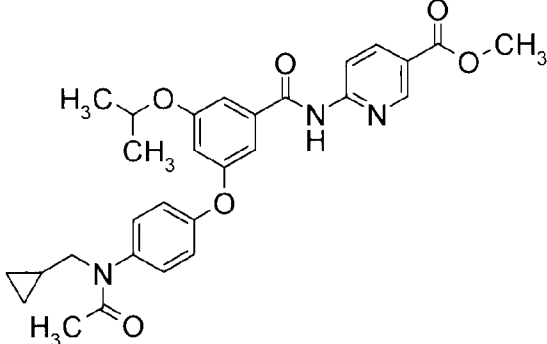
[0237]

[表56]

Ex	Structure
21	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2ncsc2Oc3ccc(Oc4ccc(NC(=O)C)cc4)cc3CN(C3CC3)C</chem>
22	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2cncn2C1=CN=C(C=C1)Oc3ccc(Oc4cncn4)cc3CN(C3CC3)C</chem>
23	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)Nc2cncn2C1=CN=C(C=C1)Oc3ccc(Oc4cncn4)cc3CN(C3CC3)C5CCOCC5</chem>

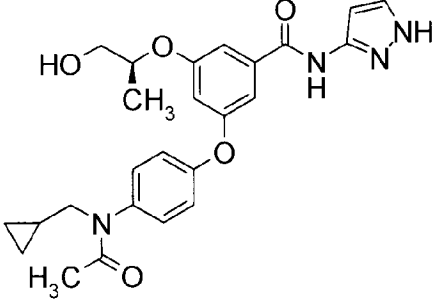
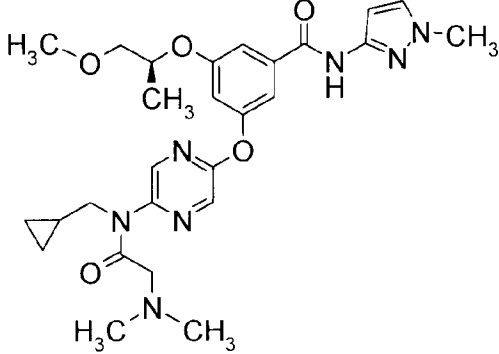
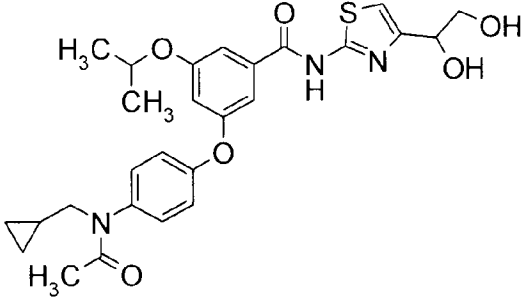
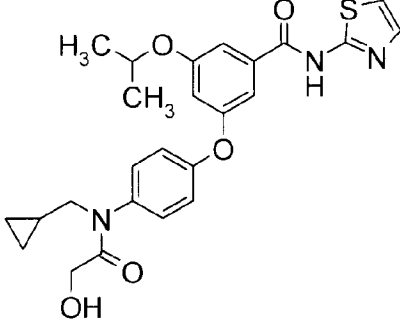
[0238]

[表57]

Ex	Structure
24	 <p>Chemical structure of compound 24: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a (1-methyl-2-hydroxyethyl)oxy group, at the 3-position with a (1-methyl-2-imidazolyl)amino group, at the 4-position with a morpholine-2-ylmethoxy group, and at the 5-position with a (1-(cyclopropylmethyl)amino)acetyl group.</p>
25	 <p>Chemical structure of compound 25: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a (1-methoxy-2-methylpropyl)oxy group, at the 3-position with a (1-imidazolyl)amino group, at the 4-position with a morpholine-2-ylmethoxy group, and at the 5-position with a (1-(cyclopropylmethyl)amino)acetyl group.</p>
26	 <p>Chemical structure of compound 26: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a (1-hydroxy-2-cyclopropylmethyl)oxy group, at the 3-position with a (1-thiazolyl)amino group, at the 4-position with a morpholine-2-ylmethoxy group, and at the 5-position with a (1-(cyclopropylmethyl)amino)acetyl group.</p>
27	 <p>Chemical structure of compound 27: A central benzene ring is substituted at the 1-position with a (1-methyl-2-isopropoxy)oxy group, at the 3-position with a (1-methyl-2-pyridinyl)amino group, at the 4-position with a morpholine-2-ylmethoxy group, and at the 5-position with a (1-(cyclopropylmethyl)amino)acetyl group.</p>

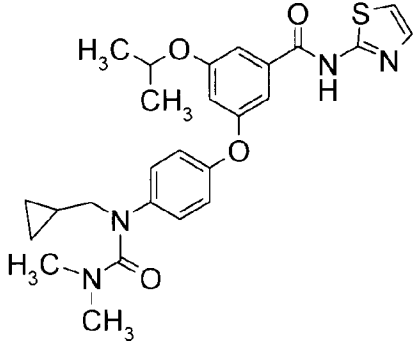
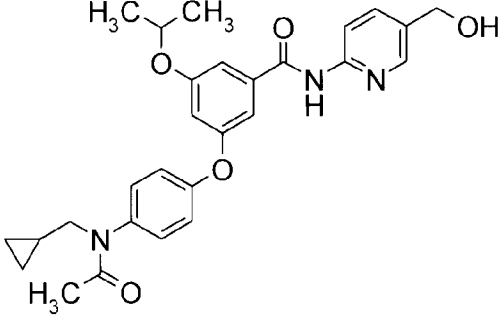
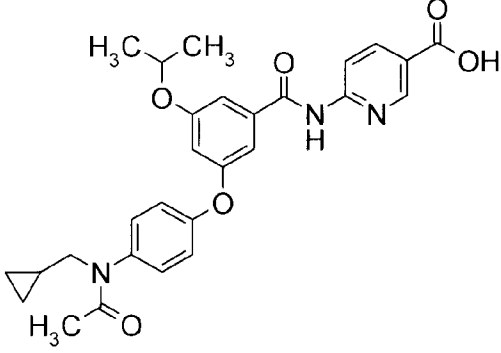
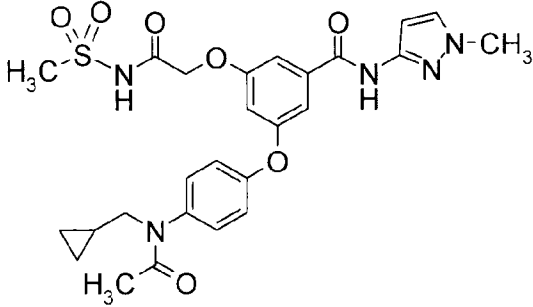
[0239]

[表58]

Ex	Structure
28	 <chem>CC(=O)N(C1CC1)Oc2ccc(Oc3cc(C)cc(OC[C@H](C)O)c3)cc2C(=O)Nc4c[nH]c4</chem>
29	 <chem>CC(=O)N(C1CC1)Oc2ccc(Oc3cc(C)cc(OC[C@H](C)OC)c3)cc2C(=O)Nc4c[nH]c4N(C)C</chem>
30	 <chem>CC(=O)N(C1CC1)Oc2ccc(Oc3cc(C)cc(OC(C)C)c3)cc2C(=O)Nc4c[nH]s4C[C@@H](O)CO</chem>
31	 <chem>CC(=O)N(C1CC1)Oc2ccc(Oc3cc(C)cc(OC(C)C)c3)cc2C(=O)Nc4c[nH]s4CO</chem>

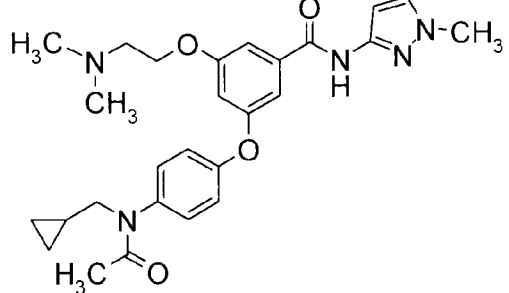
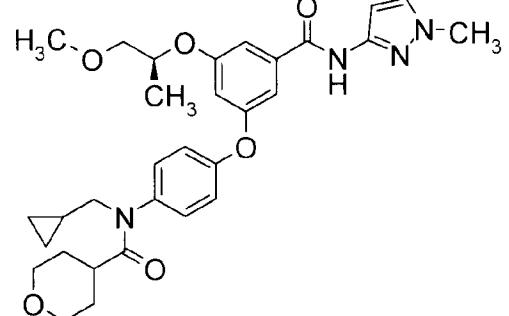
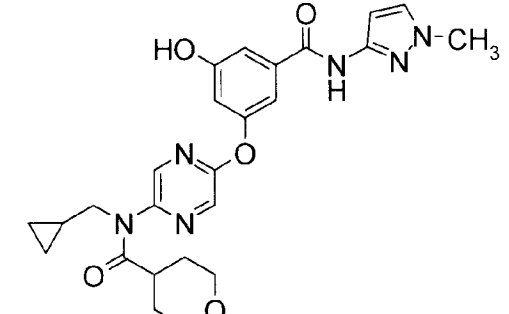
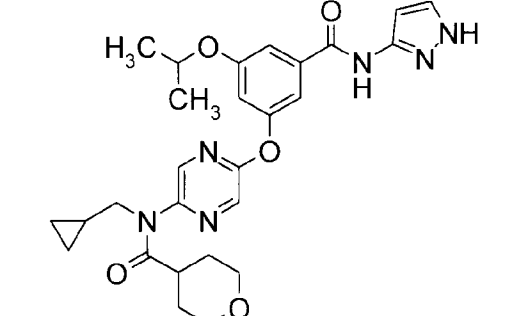
[0240]

[表59]

Ex	Structure
32	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2=NC=CS2OC3=CC=C(C=C3)N(C(=O)N(C)C)CC4CC4</chem>
33	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2=CC=CC=C2COOC3=CC=C(C=C3)N(C(=O)N(C)C)CC4CC4</chem>
34	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2=CC=CC=C2C(=O)OOC3=CC=C(C=C3)N(C(=O)N(C)C)CC4CC4</chem>
35	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2=CN(C)C=C2OC3=CC=C(C=C3)N(C(=O)N(C)C)CC4CC4C(=O)NS(=O)(=O)C</chem>

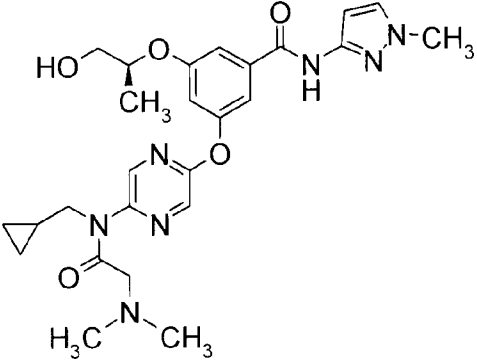
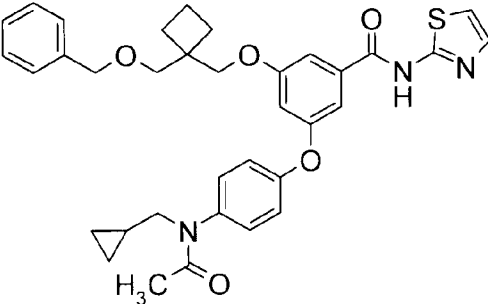
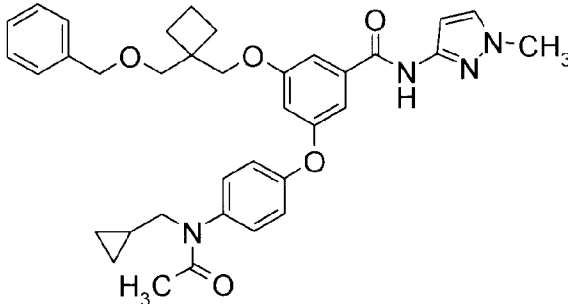
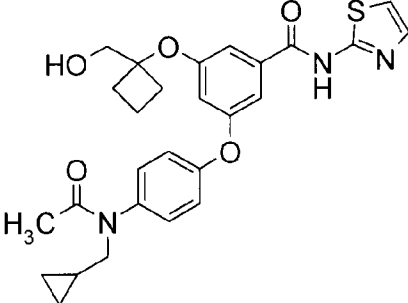
[0241]

[表60]

Ex	Structure
36	
37	
38	
39	

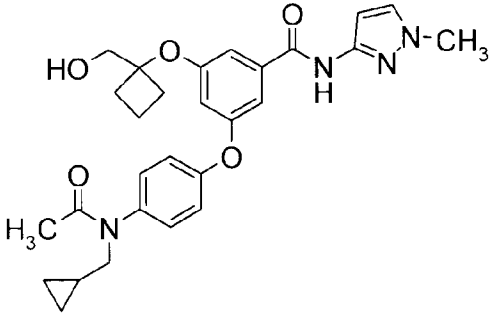
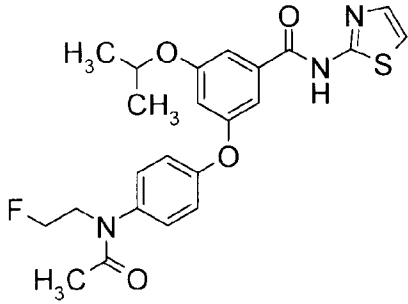
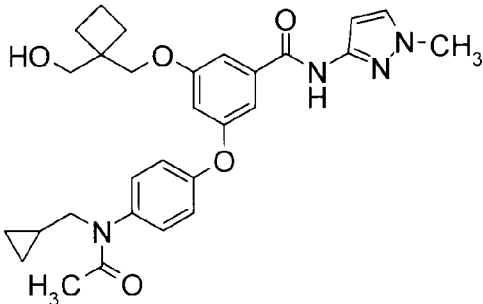
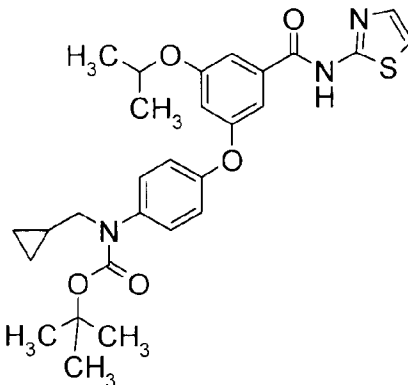
[0242]

[表61]

Ex	Structure
40	
41	
42	
43	

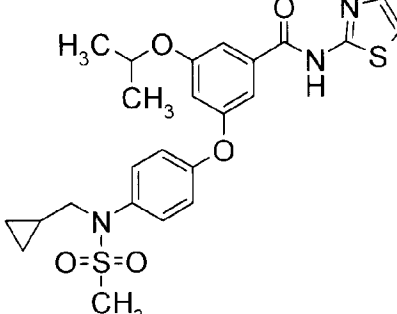
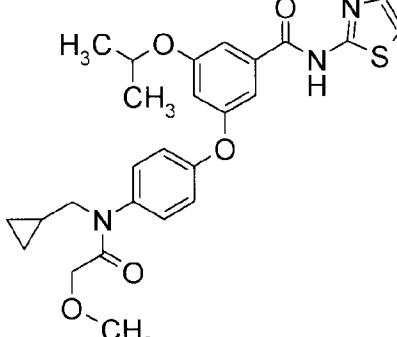
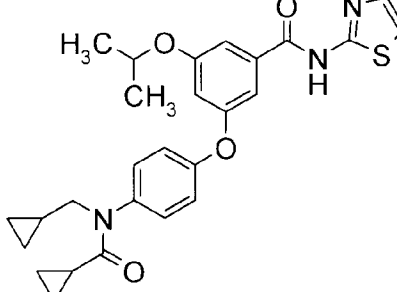
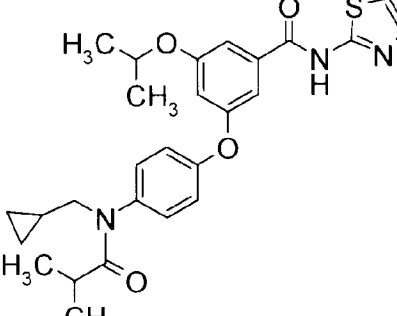
[0243]

[表62]

Ex	Structure
44	
45	
46	
47	

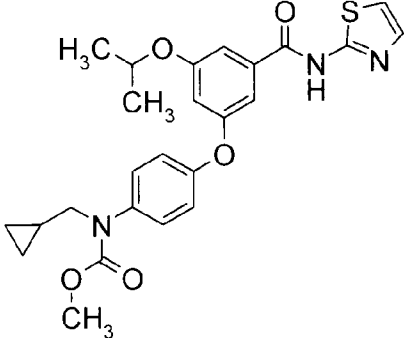
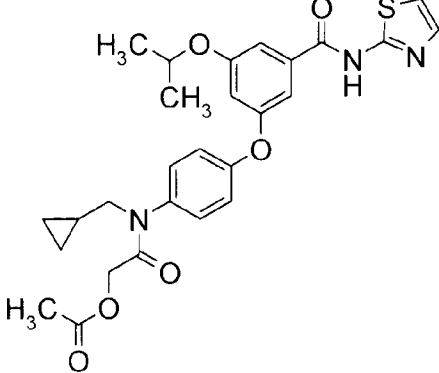
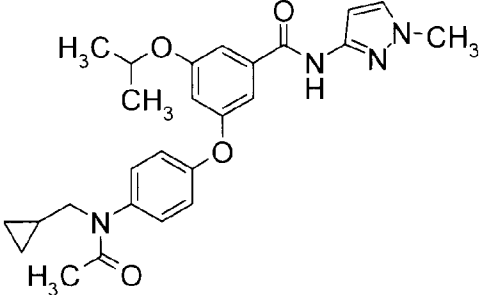
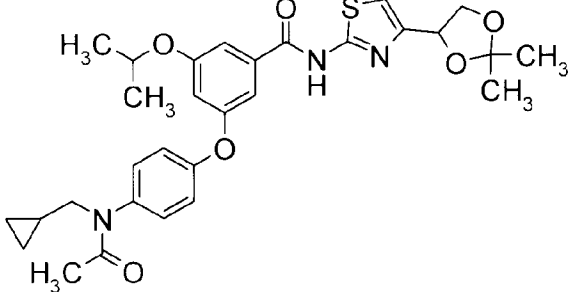
[0244]

[表63]

Ex	Structure
48	
49	
50	
51	

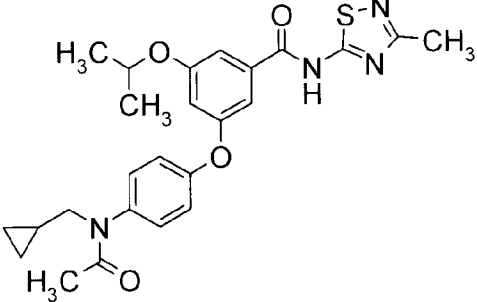
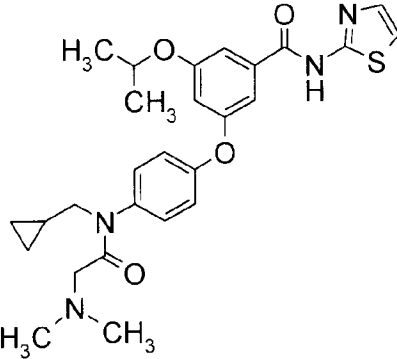
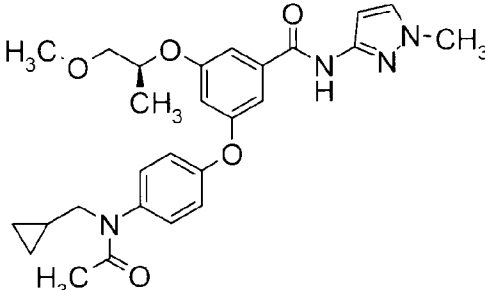
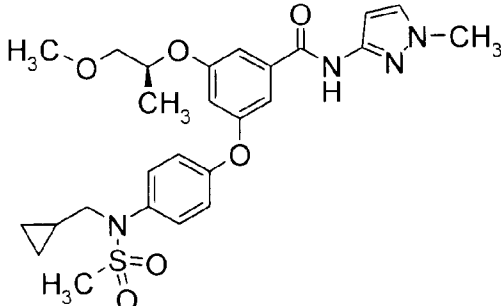
[0245]

[表64]

Ex	Structure
52	
53	
54	
55	

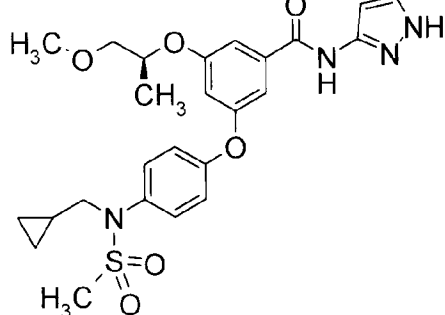
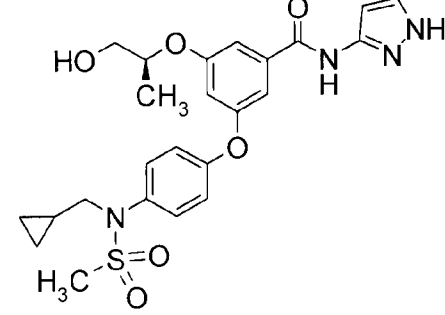
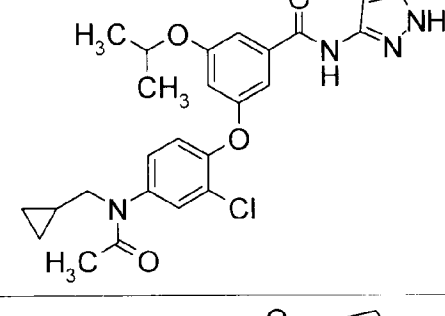
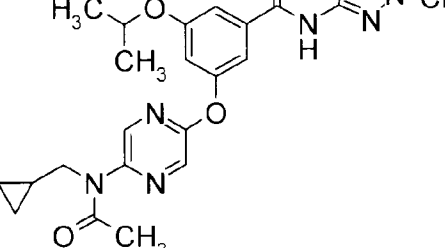
[0246]

[表65]

Ex	Structure
56	 <p>Chemical structure of compound 56: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a methoxy group (-OCH₃). At position 3, there is a methyl group (-CH₃). At position 4, there is a methoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂). At position 2, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) attached to a 1,3,4-thiazole ring with a methyl group (-CH₃) at the 5-position. At position 5, there is a carbonyl group (-C(=O)-N-) attached to a cyclopropylmethyl group and a methyl group (-CH₃).</p>
57	 <p>Chemical structure of compound 57: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a methoxy group (-OCH₃). At position 3, there is a methyl group (-CH₃). At position 4, there is a methoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂). At position 2, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) attached to a 1,3,4-thiazole ring. At position 5, there is a carbonyl group (-C(=O)-N-) attached to a cyclopropylmethyl group and a dimethylamino group (-N(CH₃)₂).</p>
58	 <p>Chemical structure of compound 58: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a methoxy group (-OCH₃). At position 3, there is a methyl group (-CH₃). At position 4, there is a methoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂). At position 2, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) attached to a 1-methyl-1H-imidazole ring. At position 5, there is a carbonyl group (-C(=O)-N-) attached to a cyclopropylmethyl group and a methyl group (-CH₃).</p>
59	 <p>Chemical structure of compound 59: A central benzene ring is substituted at the 1, 3, and 4 positions. At position 1, there is a methoxy group (-OCH₃). At position 3, there is a methyl group (-CH₃). At position 4, there is a methoxy group (-OCH₂CH(CH₃)₂). At position 2, there is a carbonyl group (-C(=O)-NH-) attached to a 1-methyl-1H-imidazole ring. At position 5, there is a carbonyl group (-C(=O)-N-) attached to a cyclopropylmethyl group and a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃).</p>

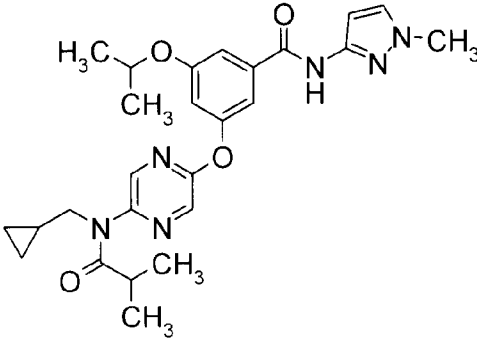
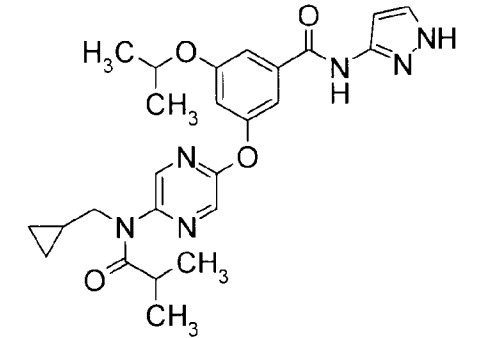
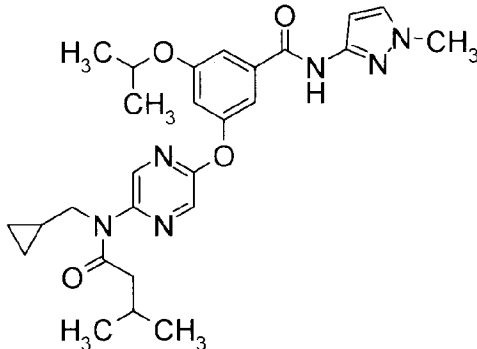
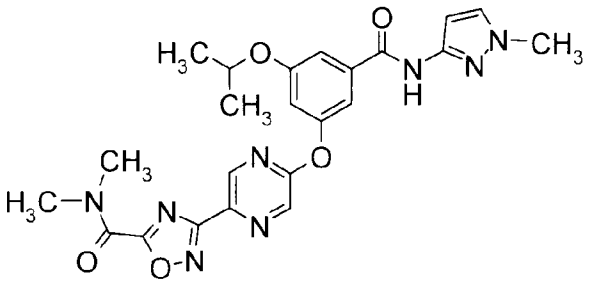
[0247]

[表66]

Ex	Structure
60	
61	
62	
63	

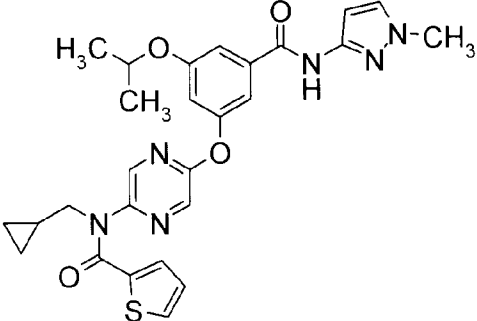
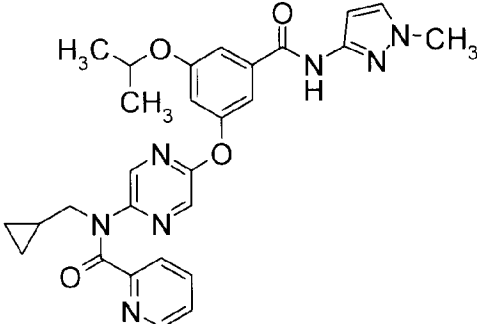
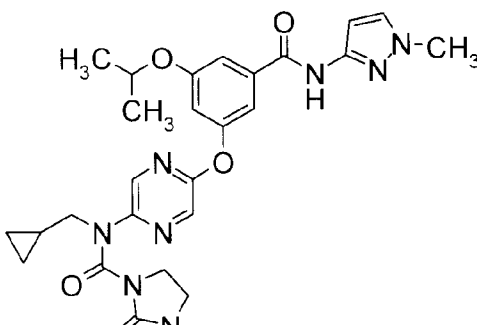
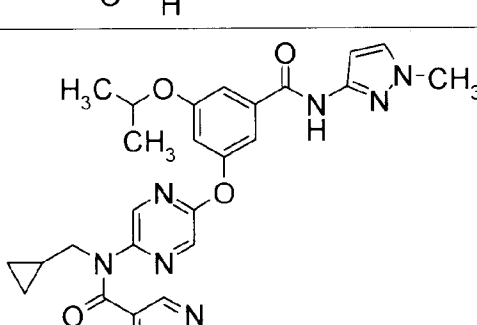
[0248]

[表67]

Ex	Structure
64	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)N2C=CN2C)OC1C(=O)C(C)C.N3C=CN(C)C3</chem>
65	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)N2C=CN2)OC1C(=O)C(C)C.N3C=CNH3</chem>
66	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)N2C=CN2C)OC1C(=O)CC.N3C=CN(C)C3</chem>
67	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C(=O)N2C=CN2C)OC1C(=O)CC.N3C=CN(C)C3.CN4C(=O)N(C)C4=O</chem>

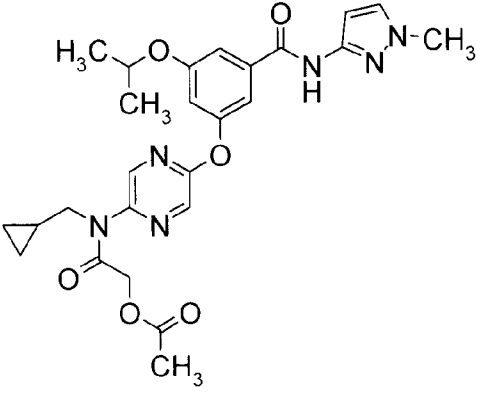
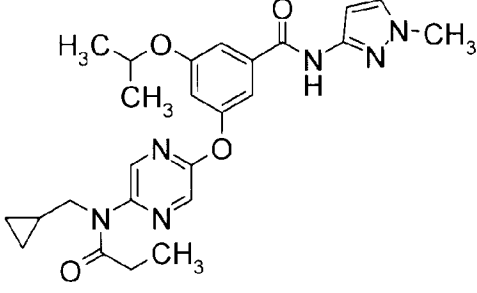
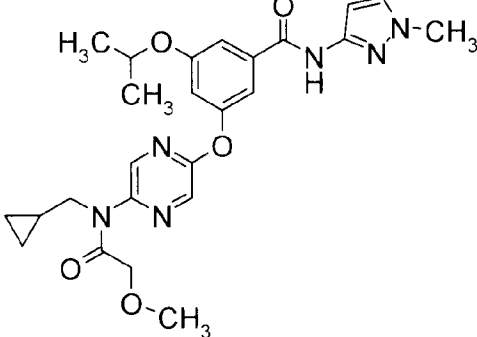
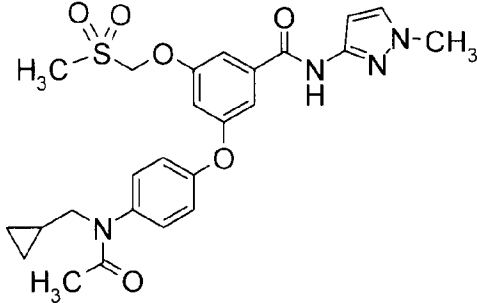
[0249]

[表69]

Ex	Structure
72	
73	
74	
75	

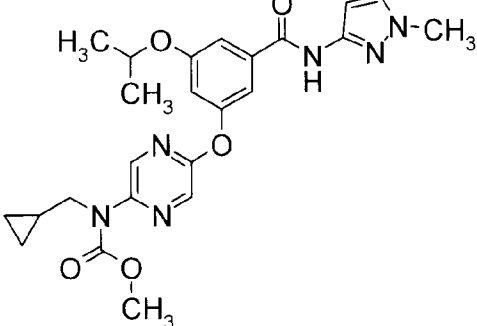
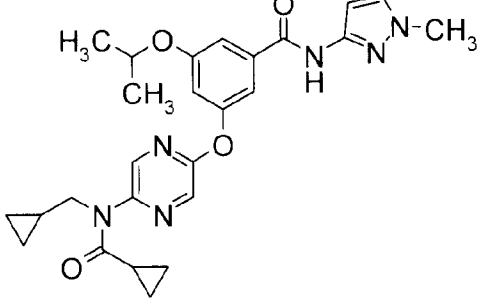
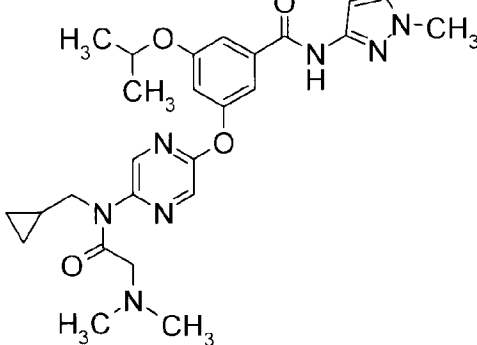
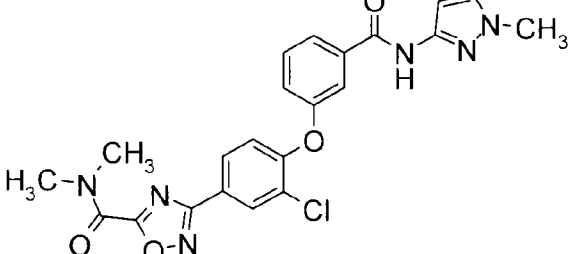
[0251]

[表70]

Ex	Structure
76	 <p>Chemical structure of compound 76: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a (cyclopropylmethyl)carbamoyl group, at the 4-position with a methoxy group, and at the 6-position with a (2-methoxypropan-2-yl)oxy group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the 1-position with a (2-methoxypropan-2-yl)oxy group, at the 3-position with a methyl group, and at the 4-position with a (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbamoyl group.</p>
77	 <p>Chemical structure of compound 77: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a (cyclopropylmethyl)carbamoyl group and at the 4-position with a methyl group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the 1-position with a (2-methoxypropan-2-yl)oxy group and at the 4-position with a (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbamoyl group.</p>
78	 <p>Chemical structure of compound 78: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a (cyclopropylmethyl)carbamoyl group and at the 4-position with a methoxy group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the 1-position with a (2-methoxypropan-2-yl)oxy group and at the 4-position with a (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbamoyl group.</p>
79	 <p>Chemical structure of compound 79: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a (cyclopropylmethyl)carbamoyl group and at the 4-position with a methyl group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom to a benzene ring. The benzene ring is substituted at the 1-position with a (methylsulfonyl)methoxy group and at the 4-position with a (1-methyl-1H-imidazol-2-yl)carbamoyl group.</p>

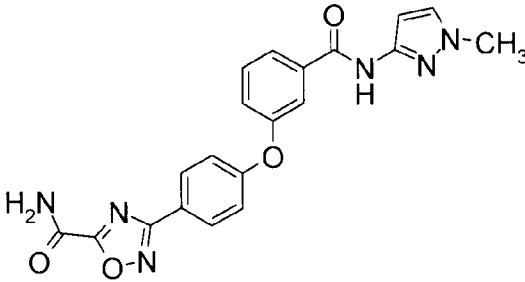
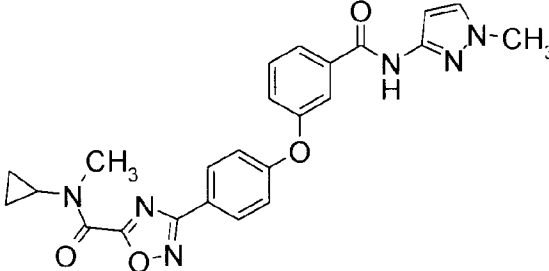
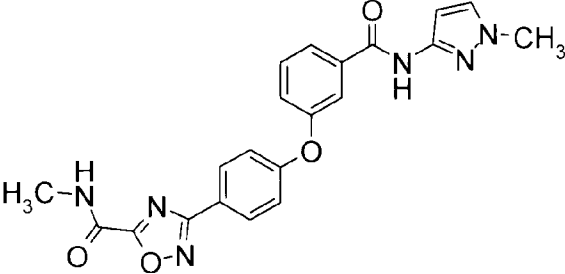
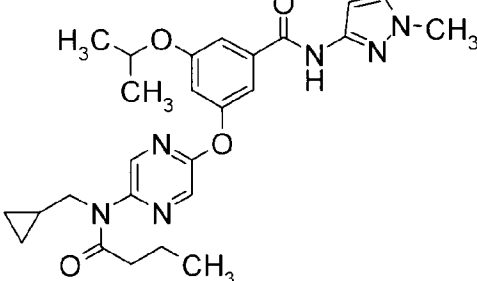
[0252]

[表71]

Ex	Structure
80	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(OC(=O)N2C=CN2C)C=C1O[C@@H]3C=CN(C(=O)N4CC5C=CC=C5N4)C3</chem>
81	 <chem>CC1(C)OC2=CC=C(OC(=O)N3C=CN3C)C=C2O[C@@H]4C=CN(C(=O)N5CC6C=CC=C6N5)C4</chem>
82	 <chem>CCN(C)CC(=O)N[C@@H]7C=CN(C(=O)N8CC9C=CC=C9N8)C7O[C@@H]10C=CC(OC(C)C)C=C10</chem>
83	 <chem>CC1(C)OC2=CC=C(OC(=O)N3C=CN3C)C=C2O[C@@H]4C=CC(Cl)=C4N(C)C5=CN=C5</chem>

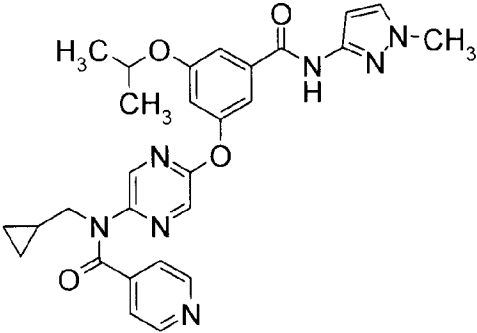
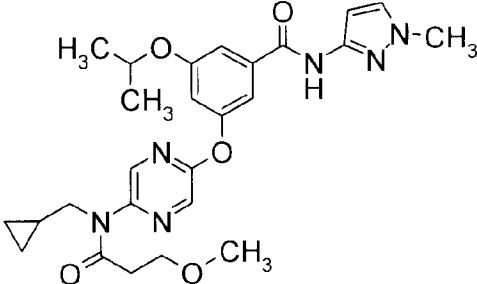
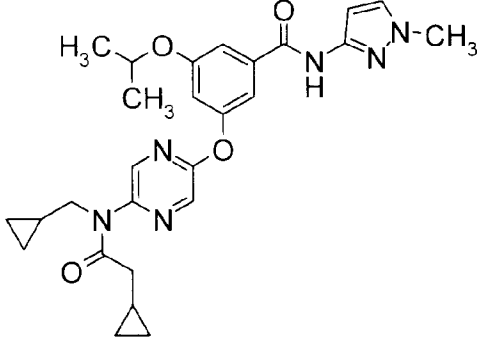
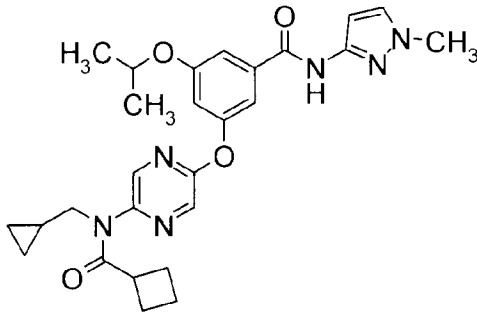
[0253]

[表72]

Ex	Structure
84	
85	
86	
87	

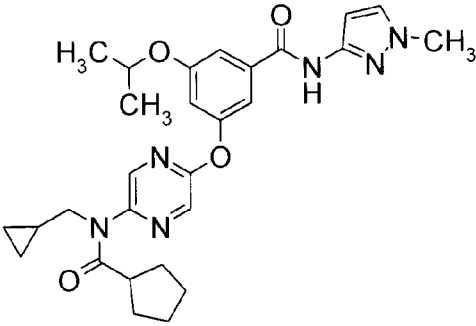
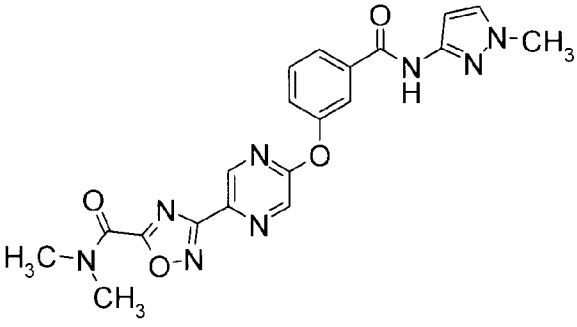
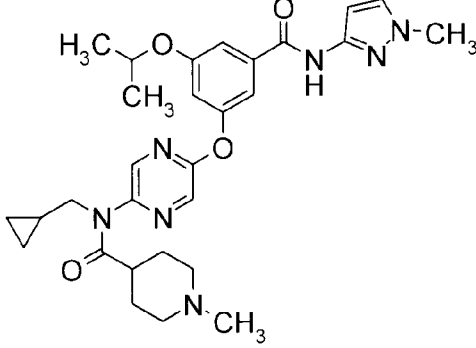
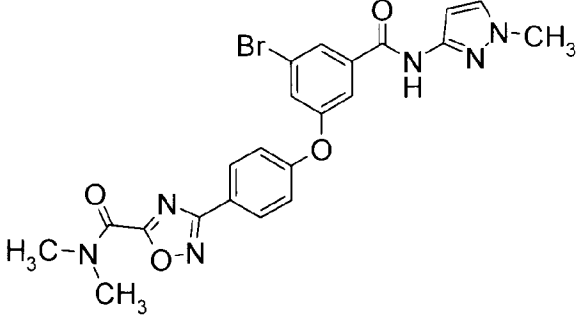
[0254]

[表73]

Ex	Structure
88	
89	
90	
91	

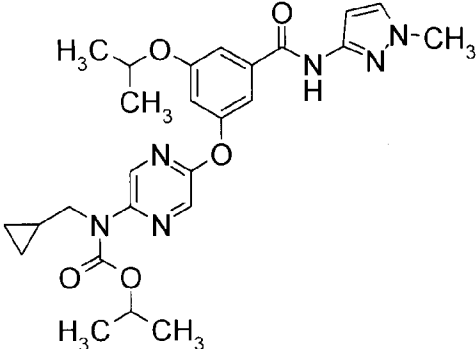
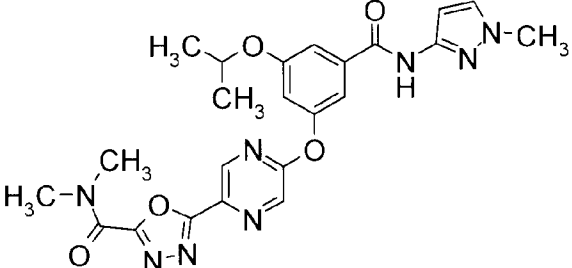
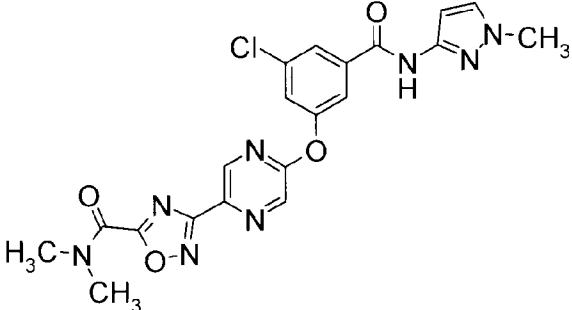
[0255]

[表74]

Ex	Structure
92	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CC=NC=C2N3CCCC3)C(=O)N4C=CN4C</chem>
93	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C2=CC=NC=C2C3=CC(=O)N(C)C3=O4OC5=CC=C(C=C5)C(=O)N6C=CN6C</chem>
94	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CC=NC=C2N3CCCC3)C(=O)N4C=CN4C</chem>
95	 <chem>CC1=CN(C)C=C1C2=CC=NC=C2C3=CC(=O)N(C)C3=O4OC5=CC=C(C=C5)C(=O)N6C=CN6C</chem>

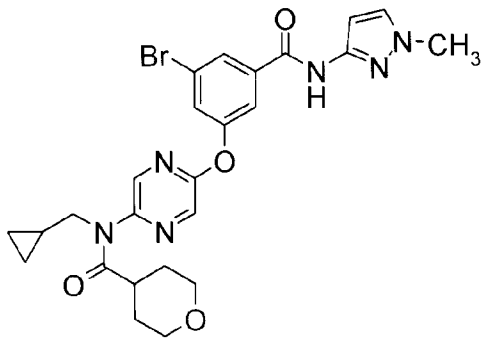
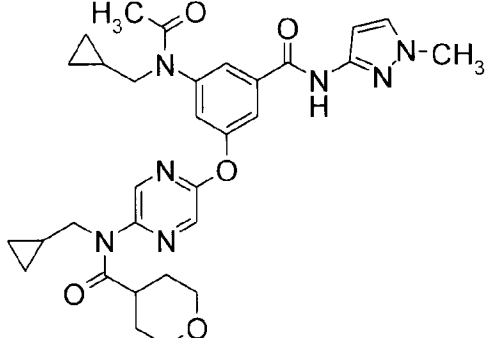
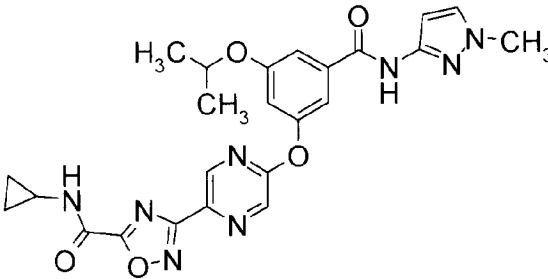
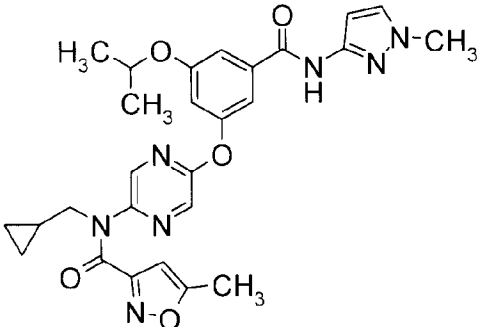
[0256]

[表75]

Ex	Structure
96	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)N)C(=O)N3C=CN(C3)C4=CC=CC=C4OC5C(C)C</chem>
97	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)N)C(=O)N3C=CN(C3)C4=CC=CC=C4OC5C(C)C6=CC=NC=C6</chem>
98	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)N)C(=O)N3C=CN(C3)C4=CC=CC=C4OC5C(C)C6=CC=NC=C6OC7C(=O)N(C)C7=O</chem>
99	 <chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)N)C(=O)N3C=CN(C3)C4=CC=C(C=C4)ClOC5C(=O)N(C)C5=O</chem>

[0257]

[表76]

Ex	Structure
100	
101	
102	
103	

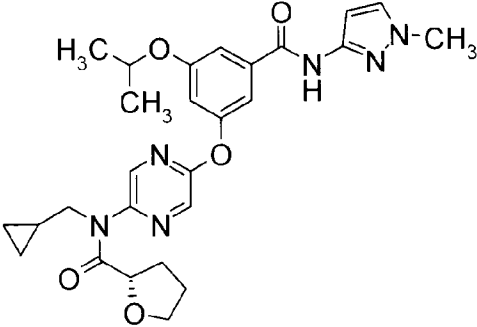
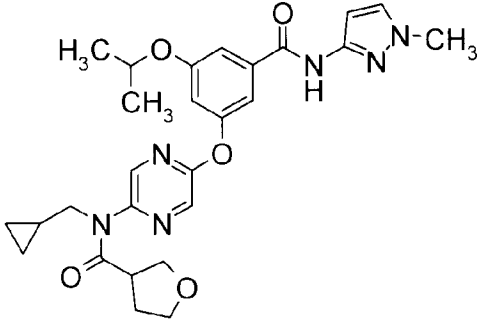
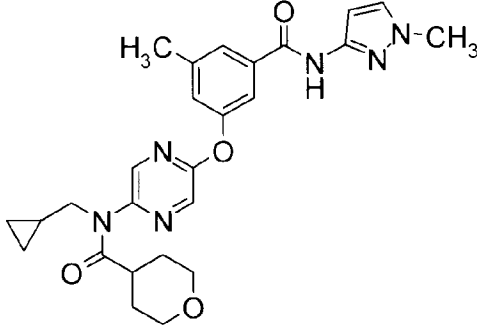
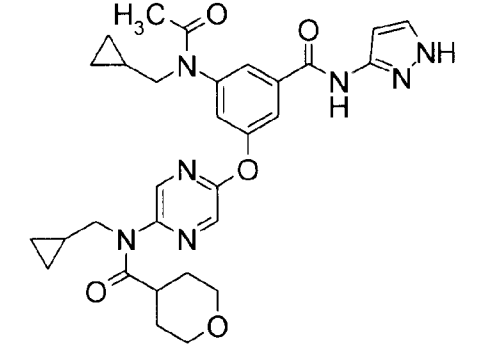
[0258]

[表78]

Ex	Structure
107	<chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)CNC3=CC=CC=C3C(=O)N4=CN(C)C=C4)O5=CN(C5)CNC6=CC=CC=C6C(=O)N7=CC=CC=C7</chem>
108	<chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)CNC3=CC=CC=C3C(=O)N4=CN(C)C=C4)O5=CN(C5)CNC6=CC=CC=C6C(=O)N7=CC=CC=C7</chem>
109	<chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)CNC3=CC=CC=C3C(=O)N4=CN(C)C=C4)O5=CN(C5)CNC6=CC=CC=C6C(=O)N7=CC=CC=C7</chem>
110	<chem>CC(C)OC1=CC=C(C=C1OC2=CN(C2)CNC3=CC=CC=C3C(=O)N4=CN(C)C=C4)O5=CN(C5)CNC6=CC=CC=C6C(=O)N7=CC=CC=C7</chem>

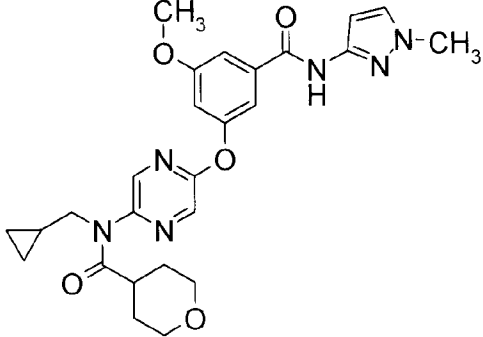
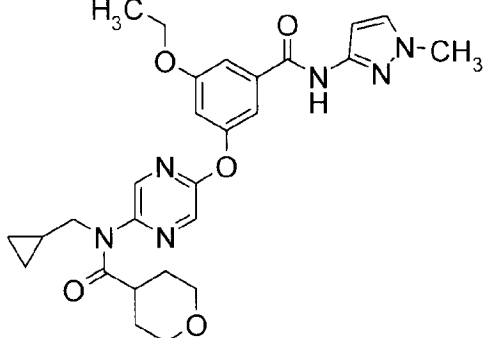
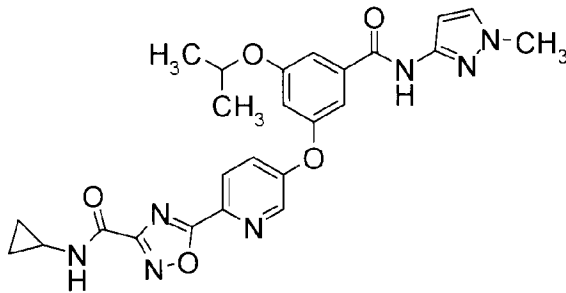
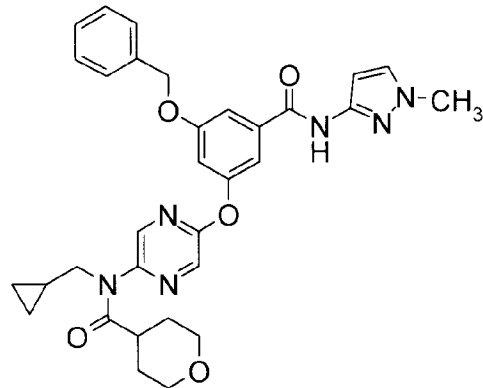
[0260]

[表79]

Ex	Structure
111	
112	
113	
114	

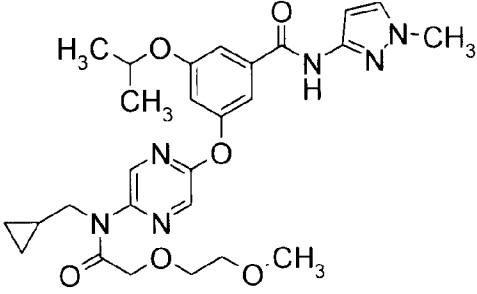
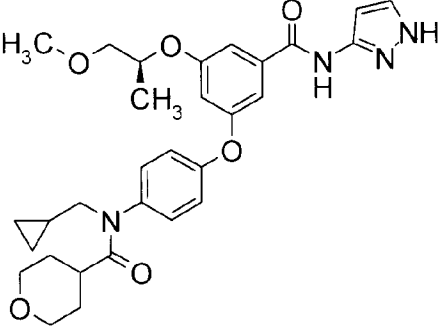
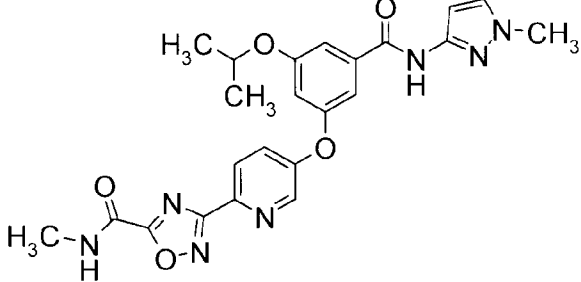
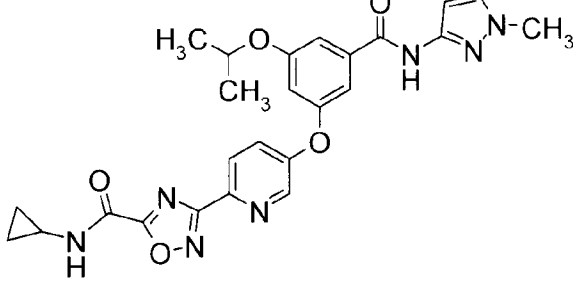
[0261]

[表80]

Ex	Structure
115	 <p>Chemical structure of compound 115: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a cyclopropylmethyl group and at the 4-position with a morpholine-4-carbonyl group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at the 6-position to a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and a methylimidazole-2-carbonylamino group (-NH-C(=O)-Imidazole-N-CH₃) at the 4-position.</p>
116	 <p>Chemical structure of compound 116: Similar to compound 115, but the benzene ring has an ethoxy group (-OCH₂CH₃) at the 3-position instead of a methoxy group.</p>
117	 <p>Chemical structure of compound 117: The central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with a cyclopropylmethyl group and at the 4-position with a morpholine-4-carbonyl group. The pyrimidine ring is linked via an oxygen atom at the 6-position to a pyridine ring. The pyridine ring has a methylisoxazol-5-yl group at the 2-position and a benzene ring at the 4-position. The benzene ring has an isopropoxy group (-OCH(CH₃)₂) at the 3-position and a methylimidazole-2-carbonylamino group (-NH-C(=O)-Imidazole-N-CH₃) at the 4-position.</p>
118	 <p>Chemical structure of compound 118: Similar to compound 115, but the benzene ring has a benzyl group (-CH₂Ph) at the 3-position instead of a methoxy group.</p>

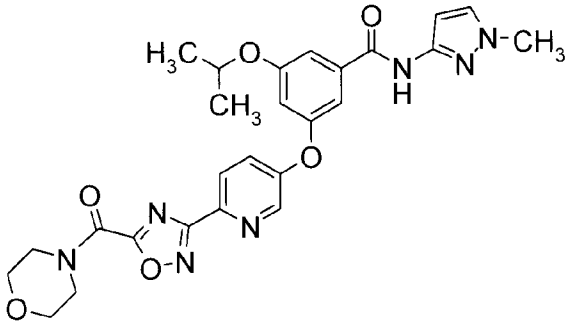
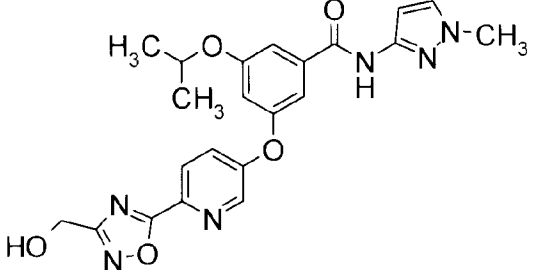
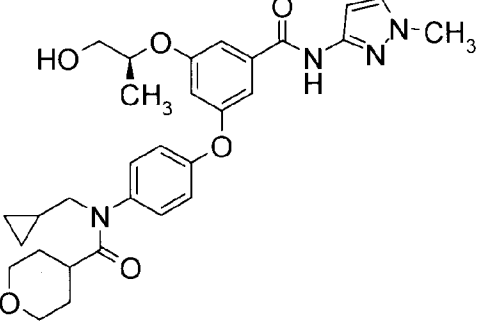
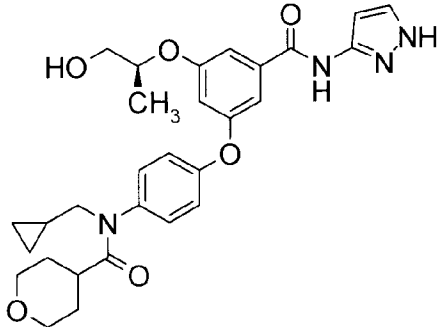
[0262]

[表81]

Ex	Structure
119	 <chem>CCOC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cncn2C</chem> <chem>CCOCOC(=O)Nc3ncnc3C4CC4</chem>
120	 <chem>CCOC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)Nc2c[nH]n2</chem> <chem>CCOC(=O)N1CCOCC1c2ccc(cc2)CN3CC3</chem>
121	 <chem>CCOC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cncn2C</chem> <chem>CCNC(=O)c3nc(O)nc3c4cccnc4</chem>
122	 <chem>CCOC(C)Oc1ccc(cc1)C(=O)Nc2cncn2C</chem> <chem>CC1CC1C(=O)Nc2nc(O)nc2c3cccnc3</chem>

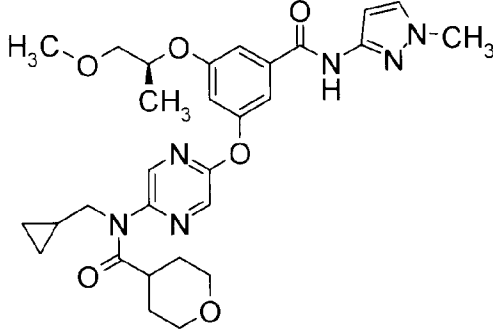
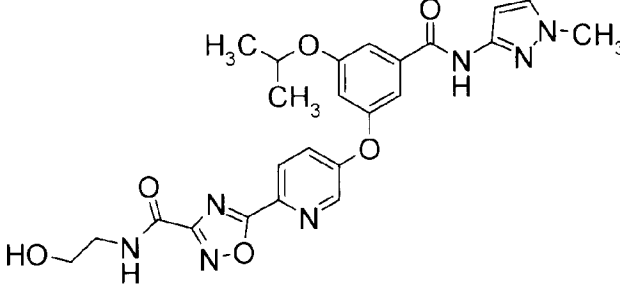
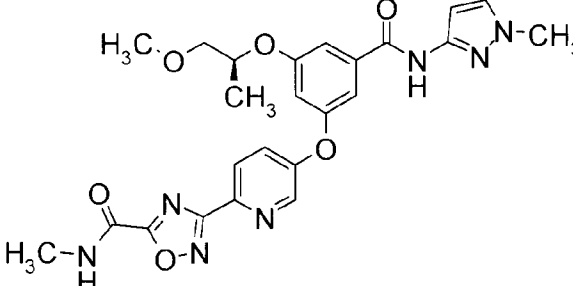
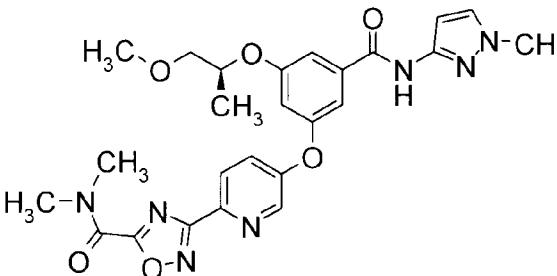
[0263]

[表82]

Ex	Structure
123	
124	
125	
126	

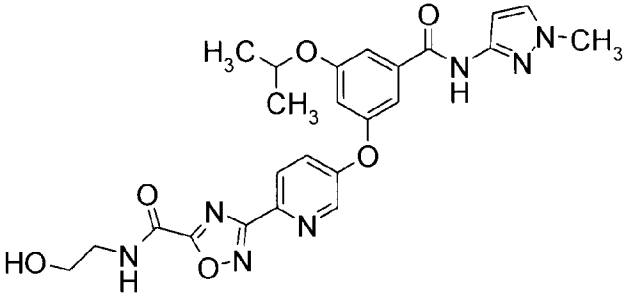
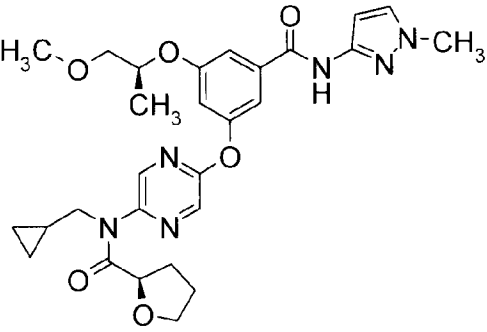
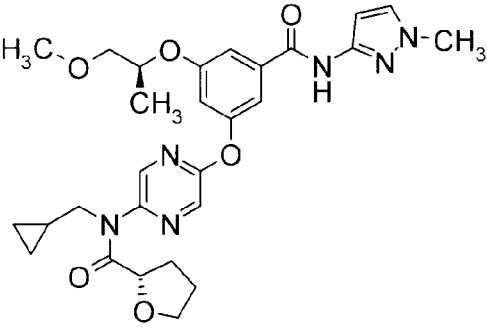
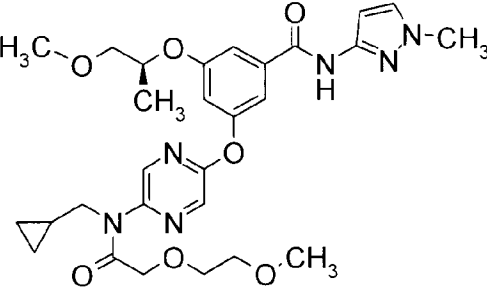
[0264]

[表83]

Ex	Structure
127	
128	
129	
130	

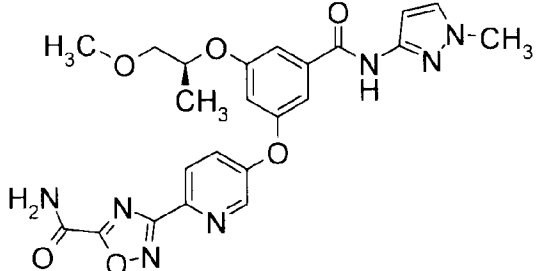
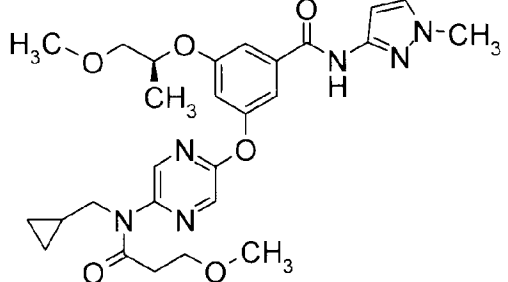
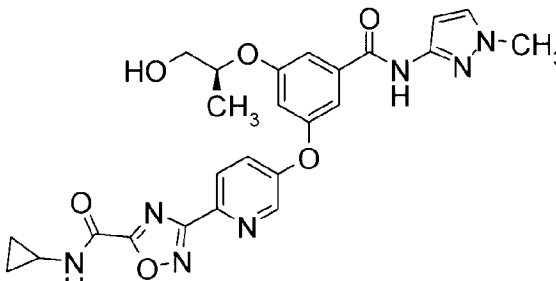
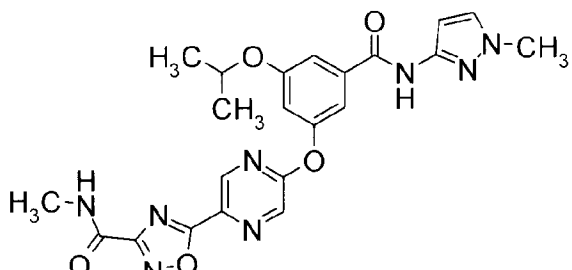
[0265]

[表84]

Ex	Structure
131	
132	
133	
134	

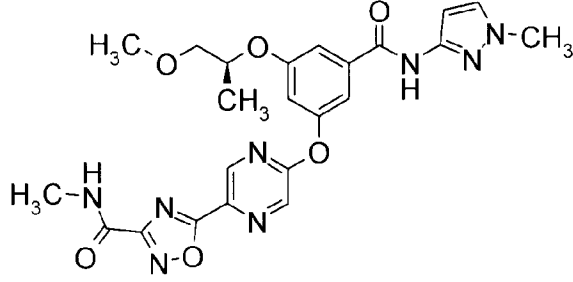
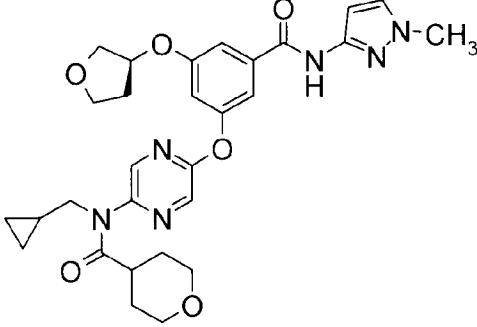
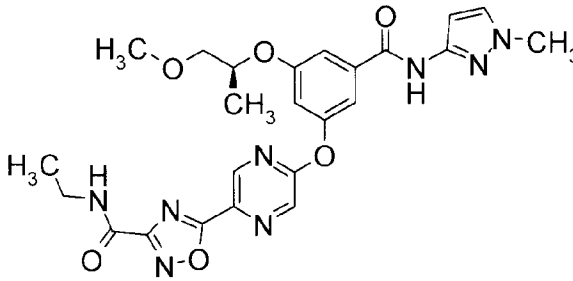
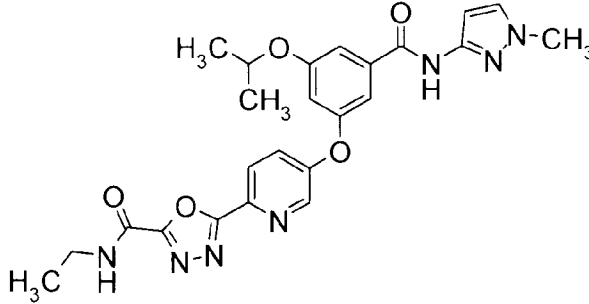
[0266]

[表85]

Ex	Structure
135	 <chem>COC(C)COC1=CC=C(C=C1OC)C(=O)N2C=CN2C3=CN=CN3C4=CC=CC=C4N5C(=O)N=NO5</chem>
136	 <chem>COC(C)COC1=CC=C(C=C1OC)C(=O)N2C=CN2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)N=NO5C6=CC=CC=C6C(=O)N7CCOC7</chem>
137	 <chem>COC(C)C(O)OC1=CC=C(C=C1OC)C(=O)N2C=CN2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)N=NO5C6=CC=CC=C6C(=O)N7CC7</chem>
138	 <chem>COC(C)C(OC)OC1=CC=C(C=C1OC)C(=O)N2C=CN2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4N5C(=O)N=NO5C6=CC=CC=C6C(=O)N7C=CN7</chem>

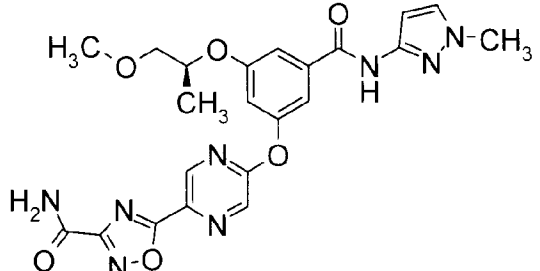
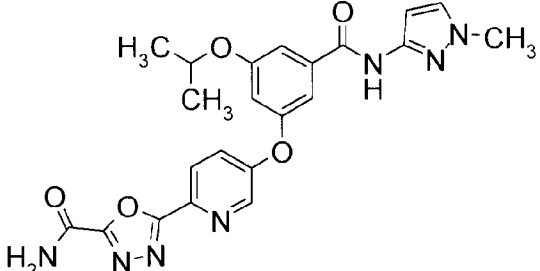
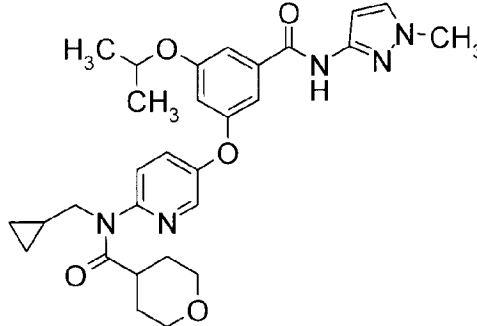
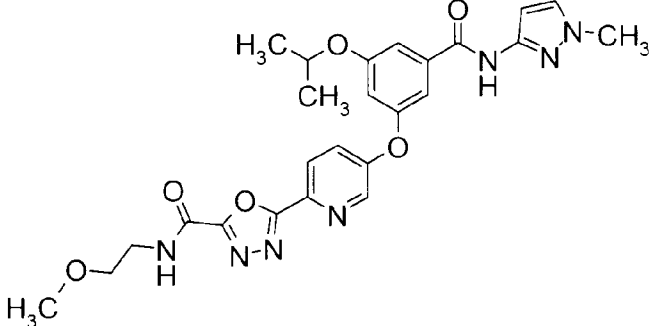
[0267]

[表87]

Ex	Structure
143	
144	
145	
146	

[0269]

[表88]

Ex	Structure
147	
148	
149	
150	

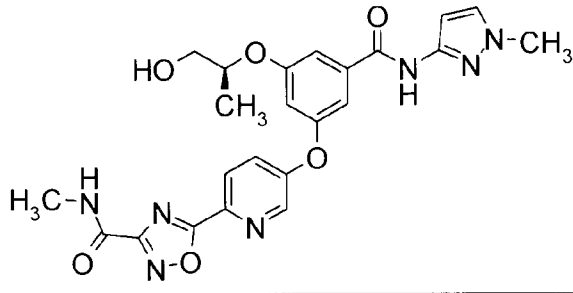
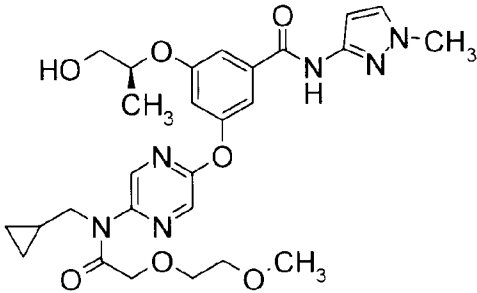
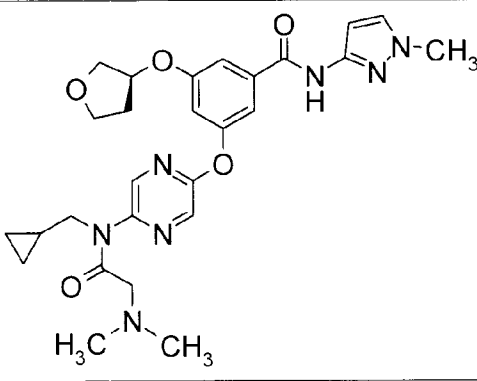
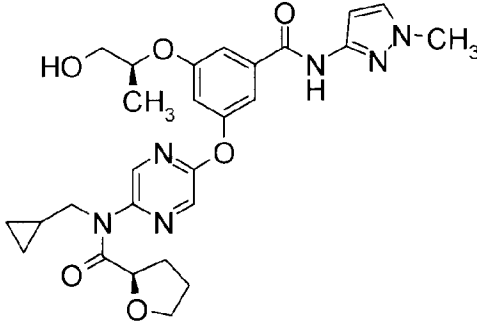
[0270]

[表89]

Ex	Structure
151	
152	
153	
154	

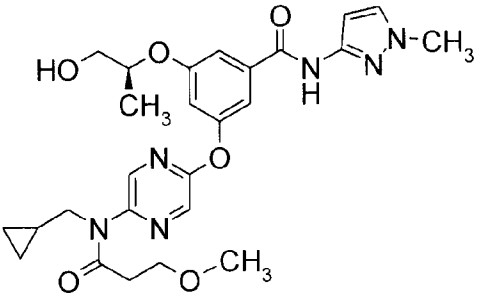
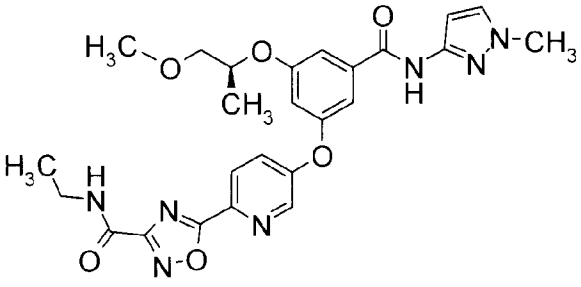
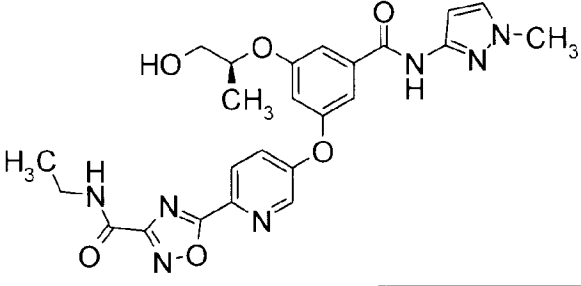
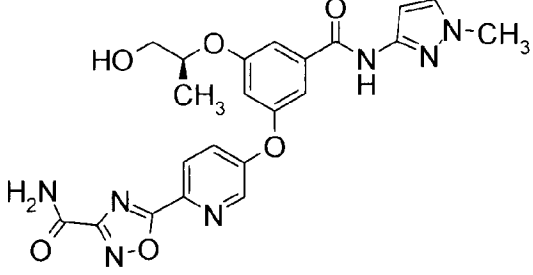
[0271]

[表90]

Ex	Structure
155	
156	
157	
158	

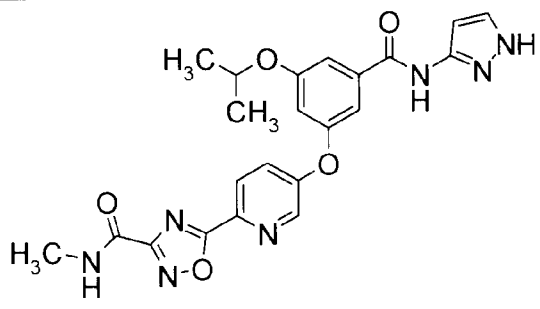
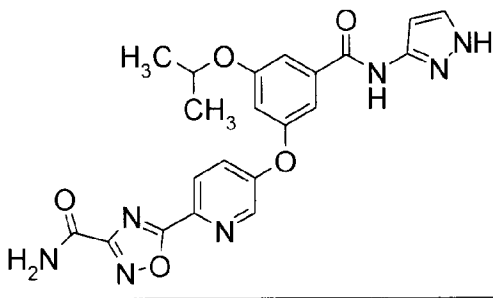
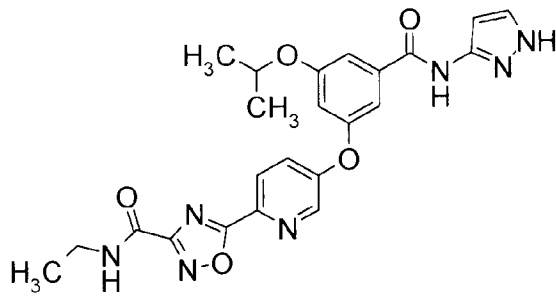
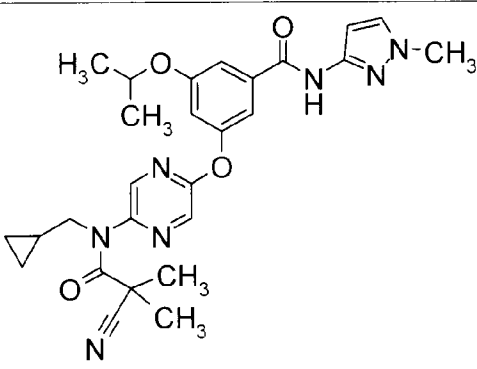
[0272]

[表91]

Ex	Structure
159	
160	
161	
162	

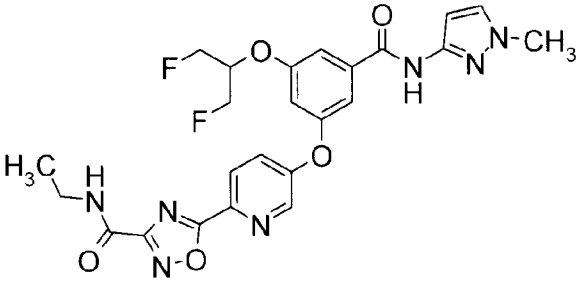
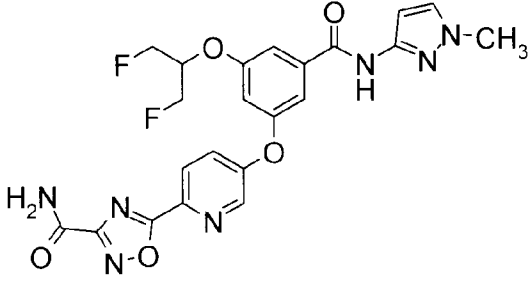
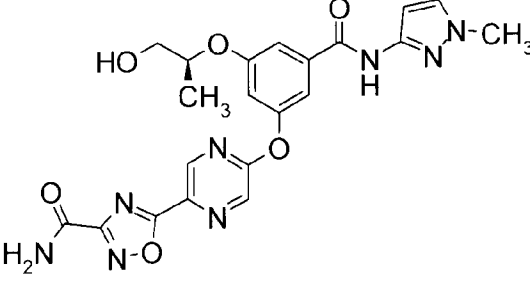
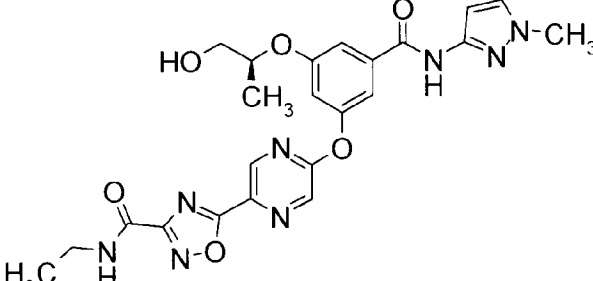
[0273]

[表92]

Ex	Structure
163	
164	
165	
166	

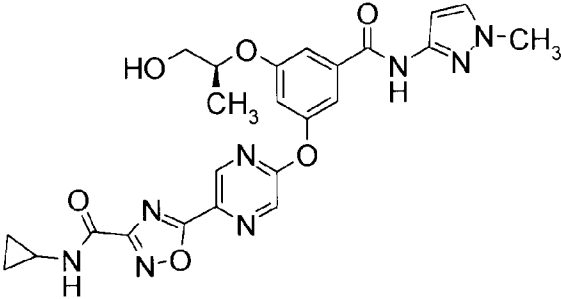
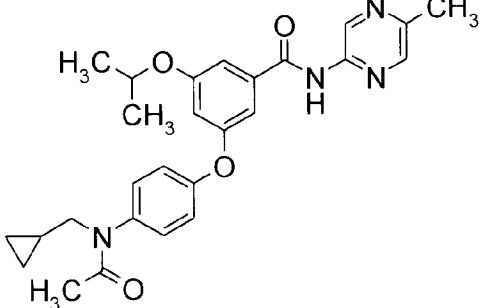
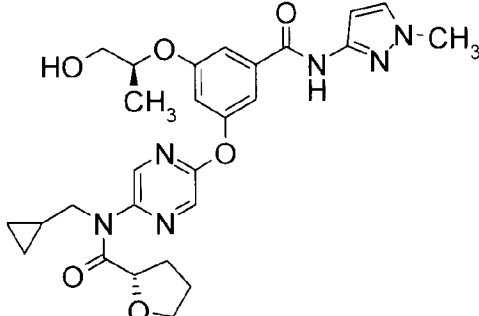
[0274]

[表94]

Ex	Structure
171	
172	
173	
174	

[0276]

[表95]

Ex	Structure
175	 <p>Chemical structure of compound 175: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1-methyl-2-imidazolylacetamide group, at the 4-position with a 1-hydroxyethyl-2-methyloxy group, and at the 6-position with a 4-(2-(cyclopropylamino)ethyl)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 3-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)-1H-imidazol-5-yl)ethoxy group.</p>
176	 <p>Chemical structure of compound 176: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1-methyl-2-imidazolylacetamide group, at the 4-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group, and at the 6-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 3-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group.</p>
177	 <p>Chemical structure of compound 177: A central pyridine ring is substituted at the 2-position with a 1-methyl-2-imidazolylacetamide group, at the 4-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group, and at the 6-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 3-position with a 1-(2-(1-cyclopropyl-2-oxoethyl)ethyl)phenoxy group.</p>

[0277]

[表96]

PEx	PSyn	Data
1	1	ESI+:379
2	2	ESI+:412
3	3	ESI+:494
4	4	FAB-:238
5	5	ESI+:319
6	6	NMR2:1.53(9H,s),3.90(3H,s),5.10(2H,s),6.58(1H,brs),7.20-7.56(8H,m)
7	7	ESI+:412
8	8	EI:322
9	9	FAB+:423
10	10	EI:322
11	11	ESI+:365
12	12	ESI+:238
13	13	ESI+:493
14	14	ESI+:397
15	15	ESI+:411
16	16	ESI+:511
17	17	ESI+:493
18	18	NMR1:1.31(3H,t,J=7.1Hz),4.32(2H,q,J=7.1Hz),7.35(2H,bs),8.99(1H,s),9.42(1H,s)
19	19	ESI+:255.257
20	20	ESI+:422
21	21	ESI+:408
22	22	ESI+:522
23	23	ESI+:432
24	24	ESI+:635
25	25	ESI+:439
26	26	ESI+:398
27	27	ESI+:512
28	28	ESI+:412
29	29	ESI+:383
30	30	ESI+:479
31	31	ESI+:256
32	32	ESI+:156
33	33	EI:223
34	34	ESI+:223
35	35	NMR2:0.47(2H,m),0.58(2H,m),1.13(1H,m),1.32(6H,d),2.97(2H,d),3.87(3H,s),4.56(1H,m),6.58-6.67(3H,m),6.88-6.93(2H,m),7.12(1H,m),7.21(1H,m)
36	36	ESI+:398
37	37	ESI+:384

[0278]

[表97]

PEX	PSyn	Data
38	38	NMR2:3.82(3H,s),6.83(1H,dd,J=2.4,2.4Hz),7.07(1H,dd,J=2.4,2.4Hz),7.20(2H,d,J=9.2Hz),7.27(1H,dd,J=2.4,2.4Hz),8.27(2H,d),10.36(1H,br)
39	39	ESI+:478
40	40	ESI+:448
41	41	APCI/ESI+:390
42	42	NMR2:1.32(6H,d,J=6.0Hz),1.52(9H,s),3.87(3H,s),4.56(1H,m),6.47(1H,brs),6.68(1H,m),6.97(2H,m),7.16(1H,m),7.26(1H,m),7.35(2H,m)
43	43	NMR2:0.11-0.17(2H,m),0.41-0.48(2H,m),0.85-0.89(1H,m),1.33(6H,d,J=6.0Hz),1.44(9H,s),3.48(2H,d,J=7.0Hz),3.87(3H,s),4.55(1H,m),6.72-6.74(1H,m),6.96-6.99(2H,m),7.18-7.22(1H,m),7.25-7.27(1H,m),7.29-7.31(2H,m)
44	44	ESI+:478
45	45	ESI+:446
46	46	ESI+:454
47	47	ESI+:440
48	48	ESI+:554
49	49	ESI+:424
50	50	ESI+:579
51	51	ESI+:464
52	52	ESI+:366,368
53	53	ESI+:333
54	54	ESI+:304(-Boc)
55	55	ESI+:400
56	56	NMR2:0.06-0.12(2H,m),0.47(2H,m),0.88-0.96(1H,m),1.10(6H,d,J=6.6Hz),1.37(6H,d,J=6.0Hz),2.44(1H,m),3.67(2H,d,J=7.0Hz),3.91(3H,s),4.58-4.67(1H,m),6.92-6.94(1H,m),7.42-7.44(1H,m),7.46-7.48(1H,m),8.08(1H,d,J=1.3Hz),8.33(1H,d,J=1.3Hz)
57	57	NMR2:0.05-0.12(2H,m),0.40-0.48(2H,m),0.95-0.99(1H,m),1.11(6H,d,J=6.6Hz),1.39(6H,d,J=6.0Hz),1.65(9H,s),2.44-2.47(1H,m),3.69(2H,d,J=7.1Hz),4.59-4.69(1H,m),6.90-6.96(1H,m),7.11(1H,d,J=2.9Hz),7.23-7.26(1H,m),7.27-7.31(1H,m),8.03(1H,d,J=2.9Hz),8.09(1H,br),8.38(1H,br),8.62(1H,br)
58	58	FAB+:380
59	59	ESI+:356
60	60	ESI+:448
61	61	ESI+:479
62	62	ESI+:353,355
63	63	ESI+:364,366

[0279]

[表98]

PEx	PSyn	Data
64	64	ESI+:414
65	65	ESI+:437
66	66	ESI+:416
67	67	ESI+:330
68	68	NMR2:0.23(2H,m),0.55(2H,m),1.04(1H,m),2.96(2H,d),3.89(3H,s),5.06(2H,s),6.40(1H,m),6.92(1H,m),7.00(1H,m),7.30-7.50(5H,m)
69	69	CI+:354
70	70	EI:263
71	71	ESI+:509
72	72	ESI+:498
73	73	ESI+:470
74	74	ESI+:453
75	75	ESI+:651
76	76	ESI+:303(-Boc)
77	77	NMR2:0.21-0.24(2H,m),0.40-0.45(2H,m),1.13-1.19(1H,m),1.34(6H,d,J=6.0Hz),1.52(9H,s),3.81(2H,d,J=7.0Hz),4.55-4.62(1H,m),6.75-6.77(1H,m),7.26-7.27(1H,m),7.31-7.36(2H,m),7.60-7.62(1H,m),8.17-8.18(1H,m)
78	78	ESI-:366
79	79	ESI-:467
80	52	ESI+:333(-tBu)
81	49	NMR2:0.25-0.34(2H,m),0.54-0.62(2H,m),1.06-1.15(1H,m),3.17(2H,brd,J=6.8Hz),3.87(3H,s),4.69(1H,br),6.13(1H,br),6.72-6.74(1H,m),7.06-7.08(1H,m),7.20-7.24(1H,m),7.55(1H,d,J=1.3Hz),7.91(1H,d,J=1.3Hz)
82	35	ESI+:502
83	36	NMR2:1.32(6H,d,J=6.1Hz),2.19(3H,s),3.87(3H,s),4.57(1H,m),6.69-6.71(1H,m),6.97-7.01(2H,m),7.16-7.18(1H,m),7.25-7.27(1H,m),7.46-7.50(2H,m)
84	36	ESI+:544
85	37	ESI+:530
86	37	ESI-:374
87	37	ESI-:440
88	39	ESI+:362
89	40	ESI+:332
90	35	ESI+:386
91	40	ESI+:336,338
92	36	ESI+:428
93	37	ESI+:414
94	37	ESI+:450
95	35	ESI+:390

[0280]

[表99]

PEX	PSyn	Data
96	36	ESI+:432,434
97	37	ESI+:418
98	50	ESI+:615
99	43	NMR2:0.23-0.27(2H,m),0.42-0.49(2H,m),1.10-1.19(1H,m),1.37(6H,d,J=6.0Hz),1.52(9H,s),3.78(2H,d,J=7.0Hz),3.91(3H,s),4.61(1H,m),6.88-6.90(1H,m),7.36-7.38(1H,m),7.42-7.44(1H,m),8.17(1H,d,J=1.3Hz),8.47(1H,d,J=1.3Hz)
100	49	NMR2:0.26-0.30(2H,m),0.56-0.61(2H,m),1.08-1.16(1H,m),1.35(6H,d,J=6.0Hz),3.10-3.20(2H,m),3.89(3H,s),4.59(1H,m),4.65(1H,br),6.77-6.79(1H,m),7.19-7.21(1H,m),7.31-7.33(1H,m),7.57(1H,d,J=1.3Hz),7.95(1H,d,J=1.3Hz)
101	50	ESI+:583,585
102	37	ESI:-384
103	37	NMR2:0.98-0.13(2H,m),0.43-0.50(2H,m),0.94-1.00(1H,m),1.13(6H,d,J=6.6Hz),1.41(6H,d,J=6.0Hz),1.86-1.92(1H,m),2.45(1H,br),3.71(2H,d,J=7.0Hz),4.62-4.69(1H,m),7.00-7.02(1H,m),7.51-7.53(1H,m),7.53-7.55(1H,m),8.12(1H,br),8.39(1H,br)
104	9	FAB+:324
105	4	ESI+:351
106	5	ESI+:430
107	40	ESI+:350
108	2	ESI+:463
109	56	ESI+:442
110	37	ESI+:428
111	3	ESI+:545
112	5	ESI+:423
113	2	ESI+:352
114	3	ESI+:434
115	37	ESI+:434
116	37	ESI+:344
117	5	ESI+:218
118	9	ESI+:353
119	2	ESI+:386
120	3	ESI+:468
121	5	ESI+:296
122	53	ESI+:381
123	54	ESI+:452
124	63	ESI+:506
125	9	ESI+:397
126	9	ESI+:321
127	2	ESI+:354
128	3	ESI+:436

[0281]

[表100]

PEX	PSyn	Data
129	2	ESI+:430
130	3	ESI+:512
131	54	ESI+:424,426
132	43	ESI+:478,480
133	5	ESI+:252
134	5	ESI+:443,445
135	9	ESI+:355
136	2	ESI+:388
137	9	ESI+:378
138	3	ESI+:470
139	9	ESI+:442
140	53	ESI+:386
141	54	ESI-:455
142	63	ESI+:511
143	37	ESI+:397
144	5	ESI+:476
145	2	ESI+:411
146	3	ESI-:493
147	63	ESI+:300
148	63	ESI+:392
149	5	ESI+:379
150	63	ESI+:316
151	5	ESI+:471
152	5	ESI+:395
153	5	ESI+:409
154	49	ESI+:411
155	37	ESI+:484
156	9	ESI+:408
157	2	ESI+:444
158	3	NMR2:1.32(3H,d),1.97-2.07(2H,m),2.35-2.41(3H,t),2.85(3H,s),3.41(3H,s),3.47-3.61(2H,m),3.81(3H,s),4.08-4.16(2H,m),4.55-4.67(1H,m),6.78(1H,m),6.83(1H,m),7.13(1H,m),7.25-7.32(1H,m),7.42(1H,dd),8.18(1H,d),8.38(1H,brs),8.62(1H,d)
159	73	ESI+:500
160	9	ESI+:494
161	9	ESI+:650
162	9	ESI-:345
163	39	ESI+:530
164	9	NMR2:1.35(3H,d),1.48(3H,t),3.42(3H,s),3.50-3.65(2H,m),3.82(3H,s),4.51-4.70(3H,m),6.80(1H,d),6.98(1H,m),7.28(2H,m),7.49(1H,m),8.38(1H,brs),8.63(1H,s),9.05(1H,d)
165	9	ESI+:411

[0282]

[表101]

PEX	PSyn	Data
166	39	ESI+:386
167	39	ESI+:394(-Boc)
168	52	NMR2:1.35(6H,d,J=6.1Hz),1.64(9H,s),3.89(3H,s),4.55-4.63(1H,m),6.77-6.78(1H,m),7.24-7.25(1H,m),7.31-7.35(1H,m),7.39-7.41(1H,m),8.03-8.06(1H,m),8.49-8.50(1H,m)
169	9	NMR2:1.61(9H,s),3.89(3H,s),6.72-6.73(1H,m),7.26-7.42(3H,m),8.06-8.08(1H,m),8.28-8.29(1H,m)
170	37	ESI+:516
171	5	ESI+:595
172	49	ESI+:366
173	37	ESI+:352
174	5	ESI+:431
175	9	ESI+:454
176	49	ESI+:394
177	37	ESI+:380
178	5	ESI+:459
179	49	ESI+:386
180	37	ESI+:372
181	5	ESI+:451
182	39	ESI+:380(-Boc)
183	49	ESI+:380
184	37	ESI+:366
185	5	ESI+:445
186	49	NMR2:0.25-0.29(2H,m),0.54-0.59(2H,m),1.10-1.13(1H,m),1.33(6H,d,J=6.0Hz),3.11-3.14(2H,m),3.80(3H,s),4.54-4.64(2H,m),6.39-6.42(1H,m),6.62-6.63(1H,m),6.78-6.79(1H,m),6.88-6.89(1H,m),7.06-7.07(1H,m),7.17-7.20(1H,m),7.27-7.28(1H,m),7.93-7.94(1H,m),8.35(1H,brs)
187	9	NMR2:1.33(3H,d,J=6.2Hz),1.48(3H,t,J=7.2Hz),3.74-3.80(5H,m),4.52-4.61(3H,m),6.79-6.80(1H,m),6.96-6.97(1H,m),7.29-7.30(2H,m),7.39-7.40(1H,m),8.48(1H,bs),8.64(1H,d,J=1.3Hz),9.05(1H,d,J=1.3Hz)
188	9	ESI+:529
189	9	NMR2:1.33(3H,d,J=6.3Hz),1.47(3H,t,J=7.2Hz),3.40(3H,s),3.44-3.67(2H,m),3.82(3H,s),4.46-4.71(3H,m),6.79(1H,m),6.86(1H,m),7.16(1H,m),7.22-7.37(2H,m),7.42(1H,dd,J=5.7,8.7Hz),8.32(1H,d,J=8.7Hz),8.50-8.65(2H,m)
190	49	ESI+:388
191	57	ESI+:674
192	50	ESI+:649
193	5	NMR2:0.22-0.27(2H,m),0.40-0.46(2H,m),1.14-1.20(1H,m),1.34(6H,d,J=6.1Hz),1.52(9H,s),3.80-3.83(5H,m),4.53-4.61(1H,m),6.67-6.69(1H,m),6.78-6.79(1H,m),7.02-7.03(1H,m),7.14-7.15(1H,m),7.26-7.35(2H,m),7.60-7.63(1H,m),8.17-8.18(1H,m),8.39(1H,brs)

[0283]

[表102]

Ex	Syn	Data
1	1	NMR2:1.26(3H,d,J=6.4Hz),3.30(3H,s),3.45-3.56(2H,m),3.77(3H,s),4.75-4.83(1H,m),6.57(1H,d,J=2.4Hz),7.04(1H,t,J=2.4Hz),7.34-7.40(1H,m),7.50-7.54(1H,m),7.60(1H,d,J=2.4Hz),7.69(1H,dd,J=3.2,8.8Hz),8.18(1H,brs),8.31(1H,d,J=8.8Hz),8.44(1H,brs),8.69(1H,d,J=3.2Hz) ESI+:494
2	2	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),2.82(3H,d,J=4.7Hz),3.77(3H,s),4.73-4.80(1H,m),6.57(1H,d,J=2.2Hz),6.99-7.01(1H,m),7.35-7.37(1H,m),7.48-7.50(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),7.68(1H,d,J=2.8,8.7Hz),8.30(1H,d,J=8.6Hz),8.69(1H,d,J=2.9Hz),9.02-9.07(1H,m),10.88(1H,s) ESI+:478
3	3	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),2.83(3H,br),3.77(3H,s),4.77(1H,m),6.57(1H,d,J=2.3Hz),6.98(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.34(1H,br),7.47(1H,br),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.67(1H,dd,J=8.2,8.8Hz),8.27(1H,d,J=8.8Hz),8.66(1H,d,J=2.8Hz),9.31(1H,br),10.89(1H,s) ESI+:478
4	4	ESI+:534
5	5	ESI+:445
6	6	ESI+:426
7	7	NMR2:1.31(3H,d,J=6.4Hz),2.33(1H,t,J=4.8Hz),3.08(3H,d,J=4.8Hz),3.70-3.83(5H,m),4.52-4.62(1H,m),6.75-6.85(2H,m),7.00-7.11(1H,m),7.26-7.32(2H,m),7.37-7.51(2H,m),8.15(1H,d,J=8.8Hz),8.57(1H,d,J=2.8Hz),8.80(1H,brs)
8	8	ESI+:467
9	9	NMR1:1.32(3H,d,J=6.0Hz),3.77(3H,s),4.70-4.85(1H,m),6.57(1H,m),7.00(1H,m),7.35(1H,m),7.47(1H,m),7.62(1H,m),7.68(1H,m),8.17(1H,brs),8.30(1H,d,J=8.8Hz),8.43(1H,brs),8.67(1H,m)
10	10	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.07(6H,s),3.77(3H,s),4.72-4.81(1H,m),6.57(1H,d,J=2.2Hz),6.98-7.01(1H,m),7.33-7.36(1H,m),7.46-7.50(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),7.67(1H,dd,J=2.8,8.7Hz),8.31(1H,d,J=8.8Hz),8.67(1H,d,J=2.8Hz),10.88(1H,s) ESI+:492
11	11	ESI+:467
12	12	ESI+:460
13	13	ESI+:478
14	14	ESI+:461
15	15	ESI+:464
16	16	ESI+:521

[0284]

[表103]

Ex	Syn	Data
17	17	NMR1:1.56-1.86(2H,m),2.17-2.33(4H,m),2.83(3H,d,J=4.7Hz),3.69-3.79(5H,m),4.98(1H,t,J=5.6Hz),6.56(1H,d,J=2.2Hz),6.88-6.91(1H,m),7.31-7.35(1H,m),7.40-7.44(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),7.65-7.71(1H,m),8.29-8.33(1H,m),8.68(1H,d,J=2.8Hz),9.01-9.08(1H,m),10.85(1H,s) ESI+:520
18	18	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),2.84(3H,d,J=4.7Hz),3.78(3H,s),4.71-4.80(1H,m),6.58(1H,d,J=2.2Hz),7.08-7.10(1H,m),7.45-7.47(1H,m),7.50-7.53(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),8.80(1H,d,J=1.3Hz),9.01(1H,d,J=1.4Hz),9.30-9.36(1H,m),10.86(1H,s) ESI+:479
19	19	ESI+:508
20	20	ESI+:466
21	21	ESI+:480
22	22	ESI-:518
23	23	ESI-:535
24	24	NMR2:0.08-0.13(2H,m),0.42-0.48(2H,m),0.90-0.99(1H,m),1.33(3H,d,J=6.2Hz),1.60-1.64(1H,m),1.88-2.01(2H,m),2.02-2.07(1H,m),2.41(1H,m),3.20-3.31(2H,m),3.68(2H,d,J=7.1Hz),3.73-3.82(2H,m),3.82(3H,s),3.92-3.96(2H,m),4.52-4.57(1H,m),6.79-6.81(1H,d,J=2.2Hz),6.96-6.99(1H,m),7.29-7.32(2H,m),7.36-7.38(1H,m),8.01(1H,br),8.37(1H,br),8.49(1H,br) ESI+:551
25	25	ESI+:479
26	26	ESI+:522
27	27	APCI/ESI+:518
28	28	ESI+:465
29	29	NMR2:0.11-0.17(2H,m),0.42-0.49(2H,m),0.95-1.03(1H,m),1.35(3H,d,J=6.3Hz),2.20(6H,s),3.05(2H,s),3.41(3H,s),3.51(1H,dd,J=4.1,10.4Hz),3.60(1H,dd,J=6.0,10.4Hz),3.73(2H,d,J=7.1Hz),3.82(3H,s),4.62(1H,ddq,J=4.1,6.0,6.3Hz),6.80(1H,d,J=2.3Hz),6.94-6.97(1H,m),7.26-7.28(1H,m),7.29(1H,d,J=2.3Hz),7.34-7.36(1H,m),8.14(1H,br),8.30(1H,d,J=1.3Hz),8.49(1H,br) ESI+:538
30	30	APCI/ESI+:526
31	31	ESI+:482
32	32	ESI+:495
33	33	ESI+:490
34	34	ESI+:504
35	35	ESI+:556
36	36	ESI+:492
37	37	ESI+:563
38	38	ESI+:493

[0285]

[表104]

Ex	Syn	Data
39	39	ESI+:521
40	40	ESI+:524
41	20	ESI+:612
42	20	ESI+:609
43	24	ESI+:508
44	24	ESI+:505
45	20	ESI+:458
46	26	ESI+:519
47	20	ESI+:524
48	21	ESI+:502
49	21	ESI-:496
50	21	ESI-:492
51	21	ESI+:494
52	21	ESI+:482
53	21	ESI+:524
54	20	ESI+:463
55	20	ESI+:566
56	20	ESI+:481
57	29	ESI+:509
58	20	ESI+:493
59	20	ESI+:529
60	25	ESI+:515
61	28	ESI+:501
62	25	ESI+:483,485
63	20	ESI+:465
64	20	ESI+:493
65	25	ESI+:479
66	22	ESI+:507
67	2	NMR2:1.38(6H,d,J=6.0Hz),3.20(3H,s),3.31(3H,s),3.81(3H,s),4.58-4.66(1H,m),6.80(1H,brd,J=21Hz),6.90(1H,t,2.4Hz),7.24-7.26(1H,m),7.29(1H,brd,J=2.4Hz),7.31-7.33(1H,m),8.41(1H,brs),8.61(1H,d,J=1.2Hz),8.91(1H,d,J=1.2Hz) ESI+:493
68	1	ESI+:465
69	2	ESI+:433
70	1	ESI+:516
71	2	ESI+:544
72	22	ESI+:533
73	22	ESI+:528
74	22	ESI+:535
75	22	ESI+:528
76	22	ESI+:523
77	22	ESI+:479

[0286]

[表105]

Ex	Syn	Data
78	22	ESI+:495
79	20	ESI+:513
80	22	ESI+:481
81	22	ESI+:491
82	29	ESI+:508
83	2	ESI+:467
84	1	ESI+:405
85	5	ESI+:459
86	5	ESI+:419
87	22	ESI+:493
88	22	ESI+:528
89	23	ESI+:509
90	23	ESI+:505
91	22	ESI+:505
92	22	ESI+:519
93	2	ESI+:435
94	23	ESI+:548
95	2	ESI+:511
96	22	ESI+:509
97	22	ESI+:528
98	2	NMR1:1.31(6H,d,J=6.4Hz),3.09(3H,s),3.36(3H,s),3.78(3H.s),4.72-4.78(1H,m),6.58(1H,d,J=2.4Hz),7.09(1H,t,2Hz),7.44-7.47(1H,m),7.50-7.53(1H,m),7.60(1H,d,J=2.4Hz),8.81(1H,d,J=1.2Hz),9.01(1H,d,J=1.2Hz),10.86(1H,brs) ESI-:493
99	2	ESI+:469
100	23	ESI+:555,557
101	23	ESI+:588
102	4	NMR1:0.66-0.81(4H,m),1.31(6H,d,J=5.6Hz),2.89-2.96(1H,m),3.77(3H,s),4.70-4.79(1H,m),6.57(1H,d,J=2.4Hz),7.08(1H,brt,J=2Hz),7.45(1H,brt,J=2Hz),7.51(1H,brt,J=2Hz),7.60(1H,d,J=2.4Hz),8.78(1H,d,J=1.2Hz),8.87(1H,d,J=1.2Hz),9.61(1H,brs),10.85(1H,brs) ESI+:505
103	22	ESI+:532
104	22	ESI+:532
105	22	ESI+:532
106	23	ESI+:529
107	23	ESI+:534
108	23	ESI+:534

[0287]

[表106]

Ex	Syn	Data
109	2	NMR2: 1.36(6H,d,J=6.0Hz), 3.20(3H,s), 3.32(3H,s), 3.81(3H,s), 4.57-4.64(1H,m), 6.76-6.80(2H,m), 7.09-7.11(1H,m), 7.23-7.25(1H,m), 7.29(1H,d,J=2.4Hz), 7.43(1H,d,J=2.8Hz), 7.45(1H,d,J=2.8Hz), 8.14(1H,d,J=1Hz), 8.16(1H,d,J=1Hz), 8.40(1H.br s), 8.61(1H,d,J=2.8Hz) ESI+:492
110	23	ESI-:521
111	23	ESI+:521
112	23	ESI+:521
113	23	ESI+:491
114	25	ESI+:574
115	23	ESI+:507
116	23	NMR1: 0.00-0.15(2H,m), 0.28-0.45(2H,m), 0.80-1.00(1H,m), 1.36(3H,t,J=7.0Hz), 1.47-1.73(4H,m), 3.07-3.42(3H,m), 3.60(2H,d,J=7.0Hz), 3.72-3.84(5H,m), 4.14(2H,q,J=7.0Hz), 6.58(1H,d,J=2.3Hz), 7.05(1H,s), 7.44(1H,s), 7.51(1H,s), 7.61(1H,d,J=2.3Hz), 8.34(1H,s), 8.53(1H,s), 10.88(1H,s) ESI+:521
117	4	NMR1: 0.65-0.76(4H,m), 1.31(6H,d,J=6.0Hz), 2.87-2.95(1H,m), 3.77(3H,s), 4.72-4.81(1H,m), 6.57(1H,d,J=2.3Hz), 6.99-7.01(1H,m), 7.34-7.38(1H,m), 7.47-7.50(1H,m), 7.60(1H,d,J=2.2Hz), 7.67(1H,dd,J=2.9,8.8Hz), 8.31(1H,d,J=8.8Hz), 8.68(1H,d,J=2.9Hz), 9.15-9.18(1H,m), 10.88(1H,s) ESI+:504
118	23	NMR1: 0.00-0.08(2H,m), 0.28-0.41(2H,m), 0.80-1.00(1H,m), 1.47-1.70(4H,m), 3.09-3.46(3H,m), 3.60(2H,d,J=7.6Hz), 3.72-3.80(5H,m), 5.22(2H,s), 6.58(1H,d,J=2.3Hz), 7.16(1H,dd,J=2.2,2.2Hz), 7.32-7.52(6H,m), 7.61(1H,d,J=2.3Hz), 7.64(1H,dd,J=1.9,1.9Hz), 8.34(1H,d,J=1.2Hz), 8.53(1H,d,J=1.2Hz), 10.90(1H,s) ESI+:583
119	23	ESI+:539
120	25	ESI+:549
121	2	NMR1: 1.30(6H,d,J=6.0Hz), 2.82-2.86(3H,m), 3.78(3H,s), 4.72-4.80(1H,m), 6.57(1H,d,J=2.2Hz), 6.95-6.98(1H,m), 7.32-7.34(1H,m), 7.45-7.48(1H,m), 7.60(1H,d,J=2.3Hz), 7.67(1H,dd,J=2.9,8.7Hz), 8.16(1H,d,J=8.7Hz), 8.64(1H,d,J=2.9Hz), 9.46(1H,brs), 10.88(1H,brs) ESI+:478

[0288]

[表107]

Ex	Syn	Data
122	4	NMR1:0.68-0.80(4H,m),1.30(6H,d,J=6.0Hz),2.89-2.96(1H,m),3.77(3H,s),4.71-4.81(1H,m),6.56(1H,d,J=2.2Hz),6.95-6.98(1H,m),7.30-7.34(1H,m),7.44-7.48(1H,m),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.66(1H,dd,J=2.9,8.7Hz),8.16(1H,d,J=8.7Hz),8.63(1H,d,J=2.8Hz),9.59(1H,br),10.87(1H,s) ESI+:504
123	4	ESI+:534
124	6	NMR1:1.30(6H,d,J=6.0Hz),3.77(3H,s),4.62-4.67(2H,m),4.72-4.81(1H,m),5.78(1H,br),6.57(1H,d,J=2.2Hz),6.98-7.00(1H,m),7.34-7.36(1H,m),7.46-7.49(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),7.64(1H,dd,J=2.8,8.7Hz),8.26(1H,d,J=8.7Hz),8.66(1H,d,J=2.8Hz),10.88(1H,s) ESI+:451
125	28	ESI+:549
126	28	ESI+:535
127	23	ESI-:565
128	4	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.27-3.41(2H,m),3.51-3.57(2H,m),3.77(3H,s),4.73-4.82(2H,m),6.57(1H,d,J=2.2Hz),6.99-7.02(1H,m),7.35-7.38(1H,m),7.47-7.50(1H,m),7.60(1H,d,J=2.2Hz),7.68(1H,dd,J=2.9,8.8Hz),8.32(1H,d,J=8.7Hz),8.69(1H,d,J=2.9Hz),8.92-8.98(1H,m),10.88(1H,s) ESI+:508
129	2	NMR2:1.33(3H,d,J=6.4Hz),3.08(3H,d,J=5.6Hz),3.40(3H,s),3.48-3.61(2H,m),3.78(3H,s),4.56-4.64(1H,m),6.79(1H,d,J=2.0Hz),6.84(1H,t,J=2.0Hz),7.09-7.13(1H,m,J=1.6Hz),7.26-7.32(2H,m),7.35-7.46(2H,m),8.16(1H,d,J=8.4Hz),8.55(1H,brs),8.59(1H,d,J=2.4Hz) APCI/ESI+:508
130	2	NMR2:1.33(3H,d,J=6.4Hz),3.20(3H,s),3.32(3H,s),3.40(3H,s),3.47-3.61(2H,m),3.79(3H,s),4.56-4.64(1H,m),6.78(1H,d,J=2.0Hz),6.82-6.86(1H,m),7.11-7.15(1H,m),7.26-7.33(2H,m),7.43(1H,dd,J=3.2,8.8Hz),8.12-8.17(1H,m),8.49(1H,brs),8.58-8.63(1H,m) ESI+:522
131	4	ESI+:508
132	23	ESI+:551
133	23	ESI+:551
134	23	ESI+:569
135	1	ESI+:494
136	23	ESI+:539
137	7	ESI+:520

[0289]

[表108]

Ex	Syn	Data
138	2	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),2.82(3H,d,J=4.7Hz),3.78(3H,s),4.75(1H,m),6.58(1H,d,J=2.3Hz),7.10(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.47(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.52(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.61(1H,d,J=2.3Hz),8.84(1H,d,J=1.3Hz),9.04(1H,d,J=1.3Hz),9.08(1H,q,J=4.7Hz),10.88(1H,s) ESI+:479
139	2	NMR1:1.14(3H,t,J=7.1Hz),1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.26-3.45(2H,m),3.78(3H,s),4.75(1H,m),6.58(1H,d,J=2.3Hz),7.10(1H,d,J=2.2,2.2Hz),7.47(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.52(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.61(1H,d,J=2.3Hz),8.84(1H,d,J=1.3Hz),9.04(1H,d,J=1.3Hz),9.16(1H,t,J=5.7Hz),10.88(1H,s) ESI+:493
140	1	ESI+:465
141	25	ESI+:551
142	23	ESI+:557
143	2	NMR1:1.26(3H,d,J=6.1Hz),2.82(3H,d,J=4.3Hz),3.30(3H,s),3.45-3.60(2H,m),3.78(3H,s),4.74-4.83(1H,m),6.58(1H,d,J=2.2Hz),7.14(1H,s),7.47(1H,s),7.56(1H,s),7.61(1H,d,J=2.2Hz),8.84(1H,d,J=1.2Hz),9.04(1H,d,J=1.2Hz),9.09(1H,q,J=4.3Hz),10.89(1H,s) ESI+:509
144	23	ESI+:563
145	2	NMR2:1.26-1.38(6H,m),3.41(3H,s),3.48-3.64(4H,m),3.76(3H,s),4.57-4.65(1H,m),6.80(1H,d,J=2.0Hz),6.95-6.98(1H,m),7.14-7.20(1H,m),7.25-7.32(2H,m),7.38-7.42(1H,m),8.62(1H,d,J=1.6Hz),8.83(1H,brs),8.99(1H,d,J=1.2Hz) ESI+:523
146	2	NMR1:1.15(3H,t,J=7.2Hz),1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.32(2H,m),3.77(3H,s),4.77(1H,m),6.57(1H,d,J=2.3Hz),6.98(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.34(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.47(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.67(1H,dd,J=8.6,2.8Hz),8.27(1H,d,J=8.6Hz),8.67(1H,d,J=2.8Hz),9.40(1H,d,5.8Hz),10.89(1H,s) ESI+:492
147	1	ESI+:495
148	1	NMR1:1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.77(3H,s),4.77(1H,m),6.57(1H,d,J=2.3Hz),6.98(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.34(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.47(1H,dd,J=2.2,2.2Hz),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.67(1H,dd,J=8.6,2.8Hz),8.27(1H,d,J=8.6Hz),8.28(1H,br),8.66(1H,d,J=2.8Hz),8.70(1H,br),10.89(1H,s) ESI+:464

[0290]

[表109]

Ex	Syn	Data
149	23	ESI+:534
150	4	ESI+:522
151	4	NMR1:0.60-0.83(4H,m),0.98-1.17(1H,m),1.31(6H,d,J=6.2Hz),3.77(3H,s),4.77(1H,m),6.57(1H,d,J=2.3Hz),6.98(1H,s),7.34(1H,s),7.47(1H,s),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.67(1H,dd,J=8.6,2.8Hz),8.27(1H,d,J=8.6Hz),8.67(1H,d,J=2.8Hz),9.47(1H,d,3.4Hz),10.89(1H,s) ESI+:504
152	23	ESI+:571
153	23	ESI+:543
154	2	NMR2:1.33(3H,d,J=6.0Hz),3.07(3H,d,J=4.8Hz),3.40(3H,s),3.48-3.62(2H,m),3.78(3H,s),4.56-4.65(1H,m),6.78(1H,d,J=2.0Hz),6.84-6.88(1H,m),7.12-7.36(5H,m),8.25(1H,d,J=8.8Hz),8.58-8.67(2H,m) ESI+:508
155	7	NMR2:1.31(3H,m,J=6.4Hz),2.39(1H,t,J=6.4Hz),3.07(3H,d,J=5.2Hz),3.72-3.84(5H,m),4.53-4.62(1H,m),6.79(1H,d,J=2.0Hz),6.82-6.86(1H,m),7.11-7.15(1H,m),7.21-7.35(4H,m),7.42(1H,dd,J=2.8,8.8Hz),8.24(1H,d,J=8.8Hz),8.60(1H,d,J=2.8Hz),8.76(1H,brs) ESI+:494
156	24	ESI+:555
157	29	ESI-:536
158	24	ESI-:537
159	24	ESI+:525
160	2	NMR2:1.23-1.38(6H,m),3.40(3H,s),3.48-3.64(2H,m),3.80(3H,s),4.57-4.65(1H,m),6.78(1H,d,J=2.0Hz),6.85-6.89(1H,m),7.13-7.37(4H,m),7.44(1H,dd,J=3.2,8.8Hz),8.26(1H,d,J=8.8Hz),8.55-8.65(2H,m) ESI+:522
161	7	ESI+:508
162	7	ESI+:480
163	2	ESI+:464
164	1	ESI+:450
165	2	ESI+:478
166	22	ESI+:518
167	2	ESI+:495
168	2	NMR1:1.14(3H,t,J=7.2Hz),1.31(6H,d,J=6.0Hz),3.28-3.36(2H,m),3.77(3H,s),4.73-4.80(1H,m),6.57(1H,d,J=2.3Hz),6.99-7.02(1H,m),7.35-7.38(1H,m),7.48-7.50(1H,m),7.60(1H,d,J=2.3Hz),7.68(1H,dd,J=2.8,8.7Hz),8.31(1H,d,J=8.8Hz),8.69(1H,d,J=2.9Hz),9.09-9.14(1H,m),10.89(1H,s) ESI+:492

[0291]

[表110]

Ex	Syn	Data
169	24	ESI+:534
170	2	NMR2:3.07(3H,d,J=5.2Hz),3.74(3H,s),4.52-4.86(5H,m),6.77(1H,d,J=2.0Hz),6.90-6.96(1H,m),7.17-7.51(5H,m),8.24(1H,d,J=8.8Hz),8.59(1H,d,J=2.8Hz),9.02(1H,brs)
171	2	NMR2:1.28(3H,t,J=7.2Hz),2.05(3H,d,J=8.8Hz),3.48-3.62(2H,m),3.70(3H,s),4.47-4.89(5H,m),6.72-6.82(1H,m),6.85-7.00(1H,m),7.20-7.33(2H,m),7.34-7.49(2H,m),8.23(1H,d,J=8.8Hz),8.58(1H,d,J=2.8Hz),9.36(1H,brs) ESI+:528
172	1	ESI+:500
173	1	ESI+:481
174	2	ESI+:509
175	2	ESI+:521
176	27	ESI+:475
177	24	ESI+:537

産業上の利用可能性

[0292] 式 (I) の化合物又はその塩は、GK活性化作用を有し、糖尿病、特に2型糖尿病の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。また、糖尿病の合併症である、腎症、網膜症、神経障害、末梢循環障害、脳血管障害、虚血性心疾患、動脈硬化症の予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。さらに、過食を抑制することにより、肥満、メタボリックシンドロームの予防及び／又は治療用医薬組成物の有効成分として使用できる。

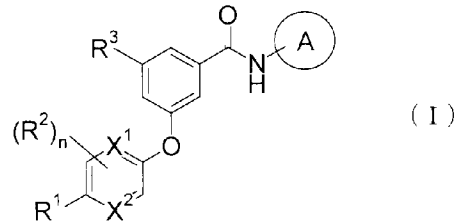
配列表フリーテキスト

[0293] 以下の配列表の数字見出し<223>には、「Artificial Sequence」の説明を記載する。具体的には、配列表の配列番号1及び2の配列で表される塩基配列は、人工的に合成したプライマー配列である。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) の化合物又はその塩。

[化4]



[式中の記号は以下の意味を示す。]

A環：置換されていてもよい含窒素ヘテロアリアル。

X¹及びX²：それぞれ同一又は互いに異なって、C(H)、C(R²)、又は、N。

R¹：-N(ハロゲン低級アルキル)-C(O)-R¹¹、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-R¹¹、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-CO₂R¹¹、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)N(R⁰)(R¹¹)、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-S(O)₂-R¹¹、又は、R¹²。

R⁰：それぞれ同一又は互いに異なって、-H、又は、低級アルキル。

R¹¹：低級アルキル、ハロゲン低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-OC(O)-低級アルキル、低級アルキレン-CN、低級アルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-シクロアルキル、シクロアルキル、又は、ヘテロ環基。

但し、R¹¹におけるシクロアルキル、及び、ヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。

R¹²：それぞれG群から選択される基で置換されていてもよい、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、又は、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル。

但し、X¹及びX²がいずれもNでない場合、R¹²における1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、及び、1,2,4-オキサジアゾール-5-イルは、G群から選択される基で置換されている。

G群：低級アルキレン-CN、低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)-低級アルキレン-OR⁰、-C(O)N(R⁰)-シクロアルキル、-C(O)N(R⁰)-ヘテロ環基、-C(O)-ヘテロ環基、-N(R⁰)₂、-S(O)_p-低級アルキル、及び、シクロアルキル。

但し、G群におけるシクロアルキル、及び、ヘテロ環基は、置換されていてもよい。

R²：それぞれ同一又は互いに異なって、ハロゲン、低級アルキル、-O-低級アルキル、又は、-O-ハロゲノ低級アルキル。

n及びp：それぞれ同一又は互いに異なって、0、1又は2。

R³：-H、ハロゲン、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-N(R⁰)C(O)-低級アルキル、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-低級アルキル、又は、-O-R³¹。

R³¹：-H、低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、低級アルキレン-N(R⁰)₂、低級アルキレン-S(O)₂-低級アルキル、低級アルキレン-C(O)N(R⁰)-S(O)₂-低級アルキル、低級アルキレン-シクロアルキル、低級アルキレン-アリール、シクロアルキル、又は、ヘテロ環基。

但し、R³¹におけるシクロアルキル、アリール及びヘテロ環基はそれぞれ置換されていてもよい。]

[請求項2] R¹が、-N(低級アルキレン-シクロアルキル)-C(O)-R¹¹、または、R¹²である、請求項1記載の化合物。

[請求項3] A環が、水酸基で置換されていてもよい低級アルキルで、それぞれ置換されていてもよい、ピラゾール-3-イル、チアゾール-2-イルまたは1,2,4-チアジアゾール-5-イルである、請求項2記載の化合物。

[請求項4] R³が、-O-低級アルキル、-O-ハロゲノ低級アルキル、-O-低級アルキレン-OR⁰、-O-(低級アルキレン-OR⁰で置換されていてもよいシクロアルキル)、-O-低級アルキレン-アリールまたは-N(低級アルキレン-シ

- クロアルキル)-C(O)-低級アルキルである、請求項 3 記載の化合物。
- [請求項5] X¹がC(H)でありX²がNである化合物、または、X¹がNでありX²がNである化合物である、請求項 4 記載の化合物。
- [請求項6] nが0である、請求項 5 記載の化合物。
- [請求項7] R¹が、低級アルキレン-OR⁰、-C(O)N(R⁰)₂、-C(O)N(R⁰)-低級アルキレン-OR⁰及び-C(O)N(R⁰)-シクロアルキルからなる群より選択される基でそれぞれ置換されている、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル又は1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルである、請求項 6 記載の化合物。
- [請求項8] R¹が、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-低級アルキレン-0-低級アルキレン-OR⁰、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)-低級アルキレン-N(R⁰)₂、または、-N(シクロプロピルメチル)-C(O)- (低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、-O-R⁰、-O-ハロゲノ低級アルキル及びオキソからなる群より選択される基で置換されていてもよいヘテロ環基) である、請求項 6 記載の化合物。
- [請求項9] 3-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N, N-ジメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-カルボキサミド、
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)ピラジン-2-カルボキサミド、
 N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、
 5-(5-{3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カル

バモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N, N-ジメチル-1, 3, 4-オキサ
 ジアゾール-2-カルボキサミド、
 3-[(5-[(シクロプロピルメチル) [(2-メトキシエトキシ) アセチル]ア
 ミノ]ピラジン-2-イル)オキシ]-5-イソプロポキシ-N-(1-メチル-1H-
 ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、
 (2R)-N-(シクロプロピルメチル)-N-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メ
 チル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-
 イル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、
 5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カル
 バモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-
 カルボキサミド、
 5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カル
 バモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N-メチル-1, 2, 4-オキサジア
 ザール-3-カルボキサミド、
 5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カル
 バモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N, N-ジメチル-1, 2, 4-オキサ
 ジアゾール-3-カルボキサミド、
 N-(5-[3-[アセチル(シクロプロピルメチル)アミノ]-5-[(1-メチル-1H
 -ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピラジン-2-イル)-N-
 (シクロプロピルメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド
 、
 5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カル
 バモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-N-メチル-1, 3, 4-オキサジア
 ザール-2-カルボキサミド、
 N-(2-ヒドロキシエチル)-5-(5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-
 ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ}ピリジン-2-イル)-1, 2
 , 4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、
 3-[5-(3-[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ)-5-[(1-メチル-

1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-N,N-ジメチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド、

5-[5-[3-イソプロポキシ-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ]ピラジン-2-イル)-N-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

N-(シクロプロピルメチル)-N-[5-(3-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド、

5-[5-(3-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

5-[5-(3-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピリジン-2-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-カルボキサミド、

3-[(5-[(シクロプロピルメチル) [(2-メトキシエトキシ)アセチル]アミノ]ピラジン-2-イル)オキシ]-5-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、

3-[(5-[(シクロプロピルメチル) (N,N-ジメチルグリシル)アミノ]ピラジン-2-イル)オキシ]-5-[[(2S)-1-メトキシプロパン-2-イル]オキシ]-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアミド、及び、

(2R)-N-(シクロプロピルメチル)-N-[5-(3-[[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]オキシ]-5-[(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)カルバモイル]フェノキシ)ピラジン-2-イル]テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド、

からなる群より選択される請求項 1 記載の化合物またはその塩。

[請求項10]

請求項 1 記載の化合物またはその塩と、製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

- [請求項11] GK活性化剤である請求項10記載の医薬組成物。
- [請求項12] 糖尿病予防及び／又は治療薬である請求項10記載の医薬組成物。
- [請求項13] 2型糖尿病予防及び／又は治療薬である請求項12記載の医薬組成物。
。
- [請求項14] 肥満予防及び／又は治療薬である請求項10記載の医薬組成物。
- [請求項15] メタボリックシンドローム予防及び／又は治療薬である請求項10記載の医薬組成物。
- [請求項16] GK活性化剤、糖尿病、肥満又はメタボリックシンドローム予防及び／又は治療薬の製造のための、請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項17] 糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項18] 請求項1記載の化合物またはその塩の治療有効量を患者に投与することを含む、糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療方法。
- [請求項19] 糖尿病、肥満またはメタボリックシンドロームの予防及び／又は治療のための請求項1記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072077

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2007-523905 A (Astra Zeneca AB.), 23 August 2007 (23.08.2007), claims; example 4b & US 2008/0312207 A1 & EP 1718625 A & WO 2005/080360 A	1-16, 19 1-16, 19
X Y	JP 2008-501673 A (Astra Zeneca AB.), 24 January 2008 (24.01.2008), claims; example 19 & US 2008/0015203 A1 & EP 1756076 A & EP 1992623 A1 & WO 2005/121110 A1	1-16, 19 1-16, 19
X Y	JP 2007-523142 A (Astra Zeneca AB.), 16 August 2007 (16.08.2007), claims; example 23 & US 2008/0280872 A1 & EP 2048137 A1 & EP 1718624 A & WO 2005/080359 A	1-16, 19 1-16, 19

 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
24 February, 2011 (24.02.11)Date of mailing of the international search report
15 March, 2011 (15.03.11)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2009-535318 A (Transtech Pharma, Inc.), 01 October 2009 (01.10.2009), claims; examples & US 2009/0176991 A1 & EP 2019824 A & WO 2007/125103 A2	1-16,19 1-16,19
X Y	WO 2009/046802 A1 (Merck Patent GmbH), 16 April 2009 (16.04.2009), claims; example 10 & US 2010/0210690 A & EP 2197849 A & WO 2009/046802 A1	1-16,19 1-16,19
X Y	JP 2009-500444 A (Astra Zeneca AB.), 08 January 2009 (08.01.2009), claims; examples & US 2008/0234273 A1 & EP 2027113 A & WO 2007/007042 A1	1-16,19 1-16,19
Y	WO 2004/076420 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 September 2004 (10.09.2004), claims; examples & US 2006/0167053 A1 & US 2009/0018056 A1 & EP 1600442 A1 & WO 2004/076420 A1	1-16,19
E,X	WO 2010/150280 A1 (CADILA HEALTHCARE LTD.), 29 December 2010 (29.12.2010), examples (Family: none)	1-7,10-16,19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072077

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,
A61P3/10(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i,
A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/80(2006.01)i,
C07D231/40(2006.01)i, C07D241/20(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i,
C07D277/46(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D413/14(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))

C07D213/75, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4245, A61K31/426,
A61K31/433, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/455, A61K31/4965,
A61K31/497, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10,
A61P9/00, A61P9/08, A61P9/10, A61P13/12, A61P25/00, A61P27/02,
A61P43/00, C07D213/80, C07D231/40, C07D241/20, C07D277/20, C07D277/46,
C07D285/08, C07D401/14, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14,
C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072077

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.: 17-18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 17 to 18 involve methods for surgery, treatment or diagnosis of human being.

- 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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

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 (IPC))

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	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2011年
日本国実用新案登録公報	1996-2011年
日本国登録実用新案公報	1994-2011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)

CA/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 請求項の番号
X Y	JP 2007-523905 A (アストラゼネカアクチボラグ) 2007.08.23, 請求項、実施例 4 b & US 2008/0312207 A1 & EP 1718625 A & WO 2005/080360 A	1-16, 19 1-16, 19
X Y	JP 2008-501673 A (アストラゼネカアクチボラグ) 2008.01.24, 請求項、実施例 19 & US 2008/0015203 A1 & EP 1756076 A & EP 1992623 A1 & WO 2005/121110 A1	1-16, 19 1-16, 19

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、一般的な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

24.02.2011

国際調査報告の発送日

15.03.2011

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 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)

小堀 麻子

4C

4667

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

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 請求項の番号
X Y	JP 2007-523142 A (アストラゼネカアクチボラグ) 2007.08.16, 請求項、実施例 2 3 & US 2008/0280872 A1 & EP 2048137 A1 & EP 1718624 A & WO 2005/080359 A	1-16, 19 1-16, 19
X Y	JP 2009-535318 A (トランステック ファーマ、インコーポレイテッド) 2009.10.01, 請求項、実施例 & US 2009/0176991 A1 & EP 2019824 A & WO 2007/125103 A2	1-16, 19 1-16, 19
X Y	WO 2009/046802 A1 (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベシユレンクテル ハフツング) 2009.04.16, 請求項、例 1 0 & US 2010/0210690 A & EP 2197849 A & WO 2009/046802 A1	1-16, 19 1-16, 19
X Y	JP 2009-500444 A (アストラゼネカ アクチボラグ) 2009.01.08, 請求項、実施例 & US 2008/0234273 A1 & EP 2027113 A & WO 2007/007042 A1	1-16, 19 1-16, 19
Y	WO 2004/076420 A1 (萬有製薬株式会社) 2004.09.10, 請求項、実施例 & US 2006/0167053 A1 & US 2009/0018056 A1 & EP 1600442 A1 & WO 2004/076420 A1	1-16, 19
EX	WO 2010/150280 A1 (CADILA HEALTHCARE LIMITED) 2010.12.29, 実施例 (ファミリーなし)	1-7, 10-16, 19

発明の属する分野の分類

C07D213/75(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i, A61K31/4155(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/433(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/455(2006.01)i,
A61K31/4965(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P9/00(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D213/80(2006.01)i,
C07D231/40(2006.01)i, C07D241/20(2006.01)i, C07D277/20(2006.01)i,
C07D277/46(2006.01)i, C07D285/08(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D405/14(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D413/14(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D213/75, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/4245, A61K31/426, A61K31/433, A61K31/44, A61K31/4439, A61K31/455, A61K31/4965, A61K31/497, A61K31/506, A61K31/5377, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10, A61P9/00, A61P9/08, A61P9/10, A61P13/12, A61P25/00, A61P27/02, A61P43/00, C07D213/80, C07D231/40, C07D241/20, C07D277/20, C07D277/46, C07D285/08, C07D401/14, C07D403/12, C07D403/14, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14

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. 請求項 17-18 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、請求項17-18は、人間を手術、治療又は診断する方法を包含するものである。
2. 請求項 _____ 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. 請求項 _____ 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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

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。