

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6014589号  
(P6014589)

(45) 発行日 平成28年10月25日 (2016. 10. 25)

(24) 登録日 平成28年9月30日 (2016. 9. 30)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 271/06 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4245 (2006. 01)

A 6 1 P 37/02 (2006. 01)

A 6 1 P 17/00 (2006. 01)

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

C O 7 D 271/06 C S P

A 6 1 K 31/4245

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 29/00 I O I

請求項の数 11 (全 191 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-517372 (P2013-517372)  
 (86) (22) 出願日 平成23年7月6日 (2011. 7. 6)  
 (65) 公表番号 特表2013-530202 (P2013-530202A)  
 (43) 公表日 平成25年7月25日 (2013. 7. 25)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2011/061372  
 (87) 国際公開番号 W02012/004287  
 (87) 国際公開日 平成24年1月12日 (2012. 1. 12)  
 審査請求日 平成26年7月7日 (2014. 7. 7)  
 (31) 優先権主張番号 61/362, 746  
 (32) 優先日 平成22年7月9日 (2010. 7. 9)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 10168833. 1  
 (32) 優先日 平成22年7月8日 (2010. 7. 8)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

前置審査

(73) 特許権者 309025524  
 メルク セローノ ソシエテ アノニム  
 スイス国、ボー、1 2 6 7 クワンサン、  
 サントル アンデュストリエル  
 (74) 代理人 100102842  
 弁理士 葛和 清司  
 (72) 発明者 ボンプラン、アニエス  
 スイス国 セアッシュー 1 2 9 2 シャン  
 ベジー、シュマン デ コルニヨン 7 1  
 (72) 発明者 クアトロパニ、アナ  
 スイス国 1 2 0 7 ジュネーブ、ルート  
 ドゥ シューヌ 2  
 (72) 発明者 ゴンザール、ジェローム  
 フランス国 エフ-7 4 1 0 0 ビル ラ  
 グラン、アレ デ トゥルトレル 8  
 最終頁に続く

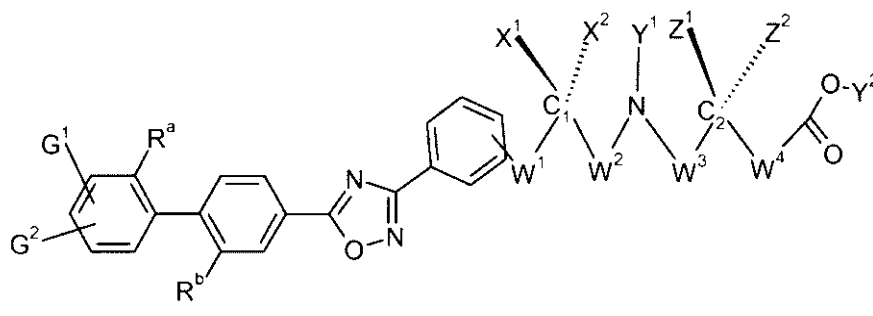
(54) 【発明の名称】 スフィンゴシン1-リン酸 (S 1 P) 受容体上のリガンドとしての5- (ビフェニル-4-イル ) -3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾリル誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I )

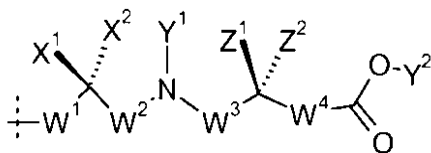
【化 1】



(I)

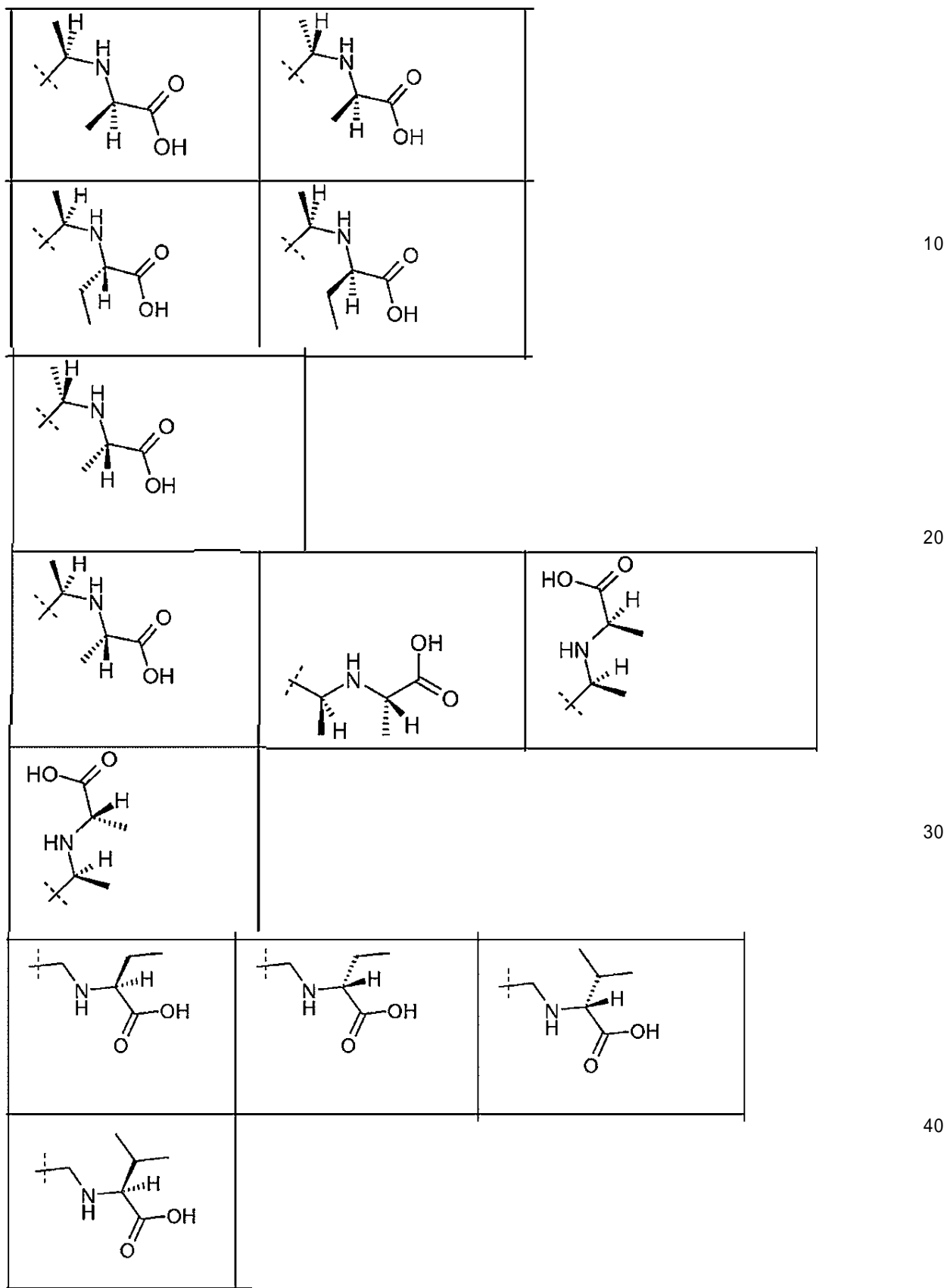
式中、  
 基

【化 2】



が、以下の基：

## 【化 3】



の 1 つを示し、

$R^a$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CF_3$ 、または  $CH_2CH_3$  であり、

$R^b$  は、 $H$  を示すか、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状の

アルキルを示し、ここで、1～3個の水素原子は、H a 1、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ により置き換えられていてもよく、

$G^1$ 、 $G^2$ は、互いに独立して、H、H a 1またはAを示し、

Aは、1～3個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキルを示し、ここで、1～3個の水素原子は、H a 1、 $OCH_3$ 、OHにより置き換えられていてもよい、で表される化合物、またはこれらの薬学的に許容し得る溶媒和物、互変異性体、塩、鏡像異性体もしくはジアステレオ異性体、あるいはあらゆる比率でのこれらの混合物。

【請求項2】

以下の群

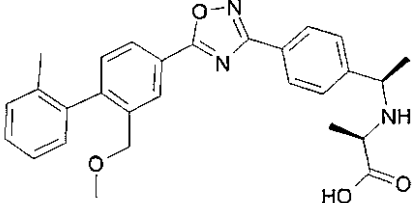
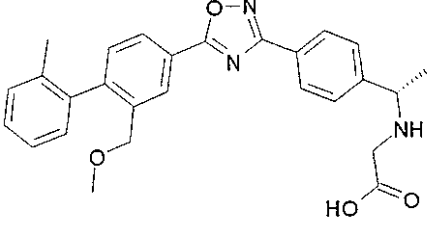
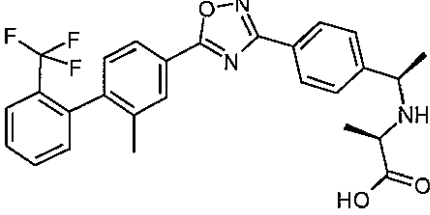
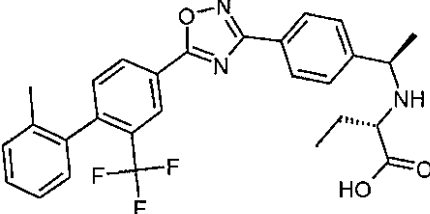
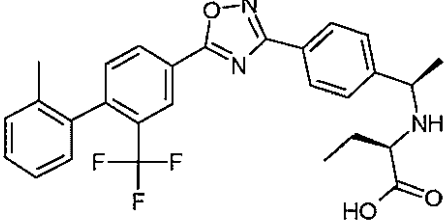
【化4】

10

例番号	式
2	
3	

20

## 【化 5】

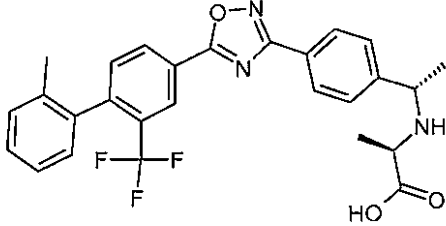
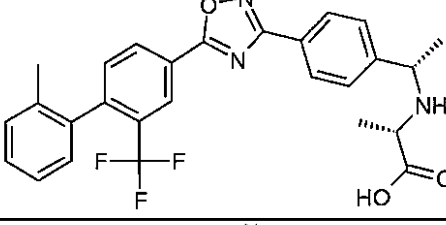
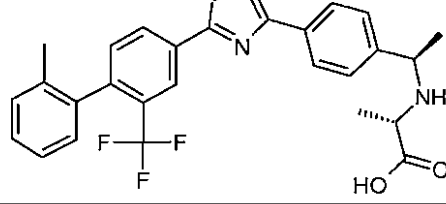
例番号	式
4	
5	
6	
10	
11	

10

20

30

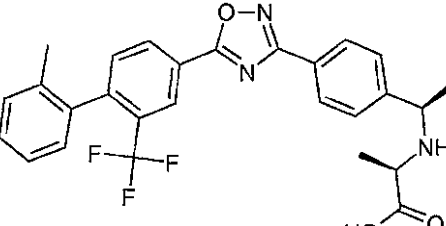
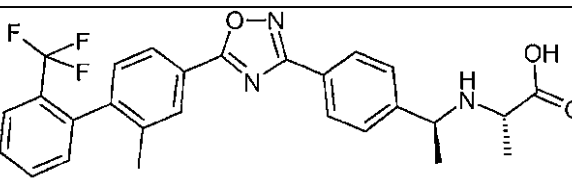
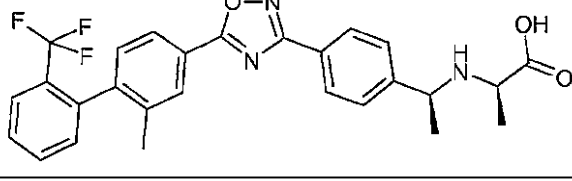
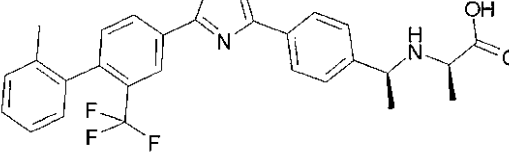
## 【化 6】

例番号	式
17	
18	
19	

10

20

## 【化 7】

例番号	式
20	
24	
25	
27	

30

40

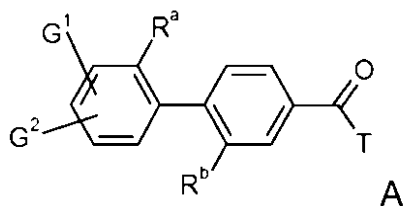
から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) で表される化合物、または、これらの薬学的に許容し得る溶媒和物、互変異性体、塩もしくは立体異性体、あるいはあらゆる比率でのこれらの混合物。

50

## 【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) で表される化合物およびその塩の調製法であって、  
式 A

## 【化 8】

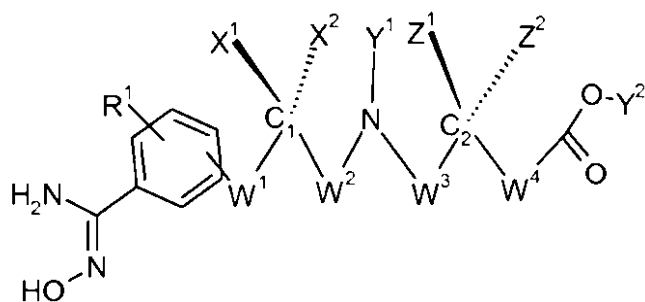


10

式中、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$  および  $R^b$  は、請求項 1 に示した意味を有し、 $T$  は、 $OH$  または脱離基であり、ここで、 $T$  は  $OH$  である、  
で表される化合物を、

## 式 B

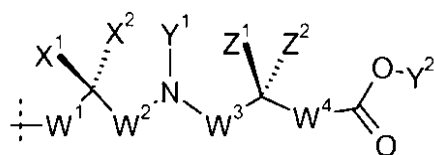
## 【化 9】



20

式中、  
 $R^1$  は、H であり、  
基

## 【化 10】



30

は、請求項 1 に示した意味を有する、  
で表される化合物と、好適な塩基の存在下で、または  $T$  が  $OH$  である場合には、好適な縮合試薬の存在下で反応させること、および得られた生成物を環化させること；ならびに、式 (I) で表される塩基または酸を、その塩、または、これらの溶媒和物、互変異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、もしくはあらゆる比率でのこれらの混合物のいずれか 1 種に任意に変換すること、  
ならびに、得られた生成物の混合物を任意に分離にかけること、  
を特徴とする、前記調製法。

40

## 【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) で表される化合物ならびに / または互変異性体、塩、溶媒和物および / もしくは立体異性体、または、あらゆる比率でのこれらの混合物の少なくとも 1 種、ならびに任意に賦形剤および / または助剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の式 (I) で表される化合物ならびに / または互変異性体、塩、溶媒和物および / もしくは立体異性体、または、あらゆる比率でのこれらの混合物の少なくとも 1 種、ならびに少なくとも 1 種のさらなる活性成分を含む医薬組成物。

50

## 【請求項 6】

(a) 請求項 1 または 2 に記載の有効量の式 (I) で表される化合物および / または互変異性体、塩、溶媒和物および / もしくは立体異性体、または、あらゆる比率でのこれらの混合物、  
ならびに

(b) 有効量のさらなる医薬活性成分、  
の別個のバックからなるセット (キット)。

## 【請求項 7】

スフィンゴシン 1 - リン酸 - (1) 関連障害または免疫調節異常の処置および / または予防のための、請求項 1 または 2 に記載の少なくとも 1 つの化合物、またはこれらの薬学的に使用可能な誘導体、塩、互変異性体、溶媒和物もしくは立体異性体、またはあらゆる比率でのこれらの混合物を含む医薬。

10

## 【請求項 8】

スフィンゴシン 1 - リン酸関連障害が、過剰免疫応答に関連する自己免疫障害または状態である、請求項 7 に記載の医薬。

## 【請求項 9】

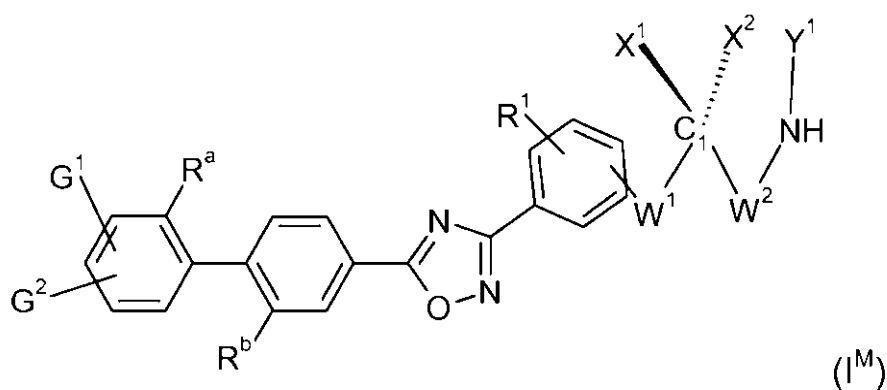
請求項 7 に記載の医薬であって、ここで、免疫調節異常が：全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、炎症性腸疾患、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、強皮症、自己免疫性肝炎からなる群から選択される自己免疫または慢性炎症性疾患である、前記医薬。

20

## 【請求項 10】

式 (I<sup>M</sup>)

## 【化 11】



30

式中、

G<sup>1</sup>、G<sup>2</sup>、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、W<sup>1</sup>、および W<sup>2</sup> は、請求項 1 において定義したとおりであり、R<sup>1</sup> は H である  
で表される化合物、またはこれらの溶媒和物、互変異性体、塩、鏡像異性体、ジアステレオ異性体。

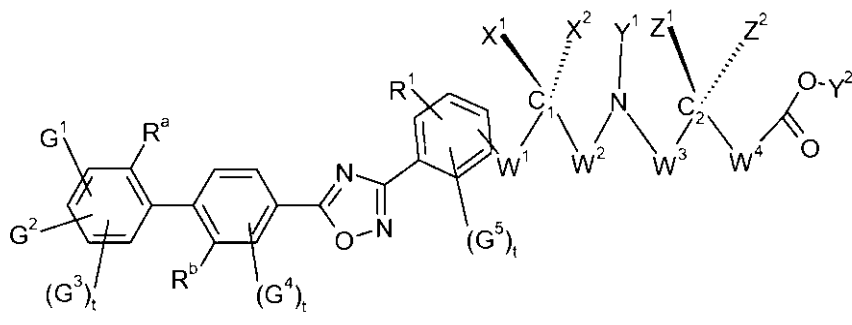
40

## 【請求項 11】

式 (I<sup>M2</sup>)



## 【化 1 2】



10

式中、

$G^3$ 、 $G^4$ 、 $G^5$  は、互いに独立して、OHを示してもよく、

$t$  は、0、1、2または3であり、

$R^1$  は、Hであり、

$G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、請求項 1 において定義したとおりである

で表される化合物、またはこれらの溶媒和物、互変異性体、塩、鏡像異性体、ジアステレオ異性体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

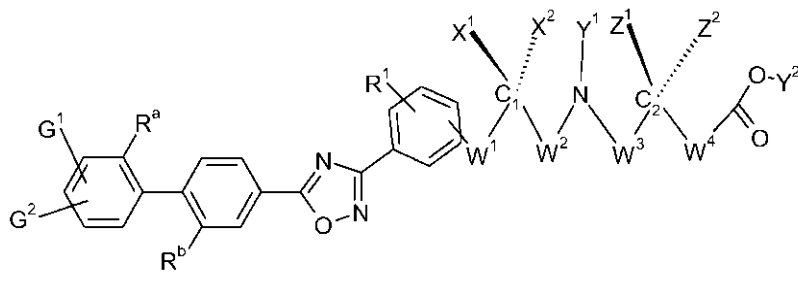
20

【0001】

本発明は、キラルなオキサジアゾール、医薬としてのそれらの使用ならびに多発性硬化症および他の疾患を処置するためのそれらの使用に関する。

特に、本発明は、式 (I) :

【化 1】



30

式中、

$R^1$  は、H、Hal、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、CN、または $NO_2$ 、OH、A、OAを示し、

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  は、互いに独立して、HまたはAを示し、ここで、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  の少なくとも1つは、Aであり、

40

$X^1$ 、 $X^2$  は、 $C_1$  と3～8員環と一緒に形成してもよく、

$Z^1$ 、 $Z^2$  は、 $C_2$  と4～5員環と一緒に形成してもよく、

【0002】

$Y^1$ 、 $Y^2$  は、互いに独立して、H、Aまたはグルクロニドを示し、

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、互いに独立して、 $-CH_2-$ 基または単結合を示し、

$R^a$  は、Halまたは1～3個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキルを示し、ここで、1～3個の水素原子は、Halにより置き換えられていてもよく、

$R^b$  は、Halまたは1～3個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキルを示し、ここで、1～3個の水素原子は、Hal、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ により置き換えられていてもよく、

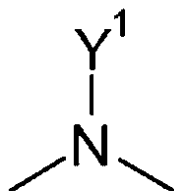
50

$G^1$ 、 $G^2$  は、互いに独立して、 $H$ 、 $Hal$ 、 $A$  を示し、  
【0003】

$A$  は、1～6個の炭素原子を有する、好ましくは1～3個の炭素原子を有する直鎖状もしくは分岐状のアルキルを示し、ここで、1～3個の水素原子は、 $Hal$ 、 $OCH_3$ 、 $OH$ により置き換えられていてもよく、

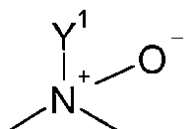
$C_1$ 、 $C_2$  は、炭素原子である、  
で表される化合物、または、

【化2】



10

の基が、  
【化3】



20

に酸化された酸化形態、薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物、互変異性体、塩、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、またはあらゆる比率でのこれらの混合物に関する。

【0004】

別の態様において、 $C_1$  または  $C_2$  のいずれも、キラルではない。つまり、 $X^1$  および  $X^2$  は、同一であり、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、同一である。

別の態様において、 $C_1$  および  $C_2$  の少なくとも1つは、キラル中心である。 $X^1$  および  $X^2$  および / または  $Z^1$  および  $Z^2$  は、同一ではない。

【0005】

30

特定の態様において、本発明は、1種のジアステレオ異性体として式(I)で表される化合物、式中、 $C_1$  は、(R)であり、 $C_2$  は、(R)であり、もしくは、式中、 $C_1$  は、(S)であり、 $C_2$  は、(S)であり、またはあらゆる比率でのこれらの混合物を提供する。

別の特定の態様において、本発明は、1種のジアステレオ異性体として式(I)で表される化合物、式中、 $C_1$  は、(S)であり、 $C_2$  は、(R)であり、もしくは、式中、 $C_1$  は、(R)であり、 $C_2$  は、(S)であり、またはあらゆる比率でのこれらの混合物を提供する。

【0006】

別の特定の態様において、本発明は、1種の鏡像異性体IAとして式(I)で表される化合物を提供し、式中、 $C_1$  は、(S)であり、 $C_2$  は、(R)である。

40

別の特定の態様において、本発明は、1種の鏡像異性体IBとして式(I)で表される化合物を提供し、式中、 $C_1$  は、(R)であり、 $C_2$  は、(S)である。

【0007】

別の特定の態様において、本発明は、1種の鏡像異性体ICとして式(I)で表される化合物を提供し、式中、 $C_1$  は、(S)であり、 $C_2$  は、(S)である。

別の特定の態様において、本発明は、1種の鏡像異性体IDとして式(I)で表される化合物を提供し、式中、 $C_1$  は、(R)であり、 $C_2$  は、(R)である。

【0008】

$C_1$  および  $C_2$  の1つのみが、キラル中心である場合において、本発明は、 $C_1$  または

50

C<sub>2</sub>におけるキラル中心が(S)である1種の鏡像異性体として式(I)で表される化合物を提供し得る。あるいは、本発明は、C<sub>1</sub>またはC<sub>2</sub>におけるキラル中心が(R)である1種の鏡像異性体として式(I)で表される化合物を提供し得る。C<sub>1</sub>およびC<sub>2</sub>の1つが、キラルである式(I)で表される化合物はまた、比率が50/50であるラセミ化合物混合物を含む、全ての比率での鏡像異性体の混合物として得られ得る。式(I)で表される化合物が、光学活性化合物として得られる場合には、一方の鏡像異性体および他方の鏡像異性体の比率は、約60/40よりも高く、好ましくは、約80/20よりも高く、より好ましくは、約90/10よりも高く、より好ましくは、約95/5よりも高く、なおより好ましくは、98/2よりも高い。

#### 【0009】

10

別の態様において、C<sub>1</sub>が、(S)であり、C<sub>2</sub>が、(R)である、式(I)で表される化合物の鏡像異性体IAを、C<sub>1</sub>が、(R)であり、C<sub>2</sub>が、(S)である、式(I)で表される化合物の鏡像異性体IBと、任意の比率で混合してもよい。式(I)で表される化合物が、ラセミ化合物として得られる場合には、鏡像異性体IAおよびIBの両方は、当量で混合されている。式(I)で表される化合物が、光学活性化合物として得られる場合には、鏡像異性体IAおよび鏡像異性体IBの比率は、約60/40よりも高く、好ましくは、約80/20よりも高く、より好ましくは、約90/10よりも高く、より好ましくは、約95/5よりも高く、なおより好ましくは、98/2よりも高い。

#### 【0010】

別の態様において、C<sub>1</sub>が、(S)であり、C<sub>2</sub>が、(S)である、式(I)で表される化合物の鏡像異性体ICを、C<sub>1</sub>が、(R)であり、C<sub>2</sub>が、(R)である、式(I)で表される化合物の鏡像異性体IDと、任意の比率で混合してもよい。式(I)で表される化合物が、光学活性化合物として得られる場合には、鏡像異性体ICおよび鏡像異性体IDの比率は、約60/40よりも高く、好ましくは、約80/20よりも高く、より好ましくは、約90/10よりも高く、より好ましくは、約95/5よりも高く、なおより好ましくは、98/2よりも高い。

20

#### 【0011】

好ましい態様において、一方の鏡像異性体および他方の鏡像異性体の比率は、98/2よりも高い。

特定の態様において、式(I)で表される化合物は：

30

- a) X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびZ<sup>1</sup>が、Hであり、Z<sup>2</sup>が、Aであり、
- b) X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびZ<sup>2</sup>が、Hであり、Z<sup>1</sup>が、Aであり、
- c) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびX<sup>2</sup>が、Hであり、X<sup>1</sup>が、Aであり、または、
- d) Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびX<sup>1</sup>が、Hであり、X<sup>2</sup>が、Aであり、

単独であるか、または、1種もしくは2種以上の他のものとのあらゆる比率で組み合わせられる、1種の鏡像異性体である。

#### 【0012】

別の特定の態様において、式(I)で表される化合物は：

a) X<sup>1</sup>およびZ<sup>1</sup>が、Hであり、X<sup>2</sup>およびZ<sup>2</sup>が、Aであり、および/またはX<sup>2</sup>およびZ<sup>2</sup>が、Hであり、X<sup>1</sup>およびZ<sup>1</sup>が、Aであり、あるいは、

40

b) X<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>が、Hであり、X<sup>2</sup>およびZ<sup>1</sup>が、Aであり、および/またはX<sup>2</sup>およびZ<sup>1</sup>が、Hであり、X<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>が、Aであり、

単独であるか、または、あらゆる比率で組み合わせられる、1種のジアステレオ異性体である。

#### 【0013】

鏡像異性的に濃縮された混合物は、当業者に周知の方法により測定されるように、10%以上、好ましくは50%以上、およびより好ましくは95%より高い鏡像体過剰率を有する、式(I)または関連する式で表される化合物を示す。最も好ましくは、鏡像異性的に濃縮された混合物は、98%より高い鏡像体過剰率を有する、式(I)または関連する式で表される化合物を示す。

50

## 【0014】

別の態様において、本発明は、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  の少なくとも1つまたは2つが、単結合を示す、式(I)で表される化合物を提供する。

別の態様において、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、全て単結合を示す。

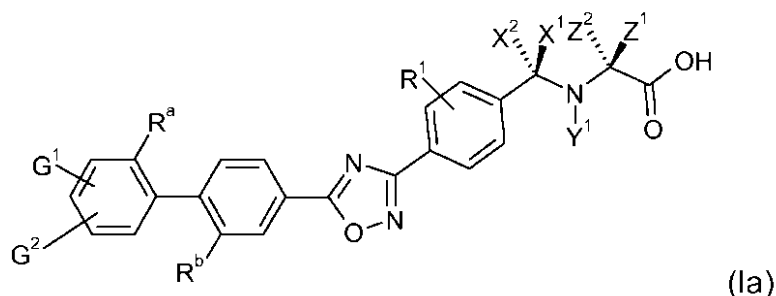
別の態様において、本発明は、 $Z^1$  および  $Z^2$  が、 $C_2$  と3～8員環を一緒に形成してもよい、式(I)で表される化合物を提供する。

## 【0015】

別の態様において、本発明は、式(Ia)

## 【化4】

10



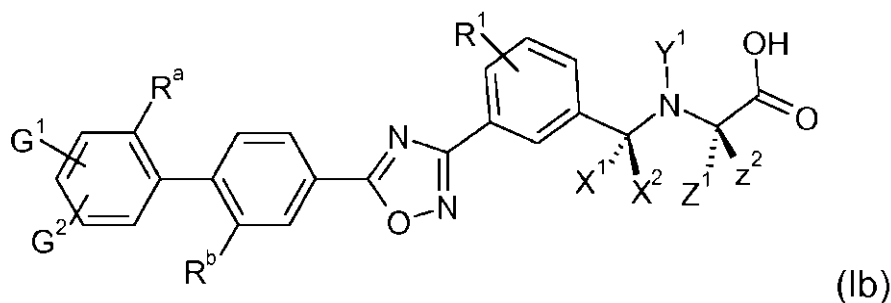
式中、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  および  $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、  
で表される化合物を提供する。

20

## 【0016】

別の態様において、本発明は、式(Ib)

## 【化5】



30

式中、 $G^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  および  $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、  
で表される化合物を提供する。

## 【0017】

特定の態様において、本発明は、 $R^b$  が、 $CF_3$  または  $CH_2OCH_3$  であり、 $R^a$  が、 $CF_3$  または  $CH_3$  であり、好ましくは、 $R^b$  が、 $CF_3$  であり、 $R^a$  が、 $CH_3$  である、式(I)、(Ia)または(Ib)で表される化合物を提供する。

40

別の特定の態様において、本発明は、 $R^b$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_2OCH_3$  であり、 $R^a$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_3$  であり、好ましくは、 $R^b$  が、 $-CF_3$  であり、 $R^a$  が、 $-CH_3$  である、式(I)、(Ia)または(Ib)で表される化合物を提供する。

## 【0018】

別の特定の態様において、本発明は、 $R^b$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_2OCH_3$  であり、 $R^a$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_3$  であり、好ましくは、 $R^b$  が、 $-CF_3$  であり、 $R^a$  が、 $-CH_3$  である、式(I)、(Ia)または(Ib)で表される化合物を提供する。

別の特定の態様において、本発明は、 $R^b$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_2OCH_3$  であり、 $R^a$  が、 $-CF_3$  または  $-CH_3$  であり、好ましくは、 $R^b$  が、 $-CF_3$  であり、 $R^a$

50

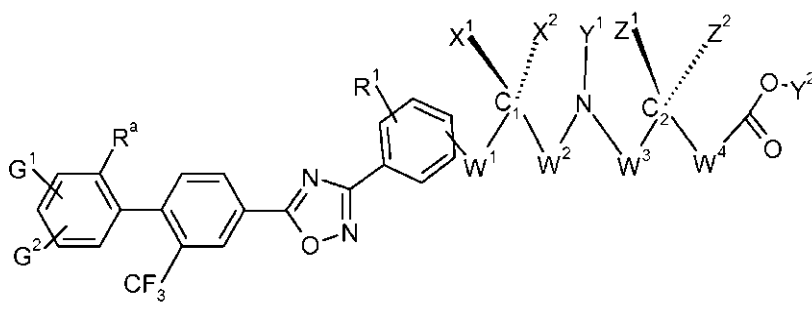
が、 $-\text{CH}_3$ であり、 $\text{Y}^2$ が、 $\text{H}$ である、式(I)または(Ia)で表される化合物を提供する。

【0019】

別の特定の態様において、本発明は、 $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ の1つが、 $-\text{CF}_3$ である、式(I)、(Ia)または(Ib)で表される化合物を提供する。

別の特定の態様において、本発明は、式(Ic)

【化6】



10

式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^a$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{G}^2$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{W}^2$ 、 $\text{W}^3$ 、 $\text{W}^4$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Y}^2$ は、上記で定義したとおりである、

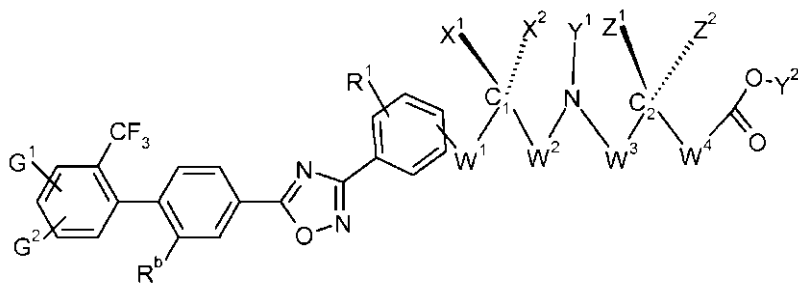
で表される化合物、ならびにこれらの薬学的に許容し得る誘導体、溶媒和物、互変異性体、塩および鏡像異性体、あらゆる比率でのこれらの混合物を提供する。

20

【0020】

別の好ましい態様において、本発明は、式(Id)

【化7】



30

式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{G}^2$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{W}^2$ 、 $\text{W}^3$ 、 $\text{W}^4$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Y}^2$ は、上記で定義したとおりである、

で表される化合物を提供する。

【0021】

別の特定の態様において、本発明は、式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)で表される化合物を提供し、式中、 $\text{R}^b$ は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Br}$ 、 $\text{Cl}$ または $-\text{CF}_3$ であり、好ましくは、 $\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CF}_3$ であり、 $\text{G}^1$ 、 $\text{G}^2$ は、互いに独立して、 $\text{H}$ 、 $\text{Hal}$ または $-\text{CH}_3$ を示し、好ましくは、 $\text{H}$ を示す。

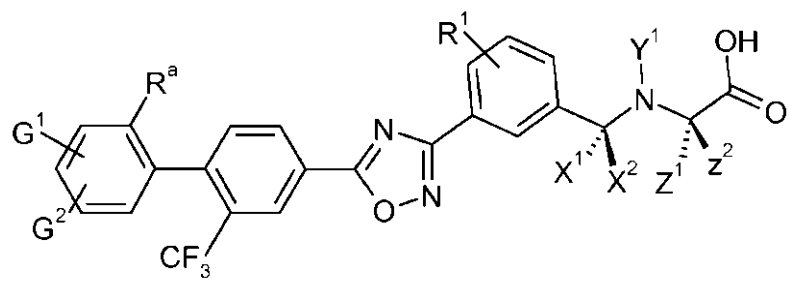
および、ここで、 $\text{R}^b$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{W}^1$ 、 $\text{W}^2$ 、 $\text{W}^3$ 、 $\text{W}^4$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ 、 $\text{Y}^1$ および $\text{Y}^2$ は、上記で定義したとおりである。

40

【0022】

より好ましい態様において、本発明は、式(Ie)：

## 【化 8】

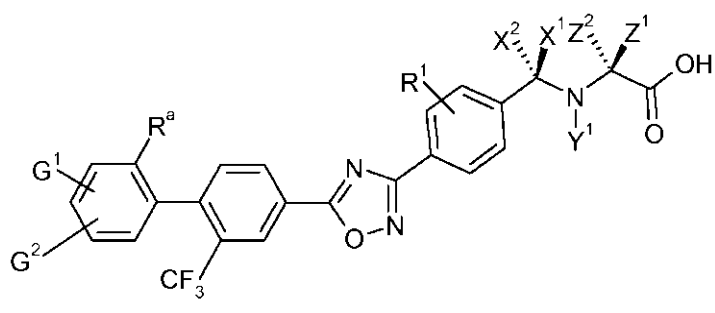


式中、 $R^a$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、  
 で表される化合物を提供する。

## 【 0 0 2 3 】

より好ましい態様において、本発明は、式 (I f) :

## 【化 9】

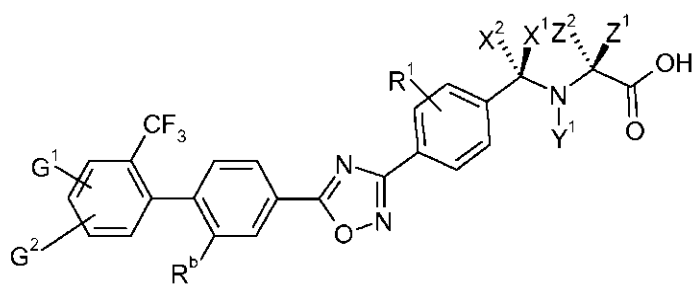


式中、 $R^a$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、  
 で表される化合物を提供する。

## 【 0 0 2 4 】

他の好ましい態様において、本発明は、式 (I g) :

## 【化 1 0】



式中、 $R^1$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、  
 で表される化合物を提供する。

## 【 0 0 2 5 】

他の好ましい態様において、本発明は、式 (I h) :

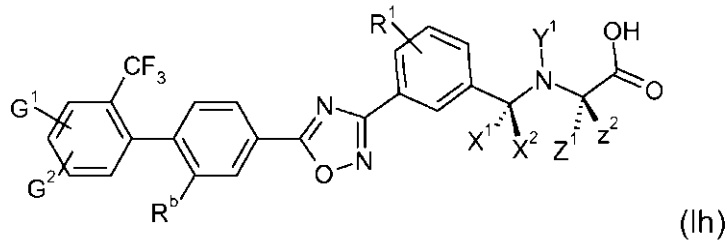
10

20

30

40

## 【化 1 1】



式中、 $R^1$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Y^1$  は、上記で定義したとおりである、

10

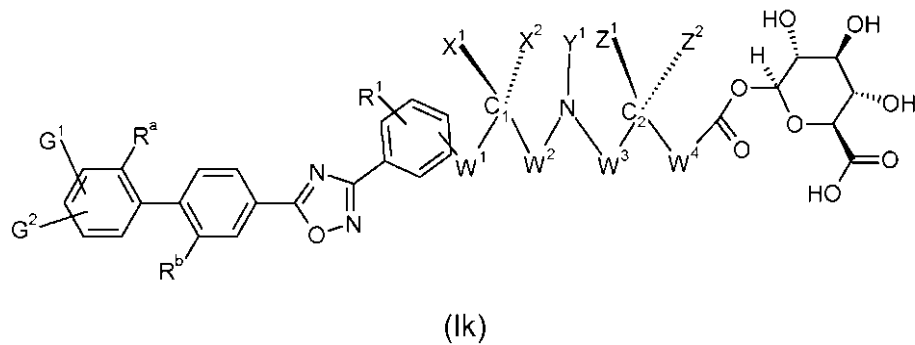
で表される化合物を提供する。

## 【0026】

他の特定の態様において、本発明は、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Id)、(Id)、(Ig) または (Ih) で表される化合物を提供し、式中、 $R^b$  は、 $-CH_2OCH_3$  である。

$Y^1$  および/または  $Y^2$  が、グルクロニドである、式 (I) で表される化合物は、例えば、式 (Ik)：

## 【化 1 2】



20

式中、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、上記で定義したとおりである、

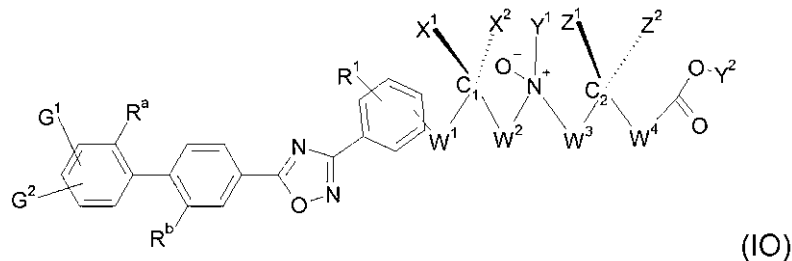
30

であり得る。

## 【0027】

式 (I) で表される化合物の酸化形態は、例えば、式 (IO)：

## 【化 1 3】



40

式中、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、上記で定義したとおりである、

であり得る。

## 【0028】

式 (I) および関連する式で表される化合物は、好ましくは、スフィンゴシン 1 - リン酸 (S1P) のための受容体上に結合している。S1P は、造血細胞により分泌され、貯蔵され、活性化血小板から放出される、生物活性スフィンゴ脂質代謝物である。Gタンパク質結合受容体 (GPCR) のファミリー上でアゴニストとして作用する。5 種のスフィ

50

ンゴシン 1 - リン酸受容体が、同定されており ( S 1 P <sub>1</sub>、S 1 P <sub>2</sub>、S 1 P <sub>3</sub>、S 1 P <sub>4</sub>、および S 1 P <sub>5</sub> であり、それぞれ E d g 1、E d g 5、E d g 3、E d g 6 および E d g 8 である、内皮細胞の分化遺伝子としてもまた既知である)、広範な細胞および組織分布を有し、ヒトおよびげっ歯類において良好に保存されている。

【 0 0 2 9 】

S 1 P は、生存、増殖および免疫応答などの多数の細胞機能に關与する。本発明の化合物は、好ましくは S 1 P <sub>1</sub> / E d g 1 受容体アゴニストとして作用し、これにより、白血球輸送を調節し、二次リンパ組織におけるリンパ球を隔離し、十分な免疫応答に必要な細胞 - 細胞相互作用を妨げることにより、免疫抑制活性を有する。本発明はまた、かかる化合物を含有する医薬組成物および処置または予防の方法を対象とする。

10

【 背景技術 】

【 0 0 3 0 】

非選択性 S 1 P <sub>1</sub> アゴニストである F T Y 7 2 0 またはフィンゴリモドは、免疫抑制活性をもたらし、再発寛解型多発性硬化症の処置において治療効果を示す。この化合物を使用した多数の刊行物が、既に出版されている : Cyster JG Annu Rev Immunol 23:127-59, 2005, Rosen H Nat Rev Immunol 5:560-570, 2005, Rosen H Trends Immunol 28:102-107, 2007, Yopp AC Clin Transplant 20:788-795, 2006, Kappos L N Engl J Med 355:1124-1140, 2006, Massberg S N Engl J Med 355:1088-1089, 2006。

【 0 0 3 1 】

免疫抑制剤は、さらに、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎ならびにクローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、バセドウ眼症、アトピー性皮膚炎および喘息などの他の疾患を含む、幅広い種類の自己免疫および慢性炎症性障害において有用である。それらはまた、癌、リンパ腫および白血病の処置のための化学療法レジメンの一部として有用である。

20

【 0 0 3 2 】

特許出願 W02006/131336 には、ビフェニル環を含むオキサジアゾール誘導体が記載されている。さらに、シクロアルキル基で置換されたフェニル基を含むオキサジアゾール誘導体は、Bioorg Med. Chem. Lett. 16 (2006) 3679-3683 により既知である。

他のオキサジアゾール誘導体は、特許出願 EP07117921.2 に記載されている。

30

【 発明の概要 】

【 0 0 3 3 】

本発明の化合物が、改善された薬物らしい特性および / または他の特性を備えた選択的 S 1 P <sub>1</sub> アゴニストであることが見出された。

本発明は、S 1 P <sub>1</sub> 受容体シグナル伝達の阻害、活性化、制御、および / または調節が役割を果たす疾患の処置および / または予防のための医薬の調製のために、式 ( I ) で表される化合物およびこれらの薬学的に許容し得る誘導体、塩、互変異性体、溶媒和物および立体異性体、あらゆる比率でのこれらの混合物を使用する。

【 0 0 3 4 】

よって、本発明は、好ましくは、S 1 P <sub>1</sub> / E d g 1 受容体のアゴニストであり、特に S 1 P <sub>1</sub> / E d g 1 受容体に対して選択性を有する化合物を含む。S 1 P <sub>1</sub> / E d g 1 受容体選択的アゴニストは、現在の治療に対して利点を有し、リンパ球隔離剤の治療域を広げ、より多量の投与でのより良好な忍容性を可能にすることにより、効能を改善する。

40

【 0 0 3 5 】

本発明は、さらに、血管機能の改善のための、単独のまたは他の活性化合物もしくは治療と組み合わせた、医薬の製造に関する。

本発明は、さらに、

( a ) 有効量の式 ( I ) または関連する式で表される化合物および / または薬学的に使用可能な誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物および立体異性体、あらゆる比率でのこれらの混合物、

50



ならびに

(b) 有効量のさらなる医薬活性成分、  
の別個のバックからなるセットまたはキットに関する。

【0036】

以下の略号は、それぞれ以下の定義をさす：

aq (水溶性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、 $\mu$ M (マイクロモル濃度) min. (分)、mm (ミリメートル) mmol (ミリモル)、mM (ミリモル濃度)、m.p. (融点)、eq (当量)、mL (ミリリットル)、 $\mu$ L (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、BINAP (2, 2' - ビス (ジスフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン、BOC (tert - 10  
ブトキシ - カルボニル)、CBZ (カルボベンゾキシ)、CDCl<sub>3</sub> (重水素化クロロホルム)、CD<sub>3</sub>OD (重水素化メタノール)、CH<sub>3</sub>CN (アセトニトリル)、c - hex (シクロヘキサン)、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、dppf (1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソプロピルエチルアミン)、

【0037】

DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO - d<sub>6</sub> (重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC (1 - (3 - ジメチル - アミノ - プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et<sub>2</sub>O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、Fmoc (フルオレニルメチルオキシカルボニル)、HATU (ジメチルアミノ - ([1, 2, 3] 20  
トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) - メチレン] - ジメチル - アンモニウムヘキサフルオロホスファート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、i - PrOH (2 - プロパノール)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィー)、MD自動分取 (質量基準自動分取)、MeOH (メタノール)、MgSO<sub>4</sub> (硫酸マグネシウム)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert - ブチルエーテル)、Mtr. (4 - メトキシ - 2, 3, 6 - トリメチルベンゼンスルホニル)、

【0038】

MW (マイクロ波)、NBS (N - ブロモスクシンイミド)、NaHCO<sub>3</sub> (重炭酸ナトリウム)、NaBH<sub>4</sub> (水素化ホウ素ナトリウム)、NMM (N - メチルモルホリン) 30  
、NMR (核磁気共鳴)、POA (フェノキシアセタート)、Py (ピリジン)、PyBOP (商標) (ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシ - トリス - ピロリジノ - ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩)、RT (室温)、Rt (保持時間)、SFC (超臨界流体クロマトグラフィー)、SPE (固相抽出)、T<sub>3</sub>P (プロピルホスホン酸無水物)、TBAF (フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム)、TBTU (2 - (1 - H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロミウムテトラフルオロボラート)、TEA (トリエチルアミン)、TFA (トリフルオロ酢酸)、THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィー)、UV (紫外線) である。

【0039】

一般に、本発明の式 (I) または関連する式で表されるキラルなオキサジアゾール化合物を、容易に入手可能な出発材料から調製してもよい。かかる出発材料が、商業的に入手可能でない場合には、それらを標準の合成手法により調製してもよい。一般に、式 (I) 40  
または関連する式で表される、任意の個々の化合物のための合成経路は、各分子の特定の置換基次第であり、かかる因子は、当業者により十分に理解される。例において以降に記載する以下の一般方法および手順を採用して、式 (I) または関連する式で表される化合物を調製してもよい。

【0040】

以下のスキームに図示される、温度、溶媒または共試薬 (co-reagent) などの反応条件は、例としてのみ定められ、制限的なものではない。典型的または好ましい実験条件 (すなわち、反応温度、時間、試薬のモル数、溶媒など) が定められた場合に、特に言及しな 50

い限り、他の実験条件もまた使えることが十分に理解されるであろう。最適反応条件は、使用される特定の反応剤または溶媒により変化し得るが、かかる条件は、当業者によりルーチンの最適化手順を使用して決定することができる。保護および脱保護法については、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994およびTheodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999を参照。

#### 【0041】

$R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  の性質に応じて、式(I)で表される化合物の合成のために異なる合成戦略を選択してもよい。以下のスキーム中で例示するプロセスにおいて、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  は、特に言及しない限り説明において上記に定義したとおりである。

10

#### 【0042】

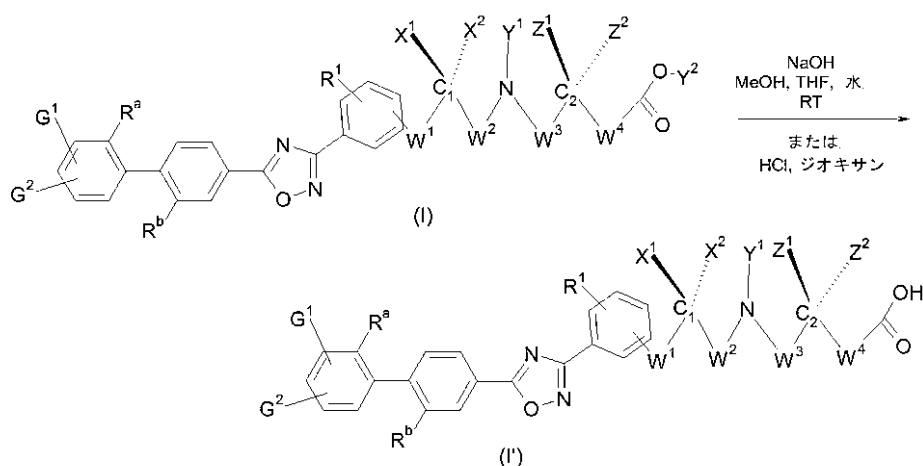
一般的に、式(I')で表される化合物(式中、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  が、前記のとおり定義され、 $Y^2$  が、Hである)は、当業者に周知の条件、例えば、THF、メタノール、エタノールもしくは水またはこれらの混合物などの好適な溶媒中、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどの金属水酸化物を使用するか、あるいは、ジオキサン、DCMなどの好適な溶媒中、例えばHClまたはTFAの酸を使用して、約20 ~ 約50 の間の温度で、好ましくは、RTで、例えば1時間 ~ 24 hの数時間、式(I)で表されるエステル誘導体(式中、 $Y^2$  が、前記で定義したとおりであり、より好ましくは、 $Y^2$  が、メチルまたはtert-ブチル基である)の加水分解により、、、調製することができる(スキーム1)。

20

#### 【0043】

#### 【化14】

スキーム1



30

#### 【0044】

式(I)で表されるエステル誘導体が、鏡像異性体の混合物として得られる場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例において説明される方法などのキラルHPLCカラムにより、分離することができる。

40

#### 【0045】

以下：

tert-ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プタノアート、  
メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - ( ジフルオロメチル ) - 2 - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ]

50

- D - アラニナート、  
 メチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルビフ  
 フェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] -  
 D - アラニナート、

メチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルビフ  
 フェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] -  
 D - アラニナート、

tert - ブチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' -  
 メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル )  
 エチル ] グリシナート、

メチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - D - アラニナート、

tert - ブチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - ( ジフルオロメチル ) - 2  
 - メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル  
 ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオ  
 ロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェ  
 ニル ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' -  
 メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル )  
 エチル ] グリシナート、

【 0 0 4 6 】

エチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフ  
 ルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フ  
 ェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート、

エチル ( 2 R ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフル  
 オロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェ  
 ニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート、

tert - ブチルN - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 メチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル  
 ) ロイシナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 メチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル  
 ) - N - メチルバリナート、

tert - ブチルN - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフル  
 オロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェ  
 ニル ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチルN - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルビフ  
 フェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] -  
 N - メチルグリシナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メ  
 チルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) -  
 2 - メチルアラニナート、

【 0 0 4 7 】

メチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチ  
 ル ] - D - アラニナート、

メチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル

10

20

30

40

50

] - L - アラニナート、  
 メチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - L - アラニナート、  
 メチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - D - アラニナート、  
 tert - ブチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 メチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニ  
 ル ) エチル ] グリシナート、  
 tert - ブチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 メチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニ  
 ル ) エチル ] グリシナート、  
 【 0 0 4 8 】  
 tert - ブチルN - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチ  
 ル ] グリシナート、  
 メチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - L - アラニナート、  
 メチルN - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - D アラニナート、  
 メチルN - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - L - アラニナート、  
 N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフ  
 エニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] ア  
 ラニナート、  
 N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフ  
 エニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] ア  
 ラニナート、  
 【 0 0 4 9 】  
 tert - ブチルN - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフ  
 ルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フ  
 エニル ) エチル ] グリシナート、  
 tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 メチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル  
 ) - N , 2 - ジメチルアラニナート、  
 tert - ブチルN - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] グリシナート、  
 tert - ブチルN - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' -  
 ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -  
 イル } フェニル ) エチル ] グリシナート、  
 tert - ブチルN - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 -  
 ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -  
 イル } フェニル ) エチル ] グリシナート、  
 tert - ブチルN - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' -  
 ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 -

10

20

30

40

50

イル}フェニル)エチル]グリシナート、

【0050】

tert - ブチルN - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル]グリシナート、

メチルN - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル] - N - メチルアラニナート、

tert - ブチルN - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル]グリシナート、

メチルN - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル]アラニナート、

tert - ブチルN - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル]グリシナート、

tert - ブチル2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル)アミノ]ブタノアート、

【0051】

tert - ブチルN - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル)エチル]グリシナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - N , 2 - ジメチルアラニナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - N - メチルアラニナート、

tert - ブチルO - ( tert - ブチル) - N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - N - メチルセリナート、

tert - ブチルN - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - 2 - メチルアラニナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル)バリナート、

【0052】

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - 2 - メチルアラニナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - 2 - メチルアラニナート、

tert - ブチルN - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル)ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}ベンジル) - N - メチルアラニナート、

tert - ブチルN - [ 2 - メトキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-N-メチルグリシナート、  
tert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシナート、

#### 【0053】

(2S)-tert-ブチル3-メチル-2-(4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)ブタノアート、

tert-ブチルN-[(1R)-1-(4-{5-[2-(メトキシメチル)-2'-メチルピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-N-メチルグリシナート、

tert-ブチルN-[(1S)-1-(4-{5-[2-(メトキシメチル)-2'-メチルピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-N-メチルグリシナート、

tert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナート、

tert-ブチルN-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナート、

に選択される式(I)で表されるエステル誘導体の調製方法を、例により具体的に記載する。

#### 【0054】

好ましい合成経路によれば、 $R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ が、上記に定義したとおりである式(I)で表される化合物を、スキーム2において概説されるように2ステッププロトコルで得ることができる。第一のステップは、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ および $G^2$ が、上記に定義したとおりである式(II)で表されるカルボン酸の、 $R^1$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ および $Z^2$ が、上記に定義したとおりである式(III)で表されるアミドキシムとのカップリングにある。かかるカップリングについての一般的プロトコルを、当業者に周知の条件および方法を使用して、以下、例において示す。

#### 【0055】

HATU、EDCまたはイソブチルクロロホルマートなどの標準的なカップリング剤を、DIEA、TEAまたはNMMなどの塩基の存在下または非存在下で、DMF、ACN、THFまたはiPrOAcなどの好適な溶媒中で、約0 からRTに上昇させた温度で、好ましくは0 で30分間から数時間使用することができる。あるいは、カルボン酸誘導体(例えば、アシルクロリド)を、アミドキシム(III)と、当業者に周知の条件および方法を使用して、ピリジンまたはDIEAなどの塩基の存在下で、トルエン、DCM、THFまたはDMFなどの好適な溶媒中で、約0 からRTに上昇させた温度で、好ましくはRTで数時間カップリングさせてもよい。

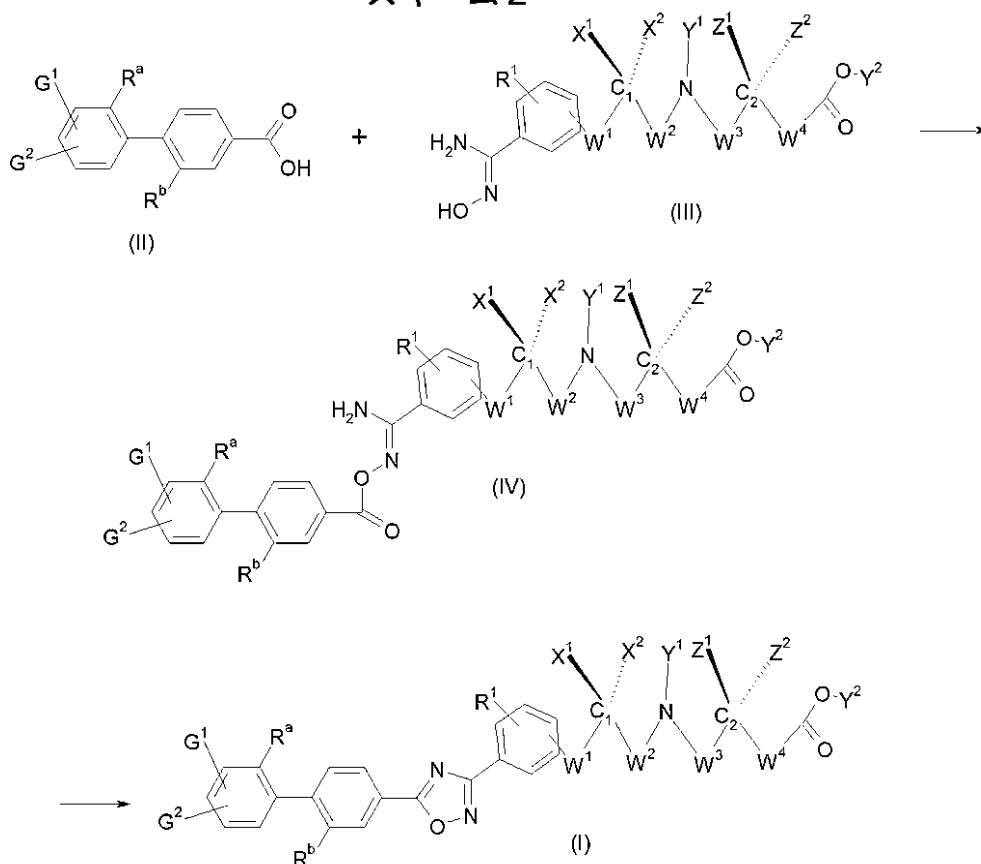
#### 【0056】

第二のステップは、オキサジアゾール(I)を生成するための、O置換アミドキシム(IV)の環化および脱水からなる。80 から約120 に上昇させた温度で、典型的には90 で、12時間と72時間との間に含まれる時間、好ましくは15時間、トルエン、ピリジン、ACN、THF、DMFまたはiPrOAcなどの好適な溶媒中で、DIEA、TEAまたはNMMなどの塩基の存在下または非存在下での熱分解などの、オキサジアゾールを調製するための当業者に周知の方法を使用する条件を例に示す。

#### 【0057】

## 【化 1 5】

## スキーム 2



10

20

## 【0058】

あるいは、式 (V) で表されるアルコール誘導体を、スキーム 3 に概説するように、対応する式 (I) で表されるアミン誘導体に転換してもよい。式 (V) で表される化合物のアルコール官能を、まず、塩化物またはスルホン酸塩などの脱離基に、当業者に周知の条件を使用して変換してもよい。例示として、式 (V) で表されるアルコール誘導体を、これに限定されないが、第 3 アミン (例えば、TEA または DIEA) などの塩基の存在下で、DCM などの好適な溶媒中で、約 20 ~ 約 50 の間の温度で、好ましくは RT で、数時間メタンスルホニルクロリドと反応させてもよい。

30

## 【0059】

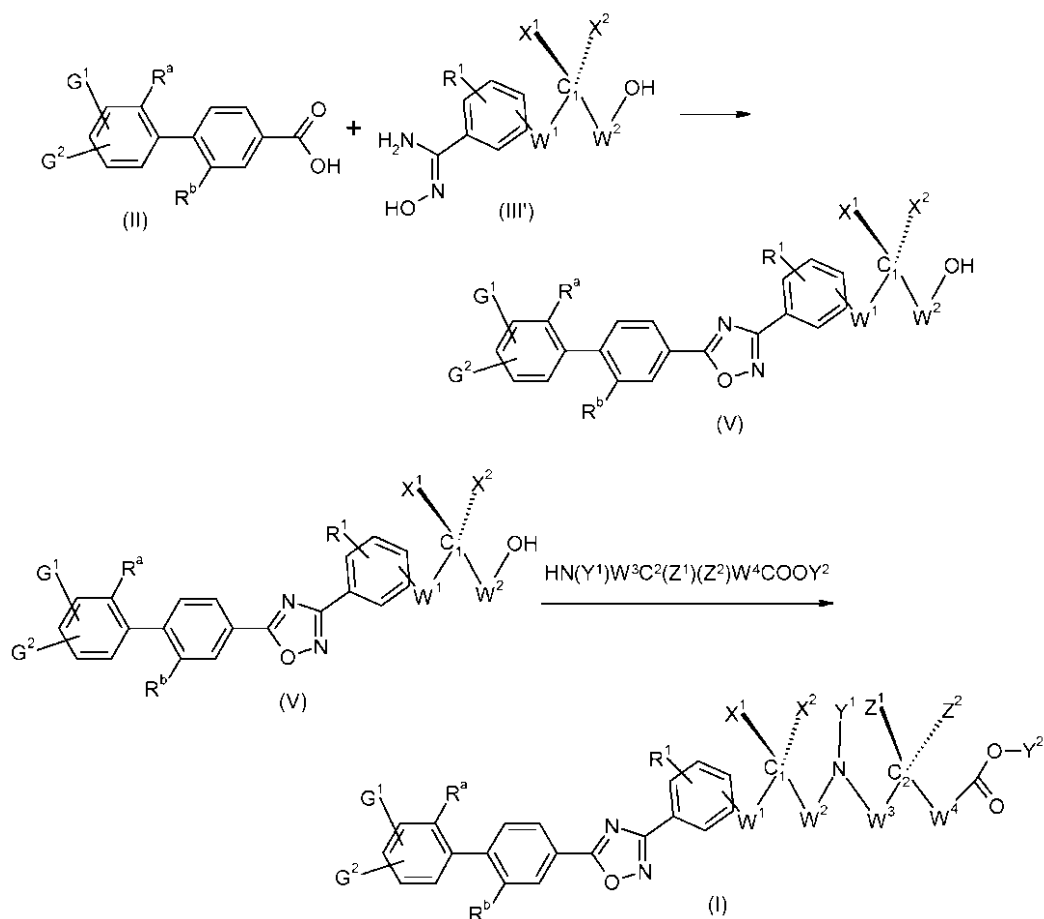
得られた化合物を、次いで、式  $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$  で表される好適なアミンと反応させて、式 (I) で表される化合物を得てもよい。あるいは、式 (V) で表されるアルコール誘導体を、これに限定されないが、スワーン酸化条件またはベンジル型アルコールに対する酸化剤としての  $MnO_2$  の使用などの当業者に周知の条件を使用して、対応するアルデヒドに酸化してもよい。これに限定されないが、シアノホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の存在下で、得られたアルデヒドの、式  $HN(Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$  で表される好適なアミンとの還元的アミノ化により、式 (I) で表される化合物が得られる。

40

## 【0060】

## 【化 16】

## スキーム 3



10

20

## 【0061】

式(V)で表されるアルコール誘導体を、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および $G^2$ が、上記に定義したとおりである式(II)で表されるカルボン酸から出発して、 $R^1$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $X^1$ および $X^2$ が、上記に定義したとおりである式(III')で表される好適なアミドキシムにより調製してもよい。

30

## 【0062】

式(V)で表されるアルコール誘導体が、鏡像異性体の混合物として得られる場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例に記載する方法などのキラルHPLCカラムにより分離することができる。

以下：

- 1 - (4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ]
- 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル) エタノール、
- (4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2
- , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール、
- (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1
- , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール、
- (3 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1
- , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール、
- (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1
- , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) エタノール、
- (3 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1
- , 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) エタノール、

40

50



に選択される式 (V) で表されるアルコール誘導体の調製方法を、例でより具体的に記載する。

【 0 0 6 3 】

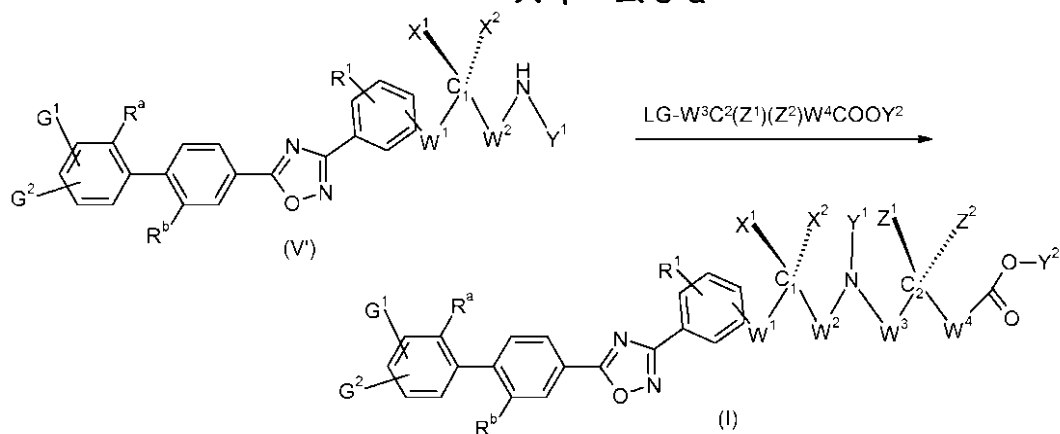
あるいは、式 (V') で表されるアミン誘導体を、スキーム 3 a に概説するように、対応する式 (I) で表されるアミン誘導体に転換してもよい。式 (V') で表されるアミンを、式  $LG - (Y^1)W^3C^2(Z^1)(Z^2)W^4COOY^2$  で表される好適な求電子剤と反応させてもよく、ここで、LG は脱離基である。好ましい脱離基は、これに限定されないが、Br などのハロゲンである。かかる反応により、式 (I) で表される化合物が得られる。

【 0 0 6 4 】

【 化 1 7 】

10

スキーム 3 a



20

【 0 0 6 5 】

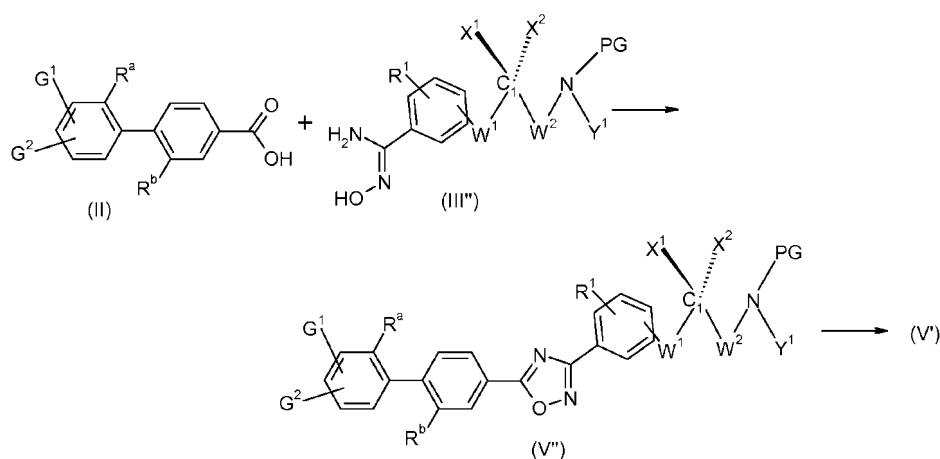
式 (V') で表されるアミン誘導体を、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および  $G^2$  が、上記に定義したとおりである式 (II) で表されるカルボン酸から出発して、 $R^1$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $X^1$  および  $X^2$  が、上記に定義したとおりである式 (III') で表される好適なアミドキシムにより調製してもよく、PG は、これに限定されないが、スキーム 3 b に概説するように、boc などの保護基である。式 (V'') で表される得られたアミン誘導体を、一脱保護ステップで、式 (V') で表されるアミン誘導体に変換することができる。

30

【 0 0 6 6 】

【 化 1 8 】

スキーム 3 b



40

【 0 0 6 7 】

式 (V') または (V'') で表される誘導体が、鏡像異性体の混合物として得られる

50

場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例に記載する方法などのキラル HPLC カラムにより分離することができる。

以下：

(1R) - 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタンアミン、  
N - メチル - 1 - (3 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) メタンアミン、  
に選択される式 (V') で表されるアミン誘導体の調製方法を、例により具体的に記載する。

【0068】

10

以下：

tert - ブチル [(1R) - 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] カルバマート、

tert - ブチルメチル (3 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} ベンジル) カルバマート、

に選択される式 (V') で表される誘導体の調製方法を、例により具体的に記載する。

【0069】

20

以下：

tert - ブチル ((1R) - 1 - {4 - [アミノ (ヒドロキシミノ) メチル] フェニル} エチル) カルバマート、

tert - ブチル {3 - [アミノ (ヒドロキシミノ) メチル] ベンジル} メチルカルバマート、

に選択される式 (III') で表されるアミドキシムの調製方法を、例により具体的に記載する。

【0070】

$R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および  $G^2$  が、上記に定義したとおりである式 (II) で表される化合物を、標準的合成手法により、例において以下に記載するように、当業者に周知の条件および方法を使用して調製してもよい (スキーム 4)。第一の合成経路において、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および  $G^2$  が、上記に定義したとおりである式 (II) で表される化合物を、金属触媒クロスカップリング反応およびそれに続く得られたエステル (VI) の加水分解により得てもよい。より詳細には、それらを、 $LG_1$  が、好ましくは Br、I またはトリフラートなどのスルホン酸エステルである安息香酸アルキル (VII) と、式 (VII) で表されるボロン酸またはエステルとの鈴木 - 宮浦カップリング反応 (Miyaura, N.; Suzuki, A. Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Takahiro I. and Toshiaki M., Tetrahedron Lett. 2005, 46, 3573-3577) により得てもよい。

30

【0071】

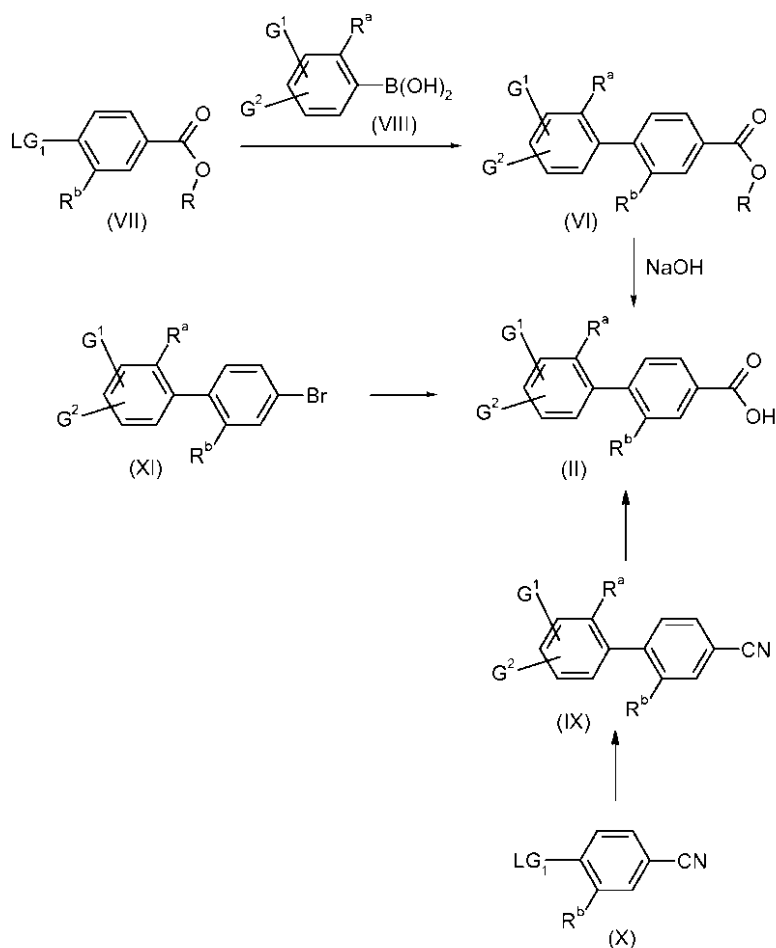
典型的な手順において、安息香酸アルキル (VII) およびボロン酸 (VII) を、トルエンおよび水の混合物などの好適な溶媒中で、 $K_2CO_3$  などの塩基および触媒量の  $Pd(PPh_3)_4$  などのパラジウム触媒の存在下で、可能ならば  $PPh_3$  などのホスフィン配位子の添加により、加熱する。得られたエステル (VI) を、NaOH などの金属水酸化物を使用して、MeOH、EtOH、水またはそれらの混合物などの好適な溶媒中で、約 20 から 60 に上昇させた温度で、好ましくは RT で数時間加水分解してもよい。

40

【0072】

## 【化 19】

## スキーム 4



10

20

## 【0073】

第二の合成経路において、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および $G^2$ が、上記に定義したとおりである式(II)で表される化合物を、カップリング反応によりそれに続く得られたニトリル(IX)の加水分解により得てもよい。式(IX)で表される得られたベンゾニトリルを、MeOHまたはEtOHなどの好適な溶媒中で、RTから還流に上昇させた温度で、好ましくは還流で数時間、例えば1~24時間NaOHなどの金属水酸化物の水溶液での処理により加水分解して対応するカルボン酸(II)にしてもよい。

30

## 【0074】

第三の合成経路において、スキーム4によれば、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、および $G^2$ が、上記に定義したとおりである式(II)で表される化合物を、式(IX)で表されるアール臭化物から2ステップで調製してもよい。第一のステップは、Et<sub>2</sub>Oなどの好適な溶媒中で、低温で、好ましくは-78℃で、nBuLiまたはtBuLiなどのリチウム化アルキルでのハロゲン-金属交換である。第二のステップは、求電子剤としての、気体としてのまたは固体状態でのCO<sub>2</sub>の添加による有機リチウム化誘導体の急冷である。

40

## 【0075】

式(II)で表される化合物が、鏡像異性体の混合物として得られる場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例に記載する方法などのキラルHPLCカラムにより分離することができる。

以下：

- 2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸、
- 2'-(ジフルオロメチル)-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸、
- 2-(メトキシメチル)-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸、

50

2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - カルボン酸、  
に選択される式 (I I) で表される化合物の調製方法を、例でより具体的に記載する。

【0076】

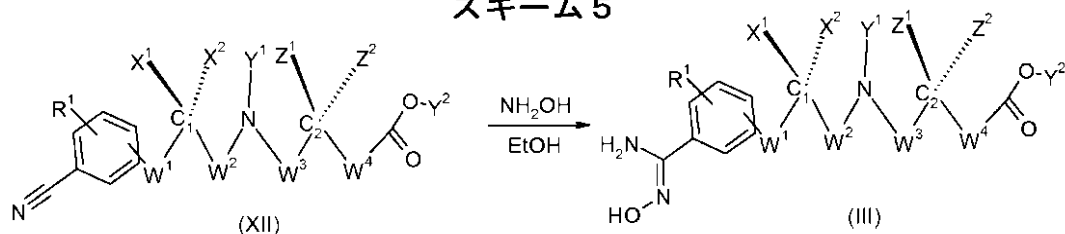
$R^1$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$  および  $Z^2$  が、上記に定義したとおりである式 (I I I) で表される化合物は、商業的に入手可能であるか、またはヒドロキシルアミンまたは塩酸ヒドロキシルアミン水溶液の、対応する式 (X I I) で表される置換されたベンゾニトリルへの添加により、EtOHなどの好適な溶媒中で、TEAなどの塩基の存在下または非存在下で、RTから約80の範囲の温度で、好ましくはRTで数時間スキーム5により調製してもよい。

【0077】

【化20】

10

スキーム5



【0078】

式 (I I I) で表される化合物が、鏡像異性体の混合物として得られる場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例に記載する方法などのキラルHPLCカラムにより分離することができる。

【0079】

以下：

tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } (メチル) アミノ ] ブタノアート、

メチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] フェニル } エチル ) - D - アラニナート、

メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート、

tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート、

tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート、

メチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル ] フェニル } エチル ) - D - アラニナート、

メチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ (ヒドロキシアミノ) (イミノ) メチル ] フェニル } エチル ) - L - アラニナート、

エチル ( 2 S ) - 2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] フェニル } エチル ) アミノ ] ブタノアート、

エチル ( 2 R ) - 2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] フェニル } エチル ) アミノ ] ブタノアート、

エチル 2 - ( { 3 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] - 5 - フルオロベンジル } アミノ ) - 4 - メチルペンタノアート、

tert - ブチル N - { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } - N - メチルバリナート、

【0080】

tert - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート、

tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル ] - 2 - フルオロベ

20

30

40

50

ンジル}アミノ) - 2 - メチルプロパノアート、  
 tert - ブチル ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル )  
 ) カルバマート、  
 メチル N - ( 1 - { 3 - [ ( ヒドロキシアミノ ) ( イミノ ) メチル ] フェニル } エチル )  
 - N - メチルアラニナート、  
 メチル tert - ブチル N - ( 1 - { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル }  
 エチル ) - N - メチルグリシナート、  
 tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート、  
 tert - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エ  
 チル ) グリシナート、  
 tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェ  
 ニル } エチル ) - N - メチルグリシナート、  
 tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェ  
 ニル } エチル ) - N - メチルグリシナート、  
 メチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N  
 - メチルアラニナート、  
 tert - ブチル N - ( 1 - { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エ  
 チル ) グリシナート、

10

## 【 0 0 8 1 】

20

tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロ  
 ベンジル } アミノ ) ブタノアート、  
 tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート、  
 tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } ( メチル ) アミノ ] プロパノアート、  
 tert - ブチル N - { 4 - [ ( アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } - O - ( tert - ブチル ) - N - メチルセリナート、  
 tert - ブチル 2 - ( { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 5 - フルオロベ  
 ンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート、  
 tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } アミノ ) - 3 - メチルブタノアート、  
 tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベ  
 ンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート、  
 tert - ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - ( N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル ) フェニル )  
 ) - 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) アセタート、

30

## 【 0 0 8 2 】

tert - ブチル 2 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 4 -  
 ( N ' - ヒドロキシカルバムイミドイル ) フェニル ) エチルアミノ ) アセタート、  
 N ' - ヒドロキシ - 4 - ( ヒドロキシメチル ) ベンゼンカルボキシミドアミド、  
 N ' - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ベンズイミドアミド、  
 N ' - ヒドロキシ - 4 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシミドアミド、  
 N ' - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシミドアミド、  
 tert - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ ( Z ) - アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェ  
 ニル } - 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ] オキシ } エチル ) - D - アラニ  
 ナート、

40

に選択される式 ( I I I ) で表される化合物の調製方法を、例でより具体的に記載する。

## 【 0 0 8 3 】

R<sup>1</sup>、W<sup>1</sup> ~ W<sup>4</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Z<sup>1</sup> および Z<sup>2</sup> が、上記に定義したと  
 りである式 ( X I I ) で表される化合物は、商業的に入手可能であるか、または式 ( X I

50

I) で表される代替化合物から、以下の例に記載するものなどの好適な相互変換手順もしくは当業者に周知の慣用の相互変換手順を使用して調製してもよい。あるいは、これに限定されないが、式(XII)で表される化合物を、式(XIIa)で表されるアルデヒドまたはケトンから、式 $\text{HN}(\text{Y}^1)\text{W}^3\text{C}^2(\text{Z}^1)(\text{Z}^2)\text{W}^4\text{COOY}^2$ で表される好適なアミンとの還元的アミノ化により、シアノホウ水素化ナトリウムなどの還元剤の存在下で調製してもよい。

【0084】

あるいは、式(XIIb)で表されるアルデヒドまたはケトンを、これに限定されないが、tert-ブタンスルフィンアミド基などのキラル補助基と、チタンエトキシドの存在下で反応させて、キラルなイミン(XIIc)に変換することができる(Elman J. A. et al. Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984-995)。当業者に既知の条件を使用して、還元または求核的付加を介してスルフィンアミド(XIId)にさらに変換することができる。スルフィニル基を、次いで、プロトン性溶媒中のHClなどの酸処理により除去し、所望のキラルなアミン(XIIe)を塩酸塩として得る。アミン(XIIe)の絶対配置は、キラル補助基の配置および還元または求核的付加に使用する条件に依存する。

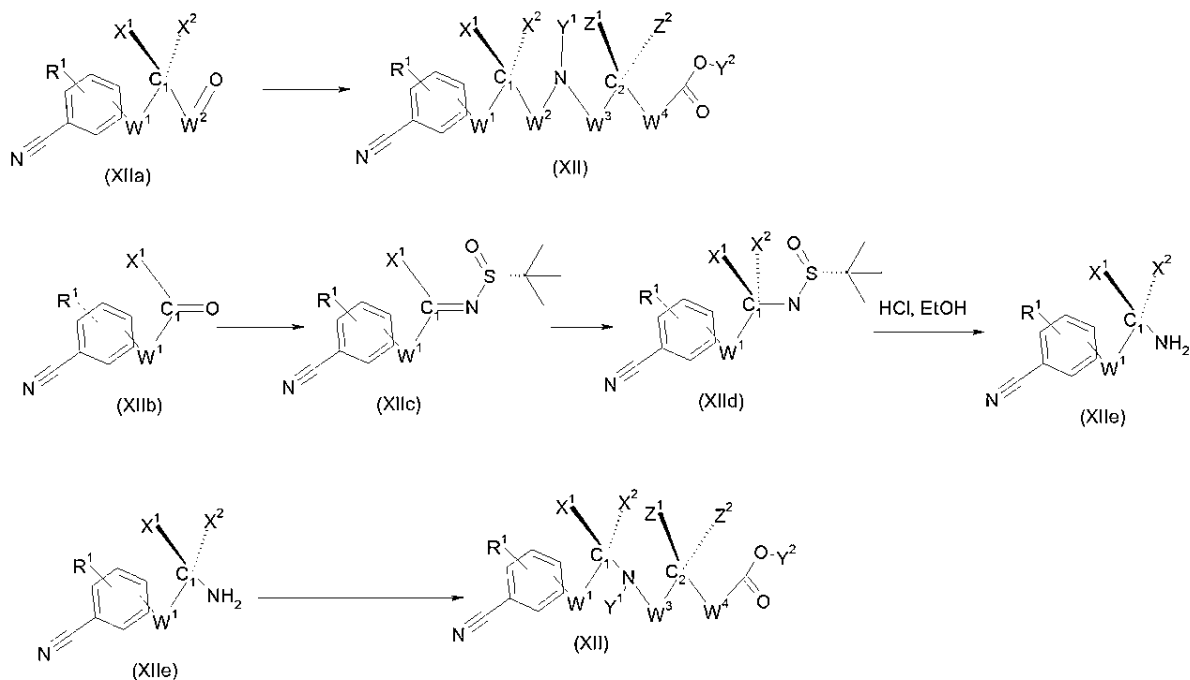
【0085】

例示として、イミン(XIIc)を、これに限定されないが、水素化ホウ素ナトリウムまたはL-セレクトリドなどの還元剤でジアステレオ選択的に還元し、キラル補助基の除去後にキラルなアミン(XIIe)を得ることができる(Elman J. A. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 626-629)。キラルなアミン(XIIe)を、好適なアルデヒドもしくはケトンでの還元的アルキル化を介して、または臭化アルキルもしくはアルキルスルホナート誘導体などの求電子剤での直接的アルキル化を介して、式(XII)で表される化合物にさらに変換することができる。

【0086】

【化21】

スキーム6



【0087】

式(XII)で表される化合物が、鏡像異性体の混合物として得られる場合には、それらを、これに限定されないが、以下の例に記載する方法などのキラルHPLCカラムにより分離することができる。

【0088】

10

20

30

40

50

以下：

tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ]  
ブタノアート、

メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよび  
メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート、

tert - ブチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート、

メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよび  
メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート、

エチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタ  
ノアートおよびエチル ( 2 R ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル  
] アミノ } ブタノアート、

【 0 0 8 9 】

tert - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 4 - メチル  
ペンタノアート、

tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] - 3  
- メチルブタノアート、

tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート  
、

tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロ  
パノアート、

tert - ブチル [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] カルバマート、

メチル N - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナート、

メチル N - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナート、

tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ]  
- 2 - メチルプロパノアート、

tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート  
、

メチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナート、

【 0 0 9 0 】

tert - ブチル N - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート、

tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] ブタノアート、

tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ]  
- 2 - メチルプロパノアート、

tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プロ  
パノアート、

tert - ブチル 3 - tert - ブトキシ - 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル )  
( メチル ) アミノ ] プロパノアート、

tert - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロ  
パノアート、

1 - tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 3 - メチ  
ルブタノアート、

tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロ  
パノアート、

tert - ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - メトキシエチル ) ( メチル )  
アミノ ) アセタート、

tert - ブチル 2 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 4 - シ  
アノフェニル ) エチルアミノ ) アセタート、

に選択される式 ( X I I ) で表される化合物の調製方法を、例でより具体的に記載する。

10

20

30

40

50

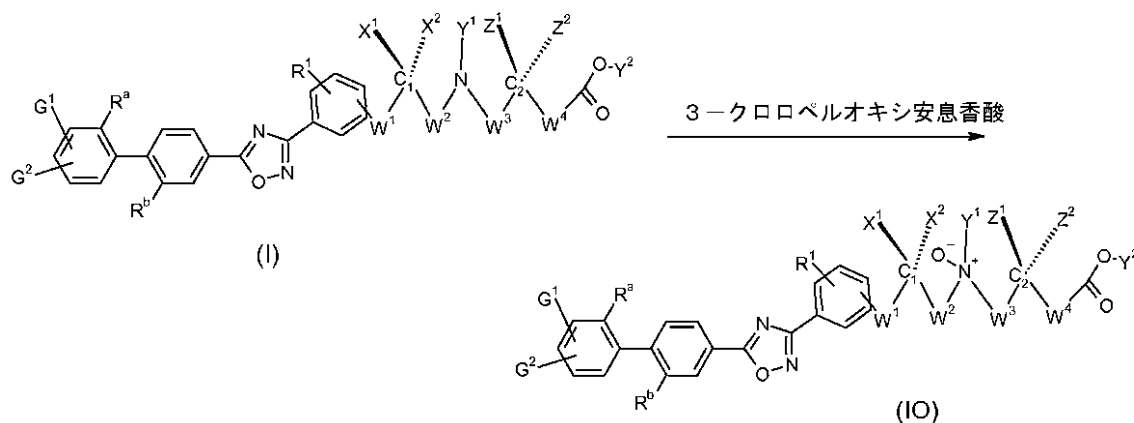
【 0 0 9 1 】

式 ( I ) で表される化合物を、 3 - クロロペルオキシ安息香酸などの酸化剤を使用して、スキーム 7 に図示されるように、式 ( I O ) で表されるそれらの酸化形態に転換することができる。

【 0 0 9 2 】

【 化 2 2 】

## スキーム 7



10

【 0 0 9 3 】

以下：

1 - [メチル ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) ニトロリル ] シクロペンタンカルボン酸、

2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) (メチル) ニトロリル ] プロパン酸、

{メチル [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] ニトロリル } 酢酸、

20

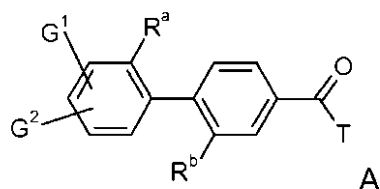
に選択される式 ( I O ) で表される化合物の調製法を、より詳細に例で記載する。

【 0 0 9 4 】

具体的態様において、本発明は、式 ( I ) で表される化合物およびその塩の調製プロセスを提供し、

式 A

【 化 2 3 】



30

40

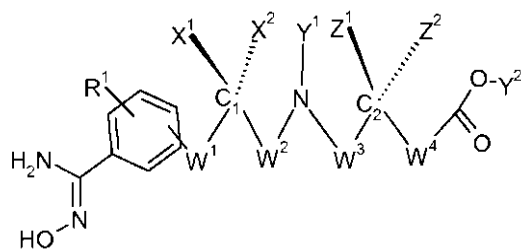
式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $R^a$  および  $R^b$  は、上記の意味を有し、 $T$  は、 $OH$  または  $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、イミダゾリル、ペンタフルオロフェノキシもしくはイソブチルクロホルマートの式 A との反応生成物などの脱離基であり、ここで、 $T$  は  $OH$  である、

で表される化合物を、

式 B



## 【化 2 4】



B

式中、 $R^1$ 、 $W_1 \sim W_4$ 、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Z_1$  および  $Z_2$  は、上

10

記の意味を有する、

で表される化合物と、

TEA、DIEAまたはNMMなどの好適な塩基の存在下で、またはTがOHである場合には、EDCなどの好適な縮合試薬の存在下で反応させること、および得られた生成物を環化させること、ならびに式(I)で表される塩基または酸を、その塩の1種に任意に変換すること、

を特徴とする。

## 【0095】

式(II)～(XII)で表される化合物を、商業的供給源から得てもよく、またはそれらを、既知の化合物から、例において以降に記載する手順もしくは当業者に周知の慣用の手順を使用して調製してもよい。

20

## 【0096】

$R^1$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $W^1 \sim W^4$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$  および  $LG_1$  が、上記に定義したとおりである、式(II)～(XII)で表される化合物を、例において以降に記載する好適な相互変換手順もしくは当業者に周知の慣用の相互変換手順を使用して、式(II)～(XII)で表される代替化合物に転換してもよい。

## 【0097】

一般的合成方法の上記一式が、式(I)の化合物および/または式(I)で表される化合物の合成のために必要な中間体を得るために適用可能でない場合には、当業者に既知の好適な調製方法を使用しなければならない。

30

## 【0098】

本発明の化合物を、Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.00 Release) からのプログラム「ACD/Name Batch」で使用される規格に従って命名した。製品バージョン：7.10、ビルド：2003年9月15日およびプログラム AUTONOM GOLD v 1.0.1.1である。

式(I)および関連する式で表される化合物はまた、これらの化合物の光学活性形態(立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体ならびに水和物および溶媒和物を含む。

## 【0099】

立体化学(S)または(R)の決定を、当業者に周知である、命名の標準的規則を使用して行う。

40

さらなる一般的プロセスによれば、式(I)およびあらゆる従属式で表される化合物を、当業者に周知の相互転換手法を採用して、式(I)およびあらゆる従属式で表される代替化合物に転換することができる。

## 【0100】

一般には、式(I)で表されるあらゆる個々の化合物の合成経路は、各分子の特定の置換基に、および必要な中間体の入手しやすさ次第であろう：同様にかかる因子は、当業者により理解される。保護および脱保護法については、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994およびTheodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley I

50

nterscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999を参照。

#### 【0101】

本発明の化合物を、適切な溶媒の蒸発からの結晶化により、溶媒分子に関連して単離することができる。塩基中心を有する式(I)で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩を、慣用の様式で調製してもよい。例えば、塩基を含まない溶液を、そのままのもしくは好適な溶液である好適な酸で処理してもよく、得られた塩を、反応溶媒のろ過によりまたは真空蒸発により単離してもよい。酸中心を有する薬学的に許容し得る塩基付加塩を、式(I)で表される化合物の溶液を好適な塩基で処理することにより、同様の様式で得てもよい。塩の両タイプを、イオン交換樹脂手法を使用して生成させるか、または相互変換してもよい。

10

#### 【0102】

使用する条件に応じて、反応時間は、一般的に、数分間～14日間であり、反応温度は、約-30～140であり、通常は、-10～90であり、特に、0～70である。

式(I)で表される化合物を、さらに、それらの官能性誘導体の1つから、加溶媒分解剤または水素化分解剤での処理により、式(I)で表される化合物を遊離させることにより得ることができる。

#### 【0103】

加溶媒分解または水素化分解に好ましい出発物質は、式(I)に一致するが、対応する保護されたアミノ基および/またはヒドロキシル基を、1つまたは2つ以上の遊離のアミノ基および/またはヒドロキシル基の代わりに含むものであり、好ましくは、アミノ保護基を担持し、N原子に結合したH原子の代わりに含むものであり、特に、R'が、アミノ保護基を示すR'-N基を担持し、HN基の代わりに含むものであり、および/またはヒドロキシル保護基を担持し、ヒドロキシル基のH原子の代わりに含むものであり、例えば、式(I)に一致するが、-COOH基の代わりに、R''がヒドロキシル保護基を示す-COOR''基を担持するものである。

20

#### 【0104】

複数の「同一のまたは異なる」保護されたアミノ基および/またはヒドロキシル基が、出発物質の分子中に存在することが可能である。存在する保護基が、互いに異なる場合には、それらは、多くの場合に選択的に切断可能である。

30

#### 【0105】

用語「アミノ保護基」は、一般的用語として既知であり、化学反応に対するアミノ基の保護(ブロック)に好適であるが、分子中の別の場所で所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。かかる基の典型は、特に、非置換または置換アシル、アリール、アラルコキシメチルまたはアラルキル基である。アミノ保護基を、所望の反応(または一連の反応)後に除去するため、さらに、それらのタイプおよび大きさは、極めて重要ではない；しかしながら、好ましいのは、1～20個の、特に1～8個の炭素原子を有するものである。

#### 【0106】

用語「アシル」は、本発明のプロセスに関連して、最も広義に理解される。脂肪族、芳香脂肪族、芳香族もしくはヘテロ環式カルボン酸またはスルホン酸、特に、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニルおよび特にアラルコキシカルボニル基から誘導されるアシル基が含まれる。かかるアシル基の例は、アセチル、プロピオニルおよびブチリルなどのアルカノイル；フェニルアセチルなどのアラルカノイル；ベンゾイルおよびトリルなどのアロイル；POAなどのアリールオキシアルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、BOC(tert-ブトキシカルボニル)および2-ヨードエトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；CBZ(「カルボ-ベンゾ-オキシ」)、4-メトキシベンジルオキシカルボニルおよびFMOCなどのアラルコキシカルボニル；ならびにMtrなどのアリール-スルホニルである。好ましいアミノ保護基は、BOCおよびMtrであり、さらに、CBZ、

40

50

F M O C、ベンジルおよびアセチルである。

【 0 1 0 7 】

用語「ヒドロキシル保護基」は、同様に一般的用語として既知であり、化学反応に対するヒドロキシル基の保護に好適であるが、分子中の別の場所で所望の化学反応が行われた後に容易に除去される基に関する。かかる基の典型は、上記の非置換または置換アリール、アラルキルまたはアシル基、さらにまたアルキル基である。ヒドロキシル保護基の性質および大きさは、所望の化学反応または一連の反応後に再び除去するため、極めて重要ではない；好ましいのは、1～20個の、特に1～10個の炭素原子を有するものである。ヒドロキシル保護基の例は、とりわけ、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロ-ベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチルおよびアセチルであり、こ

10

【 0 1 0 8 】

用語「化合物の溶媒和物」は、不活性溶媒分子および化合物の相互の引力によって形成される、不活性溶媒分子の化合物上への付加物を意味するものと解される。溶媒和物は、例えば、一水和物、二水和物またはアルコールである。

【 0 1 0 9 】

式(I)で表される化合物を、使用される保護基に応じて、例えば、強酸を使用して、有利にはT F Aまたは過塩素酸を使用するが、塩酸または硫酸などの他の無機強酸、トリクロロ酢酸などの強有機カルボン酸(strong organic carboxylic acid)、あるいはベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸をまた使用して、それら

20

【 0 1 1 0 】

追加の不活性溶媒の存在は可能であるが、常に必要ではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは有機性であり、例えば、酢酸などのカルボン酸、T H Fまたはジオキサンなどのエーテル、D M Fなどのアミド、D C Mなどのハロゲン化炭化水素、さらにまた、メタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、および水である。上記の溶媒の混合物は、さらに好適である。T F Aは、さらなる溶媒を添加しない過剰量で好ましく使用され、過塩素酸は、9：1の比の酢酸および70%過塩素酸の混合物の形態で好ましく使用される。切断の反応温度は、有利には約0～約50であり、好ましくは15～30 (R T)である。

30

【 0 1 1 1 】

B O C、O B u tおよびM t r基を、例えば、D C M中のT F Aを使用して、またはジオキサン中のおよそ3～5 N H C lを使用して、15～30で切断することができ、F M O C基を、D M F中のジメチルアミン、ジエチルアミンまたはピペリジンのおよそ5～50%溶液を使用して、15～30で切断することができる。

【 0 1 1 2 】

水素化分解的に除去することができる保護基(例えば、C B Z、ベンジルまたはそのオキサジアゾール誘導体からのアミジノ基の遊離)を、例えば、触媒(例えば、有利には炭素などの支持体上のパラジウムなどの貴金属触媒)の存在下の水素での処理により切断することができる。ここでの好適な溶媒は、上記のものであり、特に、例えば、メタノールまたはエタノールなどのアルコールあるいはD M Fなどのアミドである。水素化分解は、0～100の温度および1～200 b a rの圧力で、好ましくは20～30および1～10 b a rで一般的に行われる。C B Z基の水素化分解は、例えば、メタノール中の5～10%のP d / C上で、またはメタノール/D M F中のギ酸アンモニウム(水素の代わり)を20～30で使用して、良好に進行する。

40

【 0 1 1 3 】

好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリ-フルオロ-メチルベンゼン、クロロホルムまたはD C Mなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたは

50

t e r t - ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（T H F）またはジオキサンなどのエーテル；エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；

【 0 1 1 4 】

アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン（N M P）またはジメチル - ホルムアミド（D M F）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（D M S O）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；E t O A c などのエステル、あるいは該溶媒の混合物である。

10

【 0 1 1 5 】

エステルを、例えば、水、水 / T H F、水 / T H F / エタノールまたは水 / ジオキサン中の L i O H , N a O H または K O H を使用して、0 ~ 1 0 0 の温度でけん化することができる。さらに、エステルを、例えば、酢酸、T F A または H C L を使用して加水分解することができる。

【 0 1 1 6 】

遊離のアミノ基を、さらに、有利には、D C M または T H F などの不活性溶媒中でおよび / またはトリエチルアミンまたはピリジン等の塩基の存在下で、- 6 0 ~ + 3 0 の温度で、慣用の様式で、アシル塩化物または無水物を使用してアシル化することができ、または非置換もしくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化することができ、または C H <sub>3</sub> - C ( = N H ) - O E t と反応させることができる。

20

【 0 1 1 7 】

明細書全体を通して、用語「脱離基」は、好ましくは、C l、B r、I または例えば活性化エステル、イミダゾリドまたは 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキルスルホニル（好ましくは、メチルスルホニルオキシまたはトリフルオロメチルスルホニルオキシ）または 6 ~ 1 0 個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ（フェニルスルホニルオキシまたは p - トリルスルホニルオキシ）などの反応的に修飾された O H 基を示す。

典型的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化のためのこのタイプのラジカルは、文献に記載されている（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart などの標準書である）。

30

活性化されたエステルは、有利には、例えば H O B t または N - ヒドロキシスクシンイミドの添加を通してインシチュで生成する。

【 0 1 1 8 】

用語「薬学的に使用可能な誘導体」は、例えば、式（I）で表される化合物の塩およびいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解される。

用語「プロドラッグ誘導体」は、例えば、アルキルまたはアシル基、グルクロニドまたはオリゴペプチドのような糖で修飾され、迅速に生体中で切断されて活性化合物を生成する、式（I）で表される化合物を意味するものと解される。

これらにはまた、例えば、Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) に記載されるように、本発明の化合物の生分解性ポリマーが含まれる。

40

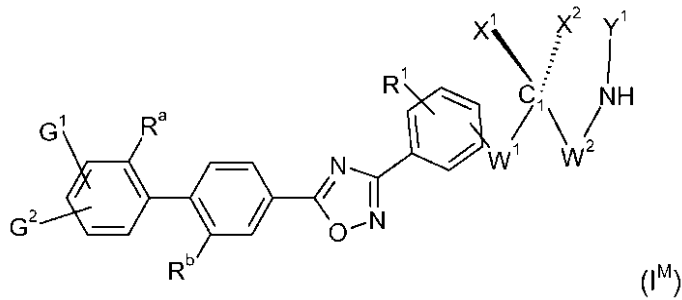
【 0 1 1 9 】

式（I）および関連する式で表される化合物の代謝物もまた、本発明の一部である。式（I）で表される化合物の代謝物は、例えば、Y<sup>1</sup> および / または Y<sup>2</sup> が、グルクロニドである式（I）で表される化合物であってもよい。かかる代謝物の例は、例えば、式（I k）で表される化合物である。

【 0 1 2 0 】

式（I）および関連する式で表される化合物の代謝物はまた、式（I<sup>M</sup>）により示すように、結合 N Y<sup>1</sup> - W<sub>3</sub> が切断された式（I）で表される化合物であってもよい。

## 【化 2 5】



10

式中、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $W^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $W^2$  および  $Y^1$  は、上記に定義したとおりである。かかる代謝物の例は、以下の表 I において言及する化合物 M 1 および M 2 である。

## 【0121】

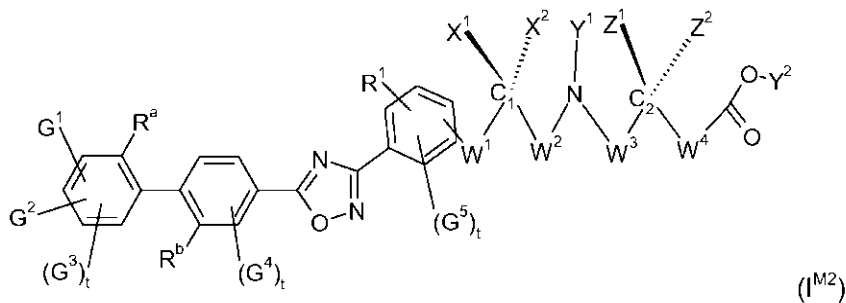
式 (I) および関連する式で表される化合物の代謝物はまた、1つのまたはいくつかの窒素原子が酸化された式 (I) および関連する式で表される化合物であってもよい。化合物 101、102 および 103 は、かかる代謝物の例を代表する。

## 【0122】

式 (I) および関連する式で表される化合物の代謝物はまた、1つのまたはいくつかの、フェニル環のような芳香系が酸化された式 (I) および関連する式で表される化合物であつてもよい。かかる代謝物を、以下の式 ( $I^{M2}$ ) により定義してもよい。

20

## 【化 2 6】

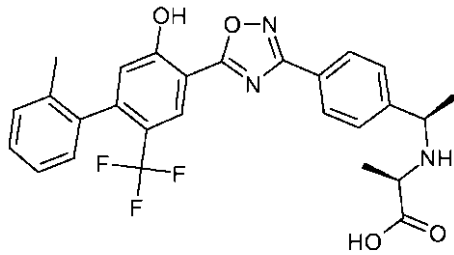


30

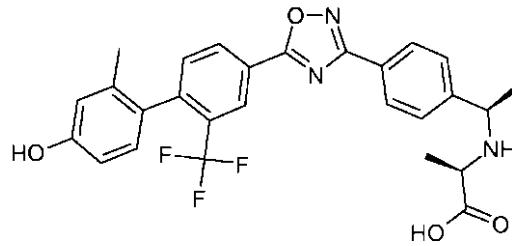
## 【0123】

式中、 $G^3$ 、 $G^4$ 、 $G^5$  は、互いに独立して、OH、示してもよく、 $t$  は、0、1、2 または 3、好ましくは、1 または 2 であり、 $G^1$ 、 $G^2$ 、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^1$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$  および  $W^4$  は、上記に定義したとおりである。かかる代謝物の例は、以下の：

## 【化 27】

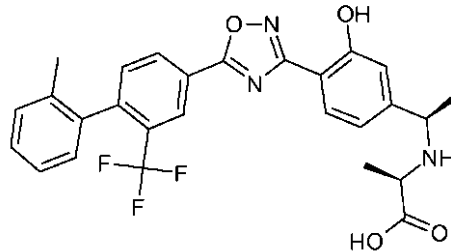


M3



M6

10



M9

20

化合物 M3、M6 および M9 である。

## 【0124】

本発明は、単独のまたは1つまたはいくつかのその代謝物と組み合わせた式(I)および関連する式で表される化合物を含む。

式(I)はまた、式(I)で表される化合物の混合物を、例えば、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:10、1:100または1:1000の比での、例えば2種のジアステレオ異性体の混合物を含む。

これらは、立体異性化合物の特に好ましい混合物である。

## 【0125】

別の好ましい態様において、式(I)で表される化合物は、以下の例において決定されるように、20倍より多い、好ましくは、50倍より多い、より好ましくは、100倍より多い、なおより好ましくは、1000倍より多いIC<sub>50</sub>値に基づき、S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>受容体に対するS<sub>1</sub>P<sub>1</sub>受容体の選択性を示す。

30

## 【0126】

本発明の好ましい化合物は、高経口バイオアベイラビリティおよび/または低クリアランスを有する。

別の好ましい態様において、本発明の化合物は、以下の例において決定されるように、20倍より多い、好ましくは、50倍より多い、より好ましくは、100倍より多い、なおより好ましくは、1000倍より多いIC<sub>50</sub>値に基づき、S<sub>1</sub>P<sub>3</sub>受容体に対するS<sub>1</sub>P<sub>1</sub>受容体の選択性を示し、本発明は、高経口バイオアベイラビリティおよび/または低クリアランスを有する。

40

## 【0127】

好ましいのは、以下：

【化 2 8】

例番号	式
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

【 0 1 2 8 】

10

20

30

40

50

【化 2 9】

例番号	式
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	

【 0 1 2 9 】

10

20

30

40

50



【化 3 0】

例番号	式
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

【 0 1 3 0】

10

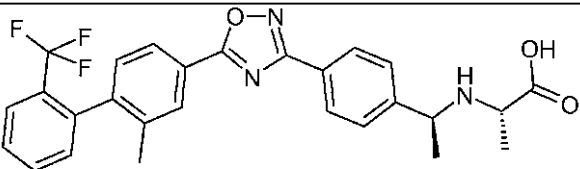
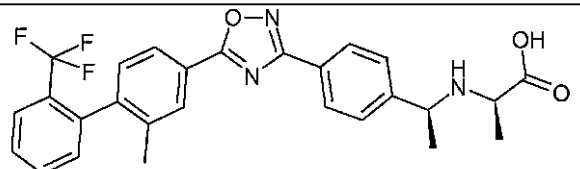
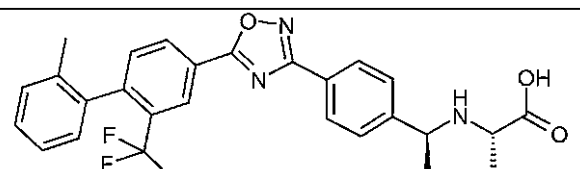
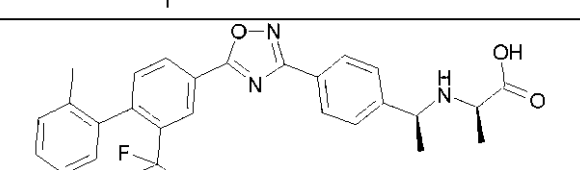
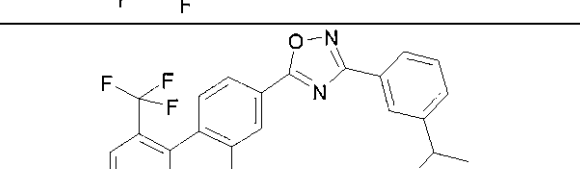
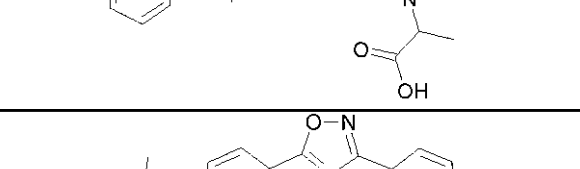
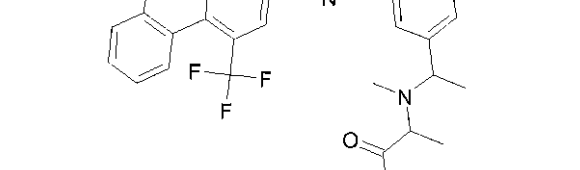
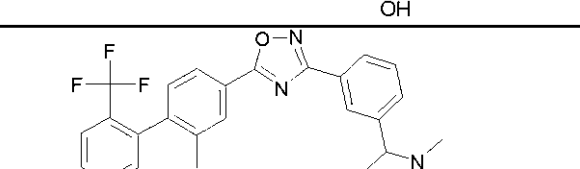
20

30

40

50

【化 3 1】

例番号	式
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	

【 0 1 3 1】

10

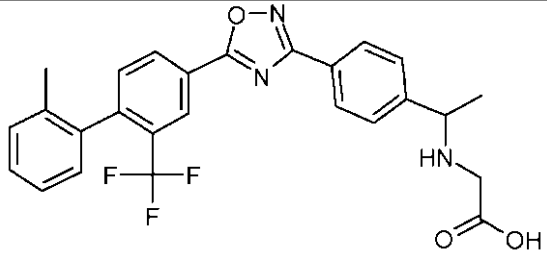
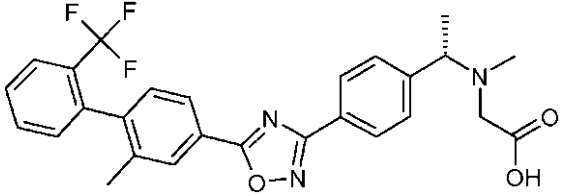
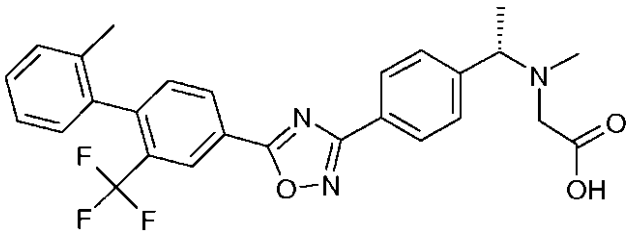
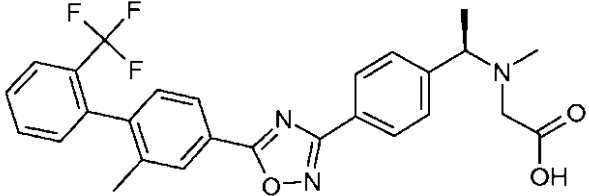
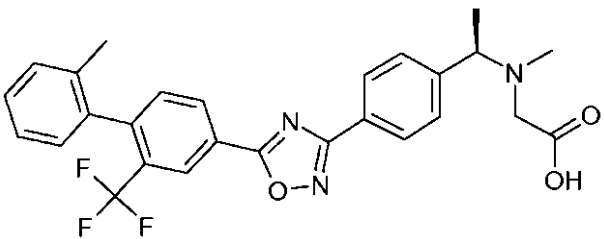
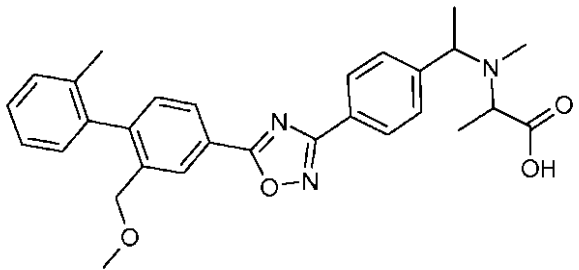
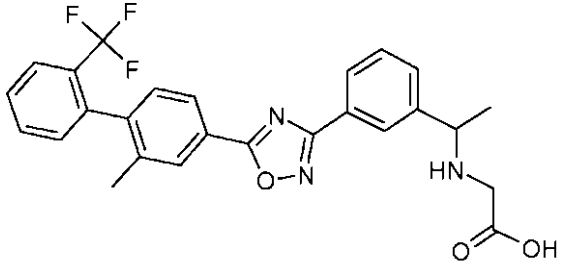
20

30

40

50

【化 3 2】

例番号	式
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

【 0 1 3 2 】

10

20

30

40

50

【化 3 3】

例番号	式
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	

【 0 1 3 3 】

10

20

30

40

50

【化 3 4】

例番号	式
47	
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

【 0 1 3 4 】

10

20

30

40

50

【化 3 5】

例番号	式
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

【 0 1 3 5 】

10

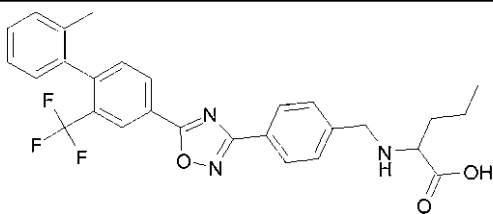
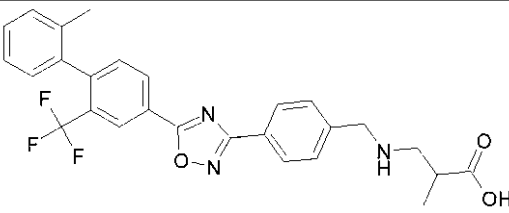
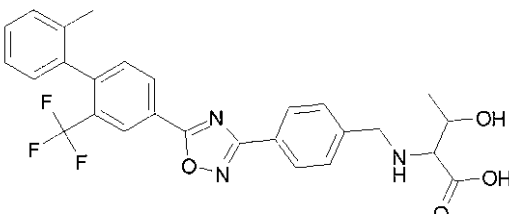
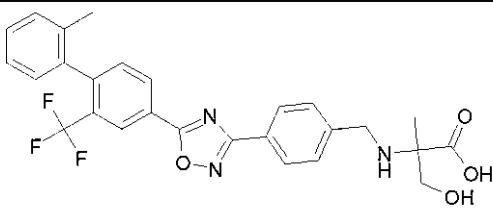
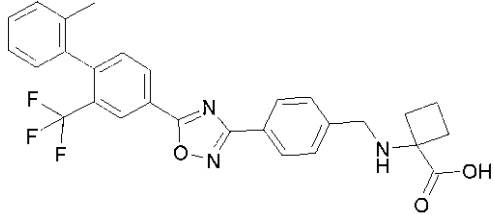
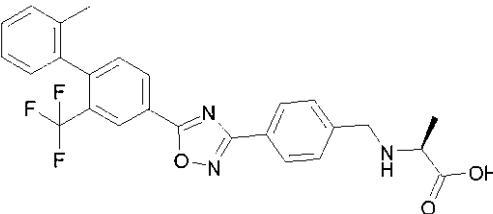
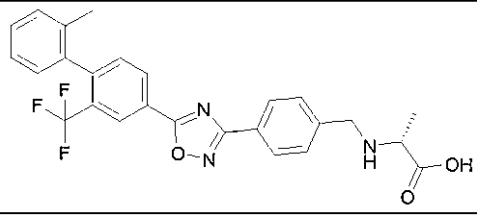
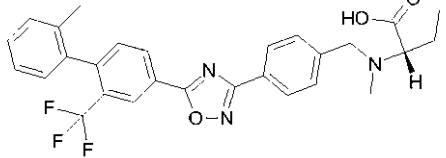
20

30

40

50

【化 3 6】

例番号	式
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	

10

20

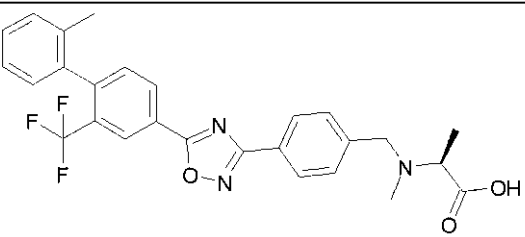
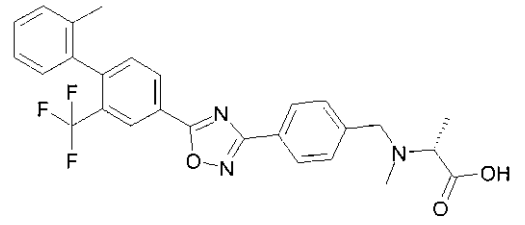
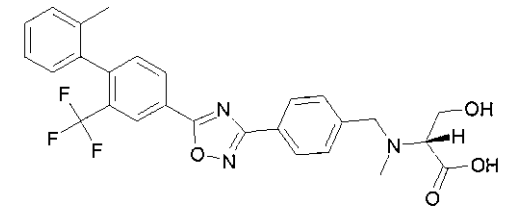
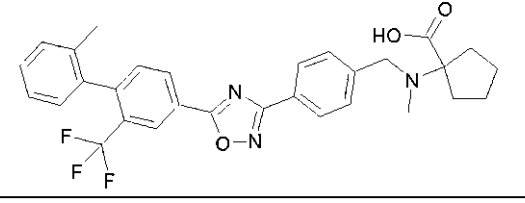
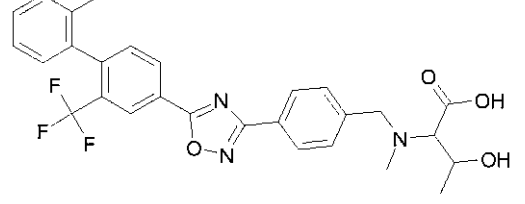
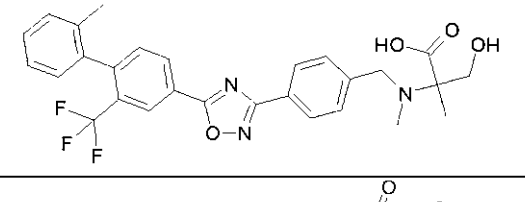
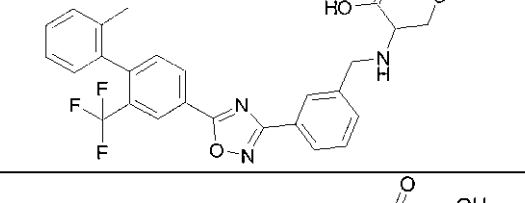
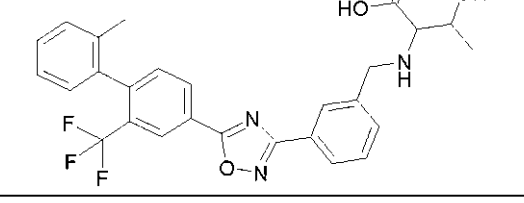
30

40

【 0 1 3 6 】

50

【化 3 7】

例番号	式
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

10

20

30

40

【 0 1 3 7 】

50



【化 3 8】

例番号	式
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

【 0 1 3 8 】

10

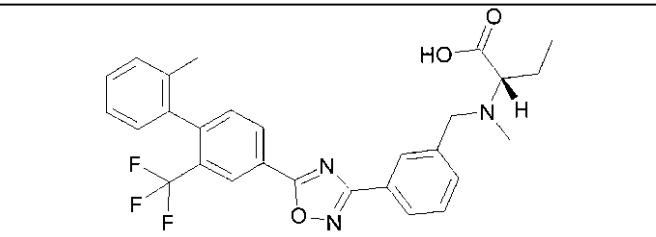
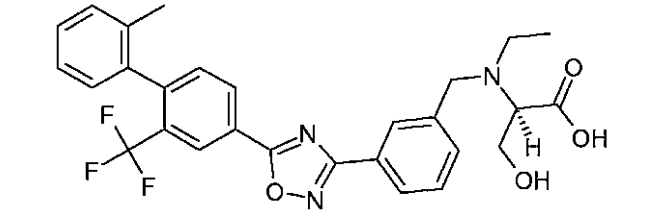
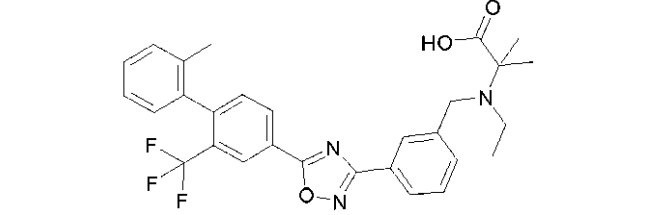
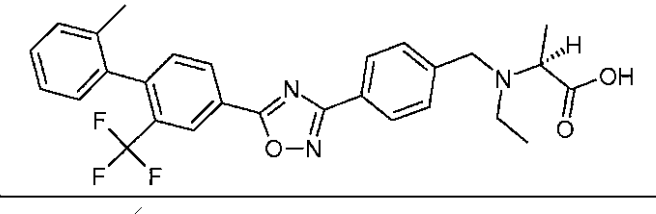
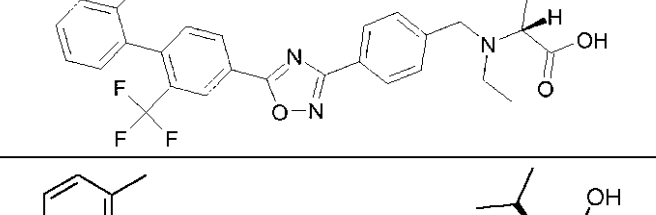
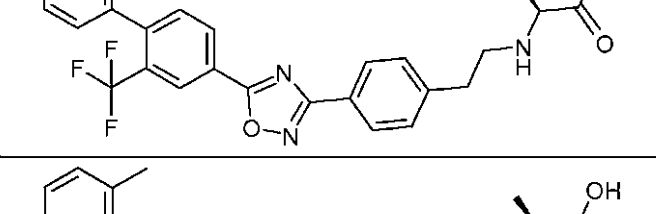
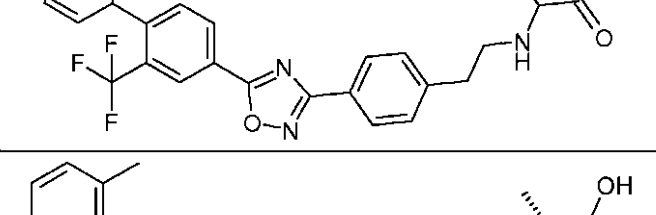
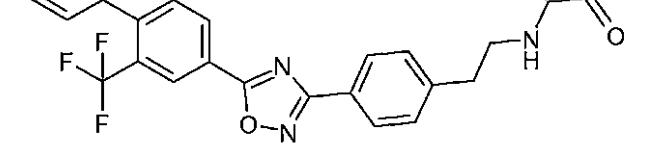
20

30

40

50

【化 3 9】

例番号	式
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	

【 0 1 3 9 】

10

20

30

40

50

【化 4 0】

例番号	式
94	
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	

【 0 1 4 0】

10

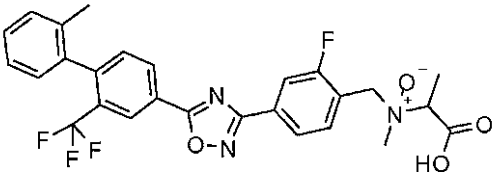
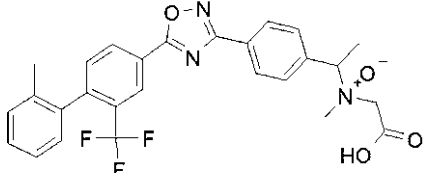
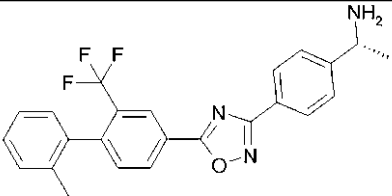
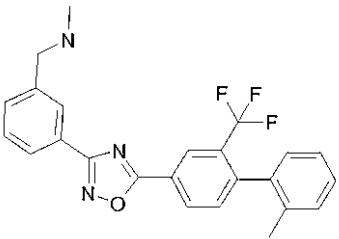
20

30

40

50

## 【化 4 1】

例番号	式
102	
103	
M1	
M2	

10

20

の例 1 ~ 96 から選択される本発明の化合物、ならびにこれらの薬学的に使用可能な誘導体、溶媒和物、塩および立体異性体、あらゆる比率でのこれらの混合物である。

## 【0141】

式 (I) で表される化合物はまた、これらの化合物の光学活性形態 (立体異性体)、鏡像異性体、ラセミ化合物、ジアステレオ異性体ならびに水和物、塩および溶媒和物を含む。

30

特定の態様において、2 つまたは 3 つ以上のキラル中心が存在する場合には、式 (I) で表される化合物を、1 種のジアステレオ異性体として得る。

「ジアステレオ異性体」は、式 (I) で表される化合物中に存在する各キラル中心が、それぞれ他に対して定義されることを意味する。

## 【0142】

同一の化学構造内で 1 つより多く生じる全てのラジカルおよび添え字 (index) について、それらの意味は、互いに独立する。

本明細書全体において、ラジカルまたはパラメータ  $R^a$ 、 $R^b$ 、 $X^1$ 、 $X^2$ 、 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $G^1$ 、 $A$ 、 $A$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$  は、特に明記しない限り、式 (I) および従属式の下で示した意味を有する。

40

## 【0143】

シクロアルキルは、3 ~ 12 個の炭素原子を含む環状アルキルである。シクロアルキルは、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、シクロヘキシルまたはシクロヘプチルを示す。

シクロアルキルアルキレンは、炭素鎖を介して分子の残基に結合し、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または 18 個の炭素原子を有するシクロアルキル基である。

シクロアルキルアルキレンは、好ましくは、シクロプロピルメチレン、シクロブチルメ

50

チレン、シクロペンチルメチレン、シクロヘキシルメチレンまたはシクロヘプチルメチレンを示す。

【 0 1 4 4 】

$R^a$  は、好ましくは、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$  であり、

$R^b$  は、好ましくは、 $-CF_3$  または  $-CH_2OCH_3$  である。

特定の態様において、本発明は、 $R^a$  および  $R^b$  の 1 つが、 $-CF_3$  または  $-CH_2OCH_3$  であり、好ましくは、 $-CF_3$  である、式 (I) で表される化合物を提供する。

Hal は、好ましくは、F、Cl または Br であり、特に F または Cl である。

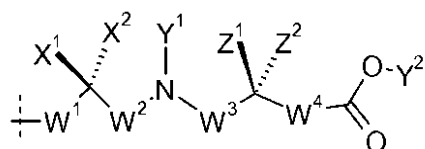
$R^1$  は、好ましくは、F または OA を示し、ここで、A は、上記に定義したとおりであり、特に F または  $-OCH_3$  である。

10

【 0 1 4 5 】

式 (I) における基

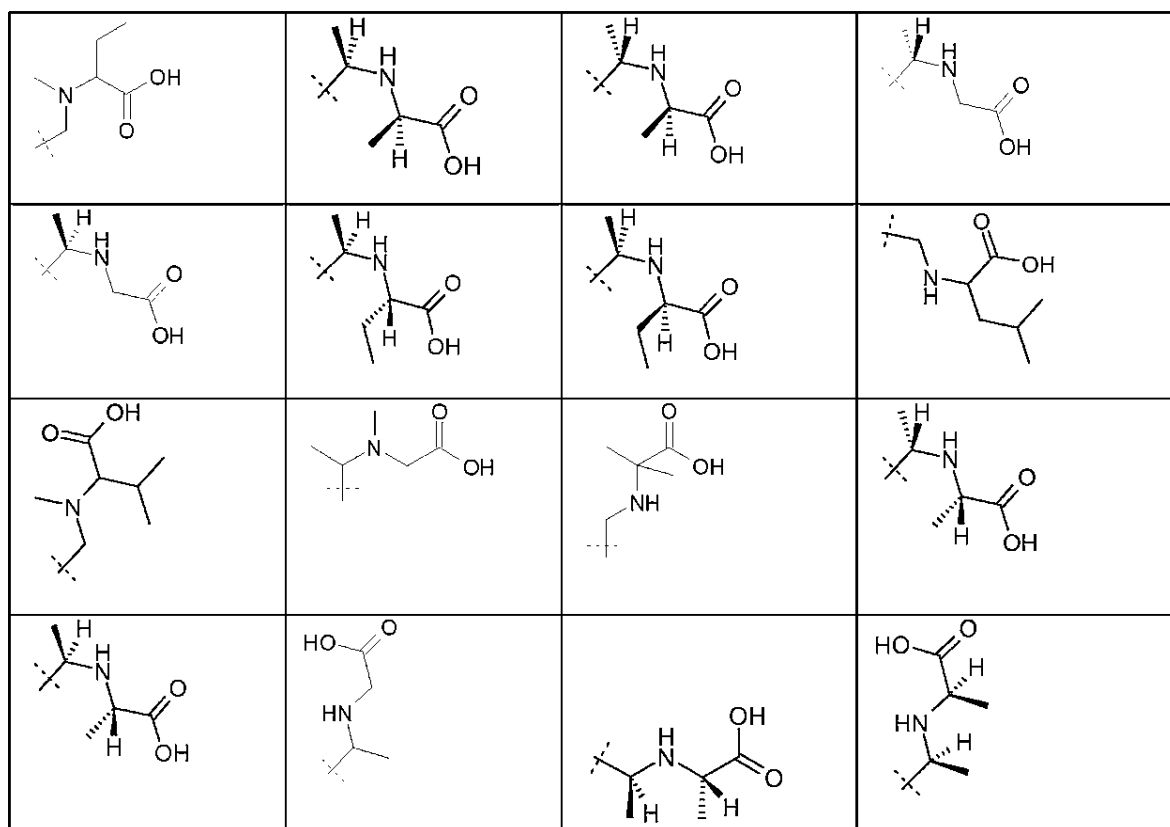
【化 4 2】



の例は、以下：

20

【化 4 3】

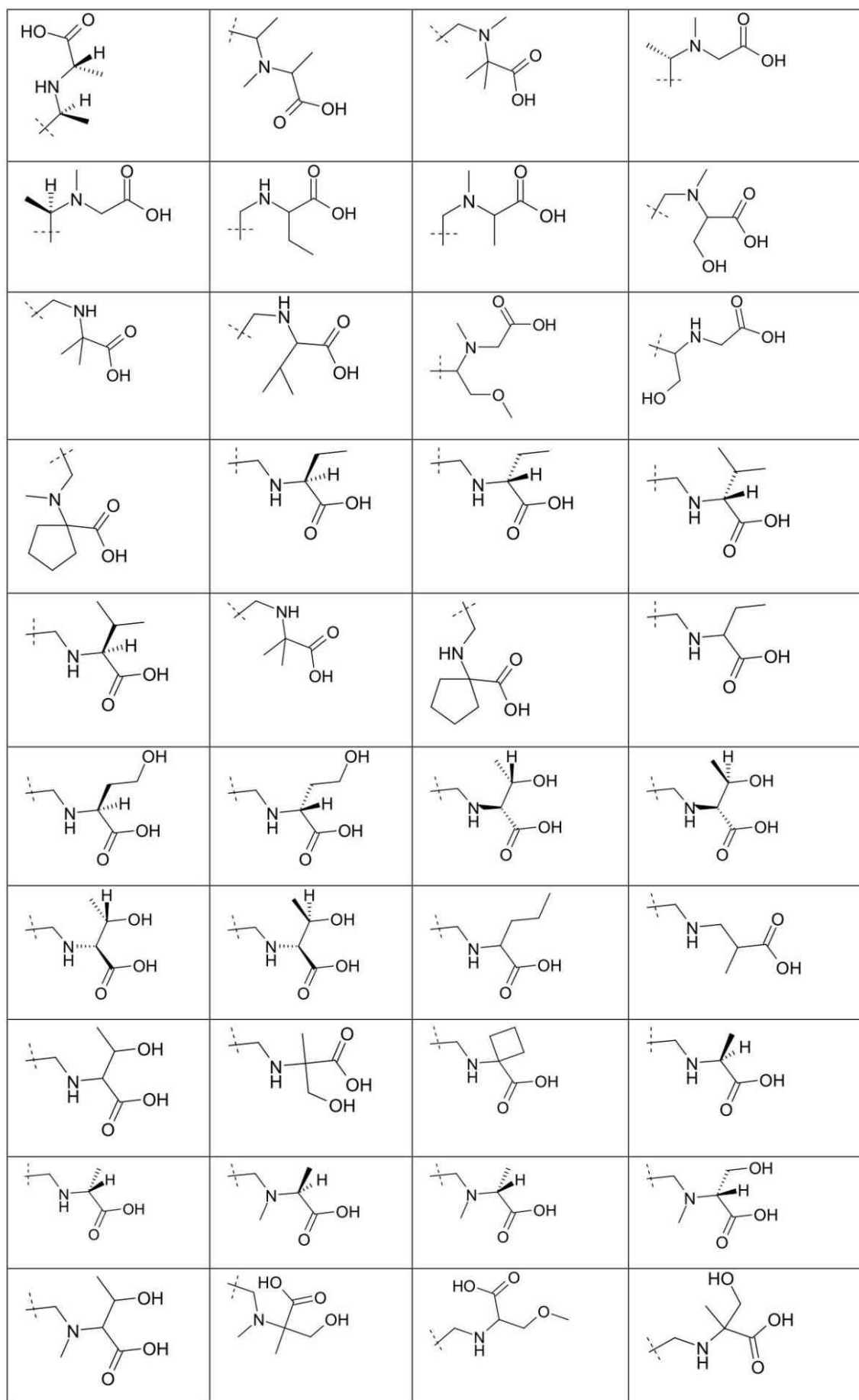


30

40

【 0 1 4 6 】

【化 4 4】



【 0 1 4 7 】

10

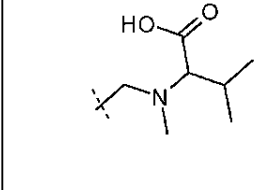
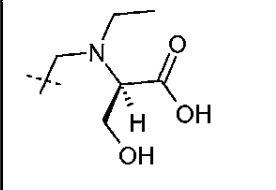
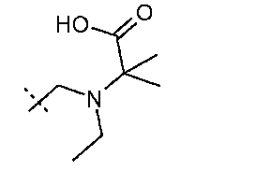
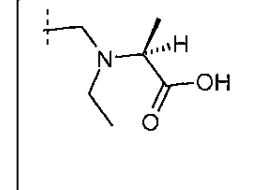
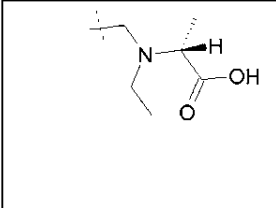
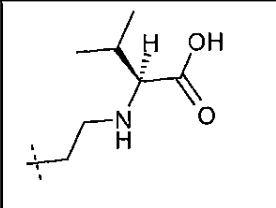
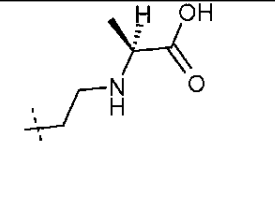
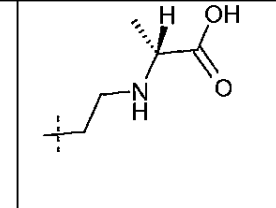
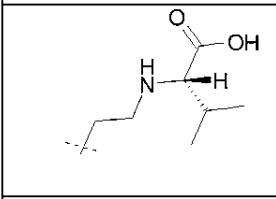
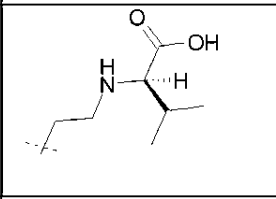
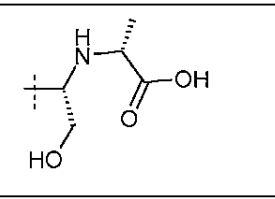
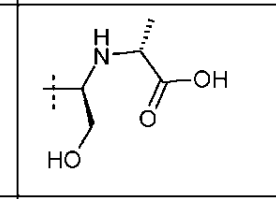
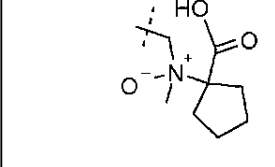
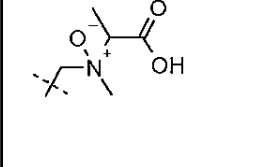
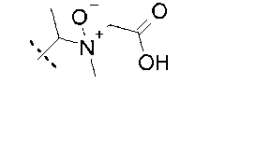

20

30

40

50

## 【化 4 5】

10

20

の基から選択される。

式（Ⅰ）で表される化合物は、1つまたは2つ以上のキラリティーの中心を有することができ、したがって、種々の立体異性形態が生じる。式（Ⅰ）は、これら全ての化合物を網羅する。

## 【0148】

さらに、式（Ⅰ）で表される化合物およびそれらの調製のための出発物質は、文献（例えば、Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartなどの標準書である）に記載されるように、反応につ

30

## 【0149】

保護および脱保護法については、Philip J. Kocienski, in “Protecting Groups”, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994およびTheodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in “Protective Groups in Organic Synthesis”, Wiley Interscience, 3<sup>rd</sup> Edition 1999を参照。

ここではより詳細に述べないが、自体公知の変法をここで使用することができる。

## 【0150】

所望により、出発物質を、インシチュで生成させることができ、これによりそれらを反応混合物から単離しないが、その代わりに直ちに式（Ⅰ）で表される化合物にさらに変換

40

することができる。  
式（Ⅰ）で表される化合物の調製のための出発化合物は、一般的に既知である。しかしながら、それらが新規である場合には、自体公知の方法により調製することができる。

## 【0151】

反応は、好ましくは、不活性溶媒中で行う。

好適な不活性溶媒の例は、ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素；トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはDCMなどの塩素化炭化水素；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、THF（THF）またはジオキサン

50

などのエーテル；

【 0 1 5 2 】

エチレングリコールモノメチルもしくはモノエチルエーテルまたはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル；アセトンまたはブタノンなどのケトン；アセトアミド、ジメチルアセトアミドまたはジメチル - ホルムアミド（DMF）などのアミド；アセトニトリルなどのニトリル；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド；二硫化炭素；ギ酸または酢酸などのカルボン酸；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；E t O A c などのエステル、あるいは該溶媒の混合物である。

【 0 1 5 3 】

薬学的塩（pharmaceutical salt）および他の形態

式（I）で表される該化合物を、最終の非塩形態で 사용할 ことができる。その一方で、本発明はまた、当該技術分野において既知の手順により種々の有機および無機の酸および塩基から誘導することができる、それらの薬学的に許容し得る塩の形態でのこれらの化合物の使用に関する。式（I）で表される化合物の薬学的に許容し得る塩形態を、慣用の方法により大部分調製する。式（I）で表される化合物が、カルボキシル基などの酸中心を含む場合には、その好適な塩の1つを、化合物を好適な塩基と反応させて、対応する塩基付加塩を得ることにより生成させることができる。

【 0 1 5 4 】

かかる塩基は、例えば、水酸化カリウムおよび水酸化ナトリウムを含むアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物；ならびに、ピペリジン、ジエタノールアミンおよびN - メチル - グルカミン（メグルミン）、ベンザチン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ベネタミン、ジエチルアミン、ピペラジン、リシン、L - アルギニン、アンモニア、トリエタノールアミン、ベタイン、エタノールアミン、モルホリンおよびトロメタミンなどの種々の有機塩基である。

【 0 1 5 5 】

塩基中心を含む、式（I）で表される特定の化合物の場合には、酸付加塩を、これらの化合物を、例えば、塩化水素または臭化水素などのハロゲン化水素、スルファート、ニトラートまたはホスファートなどの他の鉱酸およびその対応する塩、ならびにメタンスルホナート、エタンスルホナート、トルエンスルホナートおよびベンゼン - スルホナートなどのアルキル - スルホナートおよびモノアリアル - スルホナート、ならびにカーボナート、アセタート、トリフルオロ - アセタート、タルトラート、マレアート、スクシナート、シトラート、ベンゾアート、サリチラート、アスコルバートなどの他の有機酸およびその対応する塩などの、薬学的に許容し得る有機および無機酸で処理することにより生成させることができる。

【 0 1 5 6 】

したがって、式（I）で表される化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩には、以下：アセタート、アジパート、アルギナート、アスパルタート、ベンゾアート、ベンゼン - スルホナート（ベシラート）、ビスルファート、ビスルフィット、プロミド、カンホラート、カンファー - スルホナート、カブラート、カプリラート、クロリド、クロロベンゾアート、シトラート、シク라마ート、シンナマート、ジグルコナート、二水素 - ホスファート、ジニトロベンゾアート、ドデシル - スルファート、エタンスルホナート、ホルマート、グリコラート、フマラート、ガラクテラート（粘液酸由来のもの）、ガラクトツロナート、グルコヘプタノアート、グルコナート、グルタマート、グリセロホスファート、ヘミスクシナート、ヘミスルファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、ヒップラート、

【 0 1 5 7 】

塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、2 - ヒドロキシ - エタン - スルホナート、ヨージド、イセチオナート、イソブチラート、ラクタート、ラクトビオナート、マラート、マレアート、マロナート、マンデラート、メタホスファート、メタンスルホナート、メチルベン

10

20

30

40

50



ゾアート、モノ 水素 - ホスファート、2 - ナフタレンスルホナート、ニコチナート、ニトラート、オキサレート、オレアート、パルモアート、ペクチナート、パースルファート、フェニルアセタート、3 - フェニルプロピオナート、ホスファート、ホスホナート、フタレートが含まれるが、これは制限を示すものではない。塩の両タイプを、好ましくは、イオン交換樹脂手法を使用して、生成させるかまたは相互変換させてもよい。

#### 【0158】

さらに、式 (I) で表される化合物の塩基性塩には、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、鉄 (III)、鉄 (II)、リチウム、マグネシウム、マンガン (III)、マンガン (II)、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛塩が含まれるが、これは限定を示すことを意図しない。上述した塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属塩、ならびにカルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属である。薬学的に許容し得る無毒の有機塩基から誘導される、式 (I) で表される化合物の塩には、第一、第二および第三アミン、置換アミン、また天然由来の置換アミン、環状アミンが含まれ、および例えば、アルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N, N' - ジベンジル - エチレン - ジアミン (ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノール - アミン、ジエチル - アミン、2 - ジエチル - アミノ - エタノール、2 - ジメチル - アミノ - エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N - エチルモルホリン、N - エチル - ピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドラバミン、イソプロピル - アミン、リド - カイン、リシン、メグルミン (N - メチル - D - グルカミン)、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、プリン、テオブロミン、トリエタノール - アミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピル - アミンおよびトリス (ヒドロキシ - メチル) - メチルアミン (トロメタミン) などの塩基性イオン交換樹脂が含まれるが、これは限定を示すことを意図しない。

#### 【0159】

塩基性  $N_2$  含有基を含む、本発明の式 (I) で表される化合物を、 $(C_1 \sim C_4)$  - ハロゲン化アルキル、例えば、塩化、臭化およびヨウ化メチル、エチル、イソプロピルおよび tert - ブチル；ジ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル硫酸塩、例えば、硫酸ジメチル、ジエチルおよびジアミル； $(C_{10} \sim C_{18})$  ハロゲン化アルキル、例えば塩化、臭化およびヨウ化デシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリル；ならびにハロゲン化アリール -  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、例えば、塩化ベンジルおよび臭化フェネチルなどの剤を使用して四級化することができる。式 (I) で表される水溶性および脂溶性化合物の両方を、かかる塩を使用して調製することができる。

#### 【0160】

好ましい上述の薬学的塩には、アセタート、トリフルオロアセタート、ベシラート、シトラート、フマラート、グルコナート、ヘミスクシナート、ヒップラート、塩化水素、臭化水素、イセチオナート、マンデラート、メグルミン、ニトラート、オレアート、ホスホナート、ピバラート、リン酸ナトリウム、ステアラート、スルファート、スルホサリチラート、タルトラート、チオマラート、トシラートおよびトロメタミンが含まれるが、これは限定を示すことを意図しない。

#### 【0161】

式 (I) で表される塩基性化合物の酸付加塩を、遊離の塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させ、慣用の様式で塩の生成をもたらすことにより調製する。遊離の塩基を、慣用の様式で塩形態を塩基と接触させ、遊離の塩基を単離することにより、再び発生させることができる。遊離の塩基形態は、特定の評価において、その対応する塩形態と、極性溶媒中での溶解性などの特定の物性に関して異なる；しかしながら、本発明の目的のために、塩は、そうでなければそのそれぞれの遊離の塩基形態に対応する。

#### 【0162】

述べたとおり、式 (I) で表される化合物の薬学的に許容し得る塩基付加塩を、アルカリ金属およびアルカリ土類金属または有機アミンなどの金属またはアミンと生成させる。

好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムである。好ましい有機アミンは、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノール - アミン、エチレンジアミン、N - メチル - D - グルカミンおよびプロカインである。

【0163】

式(I)で表される酸性化合物の塩基付加塩を、遊離の酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させ、慣用の様式で塩の生成をもたらすことにより調製する。遊離の酸を、慣用の様式で塩形態を酸と接触させ、遊離の酸を単離することにより、再び発生させることができる。遊離の酸形態は、特定の評価において、その対応する塩形態と、極性溶媒中での溶解性などの特定の物性に関して異なる；しかしながら、本発明の目的のために、塩は、そ

10

【0164】

式(I)で表される化合物が、このタイプの薬学的に許容し得る塩を生成させることができる、1つより多い基を含む場合には、式Iはまた、多重塩を含む。典型的な多重塩には、例えば、ピタルトラート、ジアセタート、ジフマラート、ジメグルミン、ジ - ホスファート、ジナトリウムおよび三塩酸塩が含まれるが、これは限定を示すことを意図しない。

【0165】

上記に関し、本発明の関連における用語「薬学的に許容し得る塩」は、特に、この塩形態が、以前に使用されていた活性成分の遊離形態または活性成分のあらゆる他の塩形態と比較して、活性成分に薬物速度論的特性を付与する場合に、式(I)で表される化合物の塩の1つの形態での前記化合物を含む活性成分を意味するものと解される。活性成分の薬学的に許容し得る塩はまた、体内におけるその治療効果に関し、以前は有しておらず、この活性成分の薬理学に対する正の影響をも有することができる所望の薬物速度論的特性を、この活性成分に初めて提供することができる。

20

【0166】

それらの分子構造により、式(I)で表される化合物は、キラルであることができ、したがって、種々の鏡像異性形態で生じ得る。したがって、それらはラセミ形態または光学活性形態で存在し得る。

本発明の化合物のラセミ化合物または立体異性体の薬剤活性が異なり得るため、鏡像異性体を使用することが所望され得る。これらの場合において、最終生成物は、または中間体であっても、当業者に既知の、または合成においてもそのように採用される化学的または物理的手段により、鏡像異性化合物に分離することができる。

30

【0167】

ラセミアミンの場合には、ジアステレオ異性体を、混合物から光学活性分割剤との反応により生成させる。好適な分割剤は、(R)および(S)形態の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、安定なN - 保護アミノ酸（例えば、N - ベンゾイルプロリンまたはN - ベンゼンスルホニルプロリン）または種々の光学活性ショウノウスルホン酸などの光学活性酸である。また、有利なのは、光学活性分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン、セルローストリアセタートまたは炭水化物の他の誘導体またはシリカゲルに固定化された、キラルに誘導体化されたメタクリレートポリマー）の補助でのクロマトグラフ鏡像異性体分割である。この目的のための好適な溶離剤は、例えば、82 : 15 : 3の比での、例えば、ヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルなどの水溶性またはアルコール性溶媒混合物である。

40

【0168】

本発明は、さらに、少なくともさらなる1種の医薬活性成分、好ましくは、クラドリビン、またはインターフェロン、例えば、ペグもしくは非ペグインターフェロン、好ましくは、インターフェロンベータなどの他の共剤 (co-agent) などの多発性硬化症の処置に使用される医薬と、および/または血管機能を改善する化合物と組み合わせて、あるいは例えば、フィンゴリモド；シクロスポリン、ラパマイシンまたはアスコマイシン、またはそ

50

これらの免疫抑制類縁体、例えば、シクロスポリンA、シクロスポリンG、FK-506、ABT-281、ASM981、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシンなど；

【0169】

コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオブレン；メトトレキサート；レフルノミド；ミゾリピン；ミコフェノール酸；ミコフェノラートモフェチル；15-デオキシスベルグアリン；ジフルコルトロンバレラート；ジフルブレドナート；アルクロメタゾンジプロピオナート；アムシノニド；アムサクリン；アスパラギナーゼ；アザチオプリン；パシリキシマブ；ベクロメタゾンジプロピオナート；ベタメタゾン；ベタメタゾンアセタート；ベタメタゾンジプロピオナート；ベタメタゾンホスファートナトリウム；ベタメタゾンバレラート；ブデソニド；カプトプリル；クロルメチンクロル水和物；クラドリピン；クロベタソールプロピオナート；コルチゾンアセタート；コルチバゾール；シクロホスファミド；シタラピン；ダクリズマブ；ダクチノマイシン；デソニド；デソキシメタゾン；デキサメタゾン；デキサメタゾンアセタート；デキサメタゾンイソニコチナート；デキサメタゾンメタスルホベンゾアートナトリウム；デキサメタゾンホスファート；デキサメタゾンテブタート；ジクロリゾンアセタート；ドキシソルピシンクロル水和物；

10

【0170】

エピルピシンクロル水和物；フルクロロロンアセトニド；フルドロコルチゾンアセタート；フルドロキシコルチド；フルメタゾンピバラート；フルニソリド；フルオシノロンアセトニド；フルオシノニド；フルオコルトロン；フルオコルトロンヘキサノアート；フルオコルトロンピバラート；フルオロメトロン；フルブレドニデンアセタート；フルチカソンプロピオナート；ゲムシタピンクロル水和物；ハルシノニド；ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾンアセタート、ヒドロコルチゾンブチラート、ヒドロコルチゾンヘミスクシナート；メルファラン；メブレドニゾン；メルカプトプリン；メチルブレドニゾロン；メチルブレドニゾロンアセタート；メチルブレドニゾロンヘミスクシナート；ミソプロストール；ムロモナブ-cd3；ミコフェノラートモフェチル；パラメタゾンアセタート；

20

【0171】

プレドナゾリン、プレドニゾロン；プレドニゾロンアセタート；プレドニゾロンカプロアート；プレドニゾロンメタスルホベンゾアートナトリウム；プレドニゾロンホスファートナトリウム；プレドニゾン；プレドニリデン；リファンピシン；リファンピシンナトリウム；タクロリムス；テリフルノミド；サリドマイド；チオテパ；チキソコルトールピバラート；トリアムシノロン；トリアムシノロンアセトニドヘミスクシナート；トリアムシノロンベネトニド；トリアムシノロンジアセタート；トリアムシノロンヘキサセトニド；免疫抑制モノクロナール抗体、例えば、白血球受容体に対するモノクロナール抗体、例えば、MHC、CD2、CD3、CD4、CD7、CD25、CD28、B7、CD40、CD45またはCD58またはそれらのリガンド；

30

【0172】

または他の免疫調節化合物、例えば、CTLA41g、または他の接着分子阻害剤、例えば、セレクチンのアンタゴニストおよびVLA-4のアンタゴニストを含むmAbsまたは低分子量阻害剤である免疫抑制剤と組み合わせてと組み合わせた、式(I)および関連する式で表される化合物の使用に関する。好ましい組成は、シクロスポリンA、FK506、ラパマイシンまたは40-(2-ヒドロキシ)エチル-ラパマイシンおよびフィンゴリモドでのものである。これらのさらなる、例えばインターフェロンベータなどの医薬を、同時にまたは連続して、例えば皮下、筋肉内または経口経路により投与し得る。

40

これらの組成物を、ヒトおよび獣医学における医薬として使用することができる。

【0173】

医薬処方物を、予め決定した量の投与単位毎の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。かかる単位は、例えば、0.5mg~1g、好ましくは、1mg~700mg、特に好ましくは、5mg~1000mgの本発明の化合物を含むことができ、処置される疾患、投与方法および年齢、体重および患者の状態次第であり、または医薬処方物

50

を、予め決定した量の投与単位毎の活性成分を含む投与単位の形態で投与することができる。好ましい投与単位処方物は、上記に示したように、活性成分の1日用量または部分用量、あるいはその対応する画分を含むものである。さらに、このタイプの医薬処方物を、薬剤の技術分野において一般的に既知のプロセスを使用して調製することができる。

#### 【0174】

医薬処方物を、あらゆる所望の好適な方法を介した投与のために適合させることができ、例えば、経口（頬側または舌下を含む）、直腸、経鼻、局所（頬、舌下または経皮を含む）、膣または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む）方法による。かかる処方物を、薬学の分野において既知のあらゆるプロセスを使用して、例えば、活性成分に賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）を組み合わせることにより調製できる。

10

#### 【0175】

経口投与に適合させた医薬処方物を、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液体中の溶液または懸濁液；食用泡(edible foam)または泡食品(foam food)；あるいは、水中油滴型液体エマルジョンまたは油中水滴型液体エマルジョン、などの別個の単位として投与することができる。

#### 【0176】

よって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合には、活性成分の構成要素を、例えば、エタノール、グリセリン、水などの経口用の、無毒性である、薬学的に許容可能な不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細サイズに粉末状にし、それを類似の方法で粉末状にされた、例えばスターチまたはマンニトールなどの、例えば食用炭水化物などの薬学的賦形剤と混合することにより調製する。フレーバー剤、保存料、分散剤および色素が、同様に存在してもよい。

20

#### 【0177】

カプセルを、上記のように粉末混合物を調製し、これでゼラチンの殻を充填することにより製造する。例えば固体形態の、高分散ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどの流動促進剤および潤滑剤を、充填操作の前に粉末混合物に加えることができる。例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤を、カプセルが摂取された後の医薬の利用率を高めるために、同様に加えてもよい。

30

#### 【0178】

さらに、所望または必要である場合には、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素を、同様に混合物中に組み入れることができる。好適な結合剤には、スターチ、ゼラチン、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから作られる甘味料などの天然糖、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなどの天然および合成ゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。

#### 【0179】

40

崩壊剤には、これらに限定されないが、スターチ、メチルセルロース、寒天、ペントナイト、キサンタンガムなどが含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化するかまたは乾式プレスし、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮することにより処方され、錠剤が得られる。粉末混合物を、上記のように、好適な方法で粉末化された化合物を、希釈剤または基剤と、および任意に例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドンなどの結合剤、例えばパラフィンなどの溶解遅延剤、例えば第四級アンモニウム塩などの吸収促進剤および/または例えばペントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製する。

#### 【0180】

50

粉末混合物を、それを例えばシロップ、スターチペースト、アカシア粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤により湿潤させ、ふるいを通してそれを圧縮することにより顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物を打錠機に通して、砕けて顆粒を形成する不均一な形状の塊を得ることができる。錠剤鑄型に付着することを防ぐために、顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加により潤滑化させることができる。

#### 【0181】

潤滑化された混合物を、次に圧縮し、錠剤を得る。活性成分はまた、自由に流動する (free-flowing) 不活性賦形剤と組み合わせて、次に直接圧縮して、顆粒化または乾式プレスを行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびワックスの光沢層からなる、透明なまたは不透明な保護層が存在してもよい。色素を、異なる用量単位を差別化することを可能にするために、これらの被膜に添加することができる。

10

#### 【0182】

例えば溶液、シロップおよびエリキシルなどの経口液体を、用量単位の形態で調製することにより、所定の量が予め特定された量の化合物を含むことができる。シロップを、水溶液中の化合物を好適なフレーバー剤で溶解させることにより調製することができ、一方でエリキシルを、無毒性アルコールビヒクルを使用して調製する。懸濁液を、無毒性ビヒクル中の化合物の分散により処方することができる。例えばエトキシ化されたイソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳

20

#### 【0183】

経口投与のための用量単位処方物を、所望される場合には、マイクロカプセルにカプセル化することができる。処方物をまた、放出が延長または遅延されるように、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に粒子状材料を被覆することまたは包埋することなどにより調製することができる。

#### 【0184】

式 (I) で表される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的官能性誘導体ならびに他の活性成分をまた、例えば小型単層ベシクル、大型単層ベシクルおよび多層ベシクルなどのリボソーム送達系の形態で投与することができる。リボソームを、例えばコレステロール、ステアリルアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。

30

#### 【0185】

式 (I) で表される化合物ならびにその塩、溶媒和物および生理学的官能性誘導体ならびに他の活性成分をまた、化合物分子が結合したモノクロナール抗体を独立した担体として使用して送達することができる。化合物をまた、標的医薬担体として可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーには、パルミトイルラジカルで置換された、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンが包含されてもよい。化合物を、さらに、医薬の制御放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-イブシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレートおよびヒドロゲルの架橋されたまたは両親媒性ブロックコポリマーなどと結合させてもよい。

40

#### 【0186】

経皮投与に適合された医薬処方物を、独立したプラスターとして、レシピエントの表皮との拡張された密接な接触のために投与することができる。よって、例えば、活性成分を、一般的に Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に記載されるように、プラスターからイオン泳動により、送達することができる。

50

## 【 0 1 8 7 】

局所投与に適合された薬学的化合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ジェル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして処方できる。

眼または他の外部組織、例えば口および皮膚、の処置のために、処方物を、好ましくは、局所的軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を得るための処方物の場合において、活性成分を、パラフィン性または水混和性クリーム基剤のいずれかと共に用いることができる。代替的に、活性成分を処方し、水中油滴型クリーム基剤または油中水滴型基剤と共にクリームとして得ることができる。

## 【 0 1 8 8 】

眼への局所適用に適合された医薬処方物には、活性成分が、好適な担体に、特に水性溶媒に溶解されるか懸濁された点眼剤が含まれる。

口腔中の局所適用に適合された医薬処方物には、薬用キャンディー、トローチおよびマウスウォッシュが含まれる。

## 【 0 1 8 9 】

直腸投与に適合された医薬処方物を、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

担体物質が固体である、経鼻投与に適合された医薬処方物には、例えば  $20 \sim 500$  ミクロンの範囲の粒径を有し、鼻から吸い込んで摂取される方法で、すなわち鼻の近傍に保持され、粉末を含有する容器から鼻腔を経由した急速な吸入により投与される粗粉末を含む。担体物質として液体を伴う鼻腔用スプレーまたは点鼻剤に好適な処方物には、水または油中の活性成分溶液が含まれる。

## 【 0 1 9 0 】

吸入による投与に適合された医薬処方物には、エアロゾル、噴霧器または吸入器を備えた種々の加圧ディスペンサーにより発生させることができる、微粒子ダストまたはミストが含まれる。

膈内投与に適合された医薬処方物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、泡またはスプレー処方物として投与することができる。

## 【 0 1 9 1 】

非経口投与に適合された医薬処方物には、抗酸化剤、緩衝液、静菌物質(bacteriostatics)および溶質を含み、それにより処方物は処置されるべきレシピエントの血液で等張される、水性および非水性滅菌注射溶液；ならびに、懸濁媒体および増粘剤を含んでもよい、水性および非水性滅菌懸濁液が含まれる。処方物を、例えば密封アンプルおよびバイアルなどの単回用量または複数用量容器で投与し、フリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができ、使用直前の、例えば注射用の水などの滅菌担体溶液の添加のみが必要となる。

## 【 0 1 9 2 】

配合に従って調製された注射溶液および懸濁液を、滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

特に上述した構成成分に加え、処方物にはまた、特定のタイプの処方物に関し、当該技術分野において通常の他の剤が含まれていてもよいことは言うまでもなく；よって、例えば、経口投与に好適な処方物には、フレーバー剤が含まれていてもよい。

## 【 0 1 9 3 】

式 I で表される化合物および他の活性成分の治療的有效量は、多数の因子に依存し、例えば、動物の年齢および体重、処置が求められる正確な疾患の状態、その重症度、処方物の性質および投与の方法が含まれ、最終的には処置する医師または獣医により決定される。しかしながら、化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳動物）の体重の  $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$  の範囲であり、特に典型的には、1日当たり体重の  $1 \sim 10 \text{ mg/kg}$  の範囲である。

## 【 0 1 9 4 】

よって、 $70 \text{ kg}$  の体重である成体の哺乳動物について、1日当たりの実際の量は、通常  $70 \sim 700 \text{ mg}$  であり、ここで、この量を、1日当たり個別の用量でまたは通常1日

10

20

30

40

50

当たり一連の部分用量で投与することができ、これにより1日の全体用量が同一となる。塩もしくは溶媒和物のまたはその生理学的官能性誘導体の有効量を、本発明の化合物自体の有効量の画分として投与することができる。

【0195】

本発明はさらに、有効量の式(I)で表される化合物を対象に投与することを含む、スフィンゴシン1-リン酸関連障害を患っている該対象を処置するための方法に関する。本発明は、好ましくは、スフィンゴシン1-リン酸1関連障害が、過剰免疫応答に関連する自己免疫障害または状態である方法に関する。

【0196】

本発明はさらに、免疫調節異常を処置するために有効な量の式(I)で表される化合物を対象に投与することを含む、該免疫調節異常を患っている対象を処置するための方法に関する。本発明は、好ましくは、免疫調節異常が：筋萎縮性側索硬化症(ALS)、全身性エリテマトーデス、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、水疱性類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋炎、ウェゲナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息からなる群から選択される自己免疫または慢性炎症性疾患である方法に関する。

【0197】

本発明はさらに、免疫調節異常が、骨髄、臓器移植拒否反応または移植片対宿主疾患である方法に関する。本発明はさらに、免疫調節異常が：臓器および組織の移植、移植によって引き起こされた移植片対宿主病、関節リウマチを含む自己免疫症候群、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎を含む感染後の自己免疫疾患、

【0198】

炎症性および過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹、皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリテマトーデス、座瘡、円形脱毛症、結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に伴うブドウ膜炎、角膜炎、ヘルペス性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークト-小柳-原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、

【0199】

可逆性閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、ダスト喘息、慢性または難治性喘息、後期喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症による血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性腸炎、熱傷に伴う腸管病変、セリアック病、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、

【0200】

メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単神経炎、神経根障害、甲状腺機能亢進症、パセドウ病、赤芽球癆、再生不良性貧血、再生不良性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗しょう症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、白斑尋常性、尋常性魚鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、

【0201】

ウェゲナー肉芽腫、シェーグレン症候群、肥満、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛を予防または毛髪の発芽を提供および/または毛髪の発生と髪の成長を促進することによる男性型脱毛症および老人性脱毛症、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザリー症候群、アジソン病、保存時に起こる臓器の虚血

10

20

30

40

50

再灌流障害、移植または虚血性疾患、エンドトキシンショック、

【0202】

偽膜性大腸炎、薬物または放射線によって引き起こされる大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺酸素または薬物による中毒症、肺がん、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜色素変性症、老人性黄斑変性症、硝子体癍痕化、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎多形性紅斑、リニア型 IgA 水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染によって引き起こされる疾患、老化、発癌、癌および高山病の転移、

【0203】

ヒスタミンおよびロイコトリエン - C<sub>4</sub> の放出によって引き起こされる疾患、ベーチェット病、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分的肝切除、毒素、ウイルス性肝炎、ショック、または酸素欠乏により引き起こされる急性肝壊死、壊死、B 型ウイルス肝炎、非 A / 非 B 型肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝炎、遅発性肝不全、“アキュート・オン・クロニック (acute-on-chronic)” 肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染症、HCMV 感染症、AIDS、癌、老人性痴呆症、外傷および慢性細菌感染からなる群から選択される方法に関する。

【0204】

好ましい態様において、本発明の化合物を、再発寛解型多発性硬化症を含む多発性硬化症の処置に使用する。

式 (I) で表される好ましい化合物は、本発明の例により S1P<sub>1</sub> 受容体への結合について決定される、約 10 μM より小さい、好ましくは、約 5 μM より小さい、より好ましくは、約 1 μM より小さい、およびなおより好ましくは、約 0.1 μM より小さい K<sub>i</sub> を示す。最も好ましくは、式 (I) で表される化合物は、S1P<sub>1</sub> への結合について 0.01 μM より小さい K<sub>i</sub> を示す。

以下に、本発明をいくつかの例を用いて例示し、これは、本発明の範囲を限定するものとして見なされるものと解釈されない。

【実施例】

【0205】

例

式 (I) のオキサジアゾール化合物は、液相化学と固相化学との両方のプロトコル、または液相と固相との複合プロトコルを使用して、複数の合成法により、容易に入手することができる開始材料から調製することができる。合成経路の例を、以下の例において説明する。特に明記しない限り、ラセミ混合物として得られる、式 (I) と関連の式との化合物は、鏡像異性的に濃縮された混合物または純鏡像異性体を提供するために、分離することができる。

【0206】

以下の実験の説明において使用した市販の開始材料は、特に説明がない限り、Aldrich または Fluka から購入した。以下に説明する例において提供した HPLC、NMR および MS のデータは、下記のようにして得られたものである：

HPLC のデータ：

方法 A：HPLC カラム：XbridgeTM C8 カラム、50 mm × 4.6 mm、2 mL / 分のフローで；H<sub>2</sub>O 中 0.1 % TFA から ACN 中 0.07 % TFA までの 8 分間の勾配。

方法 B：HPLC カラム：CHIRALCEL OJ - H、250 × 4.6 mm、5 μm、30 。勾配：ヘキサン / ISOH：80 / 20、0.1 % TEA、1 mL / 分のフローで。

【0207】

方法 C：HPLC カラム：Hichrom、Kromasil Eternity、2.5 μm C18、150 × 4.6 mm、1 mL / 分のフローで；95：5 ([H<sub>2</sub>O 中 10 mM の重炭酸アンモニウム]：MeCN) から 5：95 ([H<sub>2</sub>O 中 10 mM の重炭酸アンモニウム]：MeCN) までの 6.0 分間の勾配、その後、5：95 ([H<sub>2</sub>O 中



10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) で4.6分間保持した。

方法D : HPLCカラム : Phenomenex Luna 5 $\mu$ m C18 (2)、100 $\times$ 4.6 mm (プラス・ガード・カートリッジ)、2 mL / 分のフローで ; 95 : 5 ([H<sub>2</sub>O中0.1% (V/V) ギ酸] : [MeCN中0.1% (V/V) ギ酸]) から5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中0.1% (V/V) ギ酸] : [MeCN中0.1% (V/V) ギ酸]) までの3.5分間の勾配、その後、5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中0.1% (V/V) ギ酸] : [MeCN中0.1% (V/V) ギ酸]) で2分間保持した。

【0208】

方法E : HPLCカラム : Waters Sunfire 5 $\mu$ m C18、150 $\times$ 4.6 mm (プラス・ガード・カートリッジ)、1 mL / 分のフローで ; 95 : 5 ([H<sub>2</sub>O中0.1% (V/V) ギ酸] : [MeOH中0.1% (V/V) ギ酸]) からMeOH中0.1% (V/V) ギ酸まで30分間の勾配、その後、MeOH中0.1% (V/V) ギ酸で5分間保持した。

10

方法F : HPLCカラム : Phenomenex、Gemini NX、3 $\mu$ m C18、100 $\times$ 4.6 mm、2 mL / 分のフローで ; 95 : 5 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) から5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) までの3.5分間の勾配、その後、5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) で1.5分間保持した。

【0209】

方法G : HPLCカラム : Waters Xterra MS 5 $\mu$ m C18、100 $\times$ 4.6 mm (プラス・ガード・カートリッジ)、2 mL / 分のフローで ; 95 : 5 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) から5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) まで3.5分間の勾配、その後、5 : 95 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeCN) で1.5分間保持した。

20

方法H : HPLCカラムに適用した方法Hの勾配 : Supelco、Ascentis (登録商標) Express C18またはHichrom Halo C18、2.7 $\mu$ m C18、100 $\times$ 4.6 mm。

方法I : HPLCカラム : Waters Xbridge 5 $\mu$ m C18、150 $\times$ 4.6 mm (プラス・ガード・カートリッジ)、1 mL / 分のフローで ; 95 : 5 ([H<sub>2</sub>O中10 mMの重炭酸アンモニウム] : MeOH) からMeOHまで22分間の勾配、その後、MeOHで4分間保持した。

30

【0210】

方法J : HPLCカラム : Chiralpak IC、5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6 mm (Chiral Technologies)、1 mL / 分のフローで ; ヘキサン - EtOH - TFA - DEA 70 : 30 : 0.1 : 0.1の均一溶媒。

方法K : HPLCカラム : Chiralpak OJH、5 $\mu$ m、250 $\times$ 4.6 mm (Chiral Technologies)、1 mL / 分のフローで ; ヘキサン - EtOH - TFA 97 : 3 : 0.1の均一溶媒。

方法L : HPLCカラム : Chiralpak AD-RH、5 $\mu$ m、150 $\times$ 4.6 mm (Chiral Technologies)、40、1 mL / 分のフローで ; 0.1 MのKPF<sub>6</sub> - ACN 65 : 35である均一溶媒緩衝液、pH 2。

40

方法M : HPLCカラム : Chiralpak OD-RH、5 $\mu$ m、150 $\times$ 4.6 mm (Chiral Technologies)、1 mL / 分のフローで ; 0.1 MのHClO<sub>4</sub> / NaClO<sub>4</sub> - ACN 60 : 30である均一溶媒緩衝液、pH 2。

【0211】

すべての方法におけるUV検出 (マックスプロット(maxplot))。

質量スペクトル :

方法A : LC / MS Waters ZMD (ESI) ; GC / MS ; GC Agilent 6890N & MS Agilent 5973。

方法B : UPLC / MS : Waters Acquity、カラムWaters Ac

50

quity UPLC BEH C18、1.7m 2.1×50mm、条件：溶媒A（水中10mMの酢酸アンモニウム+5%のACN）、溶媒B（ACN）、3分間にわたり5%のBから100%のBへの勾配、UV検出（PDA、230~400nm）およびMS検出（SQ検出器、正および負のESIモード、コーン電圧30V）。

#### 【0212】

<sup>1</sup>H-NMRのデータ：

特に説明がない限りBruker DPX-300MHz。

分取HPLC精製：

分取HPLC精製は、特に説明がない限り、（登録商標）PrepMS C18カラム、10m、50×300mmを備えたHPLC waters Prep LC 400 Systemにより実施した。すべてのHPLC精製は、ACN/H<sub>2</sub>OまたはACN/H<sub>2</sub>O/TFA（0.1%）の勾配により実施した。

質量基準自動分取（MD自動分取）精製：

#### 【0213】

分取HPLC精製は、特に説明がない限り、Sunfire Prep C18 OBDカラム、19×100mm 5mを備えた、Watersの質量基準自動分取Fractionlynxにより実施した。HPLC精製はすべて、ACN/H<sub>2</sub>OまたはACN/H<sub>2</sub>O/HCOOH（0.1%）の勾配により実施した。

マイクロ波化学は、Biotageの単一モードのマイクロ波反応器Emrys（商標）OptimiserもしくはInitiator（商標）Sixty、またはCEMのExplorerで実施した。

#### 【0214】

基本手順：

基本手順1：アミドキシム部分を形成するための基本手順

EtOH中のニトリル誘導体（1eq）の溶液（1~5mL/ニトリル誘導体のmmol）に、NH<sub>2</sub>OH（5eq）の50%水溶液を加えた。得られた混合物を、RT~80に及ぶ温度で、1~72時間撹拌した。予想される化合物を沈殿する場合において、沈殿物をろ過して取り除き、EtOH、iPrOHまたは水などの適当な溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥させ、予想されるアミドキシム誘導体を得た。

#### 【0215】

他の場合のすべてにおいて、反応混合物を減圧下で濃縮し、沈殿するまで水またはiPrOHなどの適当な溶媒で希釈した。沈殿物をろ過して取り除き、iPrOHまたは水などの適当な溶媒により洗浄した後、減圧下で乾燥し、予想されるアミドキシム誘導体を得た。沈殿しなかった場合、濃縮混合物をEtOAcおよび水に溶解し、有機層を水（2回）およびブライン（2回）で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、予想されるアミドキシム誘導体を得た。

#### 【0216】

基本手順2：アミドキシム部分を形成するための基本手順

EtOH中のニトリル誘導体（1eq）の溶液（1~5mL/ニトリル誘導体のmmol）に、NH<sub>2</sub>OH・HCl（1.1eq）およびEt<sub>3</sub>N（1.2eq）を加えた。得られた混合物を、RT~80に及ぶ温度で、1~72時間撹拌した。予想される化合物が沈殿する場合において、沈殿物をろ過して取り除き、EtOH、iPrOHまたは水などの適当な溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥して、予想されるアミドキシム誘導体を得た。他の場合のすべてにおいて、反応混合物を減圧下で濃縮し、沈殿するまで水またはiPrOHなどの適当な溶媒で希釈した。

#### 【0217】

沈殿物をろ過して取り除き、iPrOHまたは水などの適当な溶媒で洗浄した後、減圧下で乾燥し、予想されるアミドキシム誘導体を得た。沈殿しなかった場合、濃縮混合物をEtOAcおよび水に溶解し、有機層を水（2回）およびブライン（2回）で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮して、予想されるアミドキシム誘導体を得た

。

## 【0218】

基本手順3：オキサジアゾール環を形成するための基本手順

DIEA (2.0 ~ 2.2 eq) および HATU (1.0 ~ 1.1 eq) を、0 に冷却した無水DMF中のカルボン酸誘導体 (1 eq) の溶液 (4 mL / カルボン酸誘導体の mmol) に加えた。得られた混合物を、0 で5 ~ 30分間撹拌した。その後、アミドキシム誘導体 (1.0 ~ 1.2 eq) を、そのまま、またはDMF溶液 (2 mL / アミドキシム誘導体の mmol) として加えた。得られた混合物を、0 またはRTで30分 ~ 18時間撹拌した。反応混合物を、Et<sub>2</sub>O、MTBEまたはEtOAcなどの適当な溶媒で希釈した後、水およびブラインで洗浄した。

10

## 【0219】

水層を1回抽出した。有機相を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> または Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、トルエン (6 mL / カルボン酸誘導体の mmol) およびピリジン (2 mL / カルボン酸誘導体の mmol) に取り込むか、またはACN (8.5 mL / カルボン酸誘導体の mmol) に取り込んだ。得られた混合物を、80 から還流の間の温度で12 ~ 72時間加熱した。反応混合物を、Et<sub>2</sub>O、MTBEまたはEtOAcなどの適切な溶媒で希釈した後、水およびブラインで洗浄した。水層を1回抽出した。有機層を合わせ、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> または Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィまたは沈殿で精製し、予想されるオキサジアゾール誘導体を得た。

20

## 【0220】

基本手順4：オキサジアゾール環を形成するための基本手順

DIEA (2.0 ~ 2.2 eq) および HATU (1.0 ~ 1.1 eq) を、0 に冷却した無水DMF中のカルボン酸誘導体 (1 eq) の溶液 (4 mL / mmolのカルボン酸誘導体) に加えた。得られた混合物を、0 で5 ~ 30分間撹拌した。その後、アミドキシム誘導体 (1.0 ~ 1.2 eq) を、そのまま、またはDMF溶液 (2 mL / mmolのアミドキシム誘導体) として加えた。得られた混合物を、0 またはRTで30分 ~ 18時間撹拌した。反応混合物を、Et<sub>2</sub>O、MTBEまたはEtOAcなどの適当な溶媒で希釈した後、水およびブラインで洗浄した。

## 【0221】

水層を1回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> または Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で除去した。残渣をACNに取り込んだ (8.5 mL / mmolのカルボン酸誘導体)。得られた混合物を、MW照射下150 で30分間加熱した。反応混合物を、Et<sub>2</sub>O、MTBEまたはEtOAcなどの適当な溶媒で希釈した後、水およびブラインで洗浄した。水層を1回抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub> または Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を減圧下で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィまたは沈殿で精製し、予想されるオキサジアゾール誘導体を得た。

30

## 【0222】

基本手順5：オキサジアゾール環を形成するための基本手順

マイクロ波の器に、カルボン酸誘導体 (1 eq)、アミドキシム誘導体 (1.1 eq)、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 (1.4 eq)、およびCH<sub>3</sub>CN (1 mL / mmolのカルボン酸) を加えた。反応混合物を、RTで2 ~ 18時間撹拌した。その後、ピリジンを加え (0.3 mL / mmolのカルボン酸)、混合物を、マイクロ波照射下150 で30分間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を、DCMとH<sub>2</sub>Oとの間で分配した。層を分離し、有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、混合物を疎水性フリット (hydrophobic frit) に通した。溶媒を真空下で除去し、再結晶化、沈殿またはフラッシュクロマトグラフィにより残渣を精製し、予想されるオキサジアゾール誘導体を得た。

40

## 【0223】

基本手順6：ベンジル型アルコールの酸化

50

ベンジル型アルコール誘導体 (1 eq) を、ジオキサンに溶解し (7 mL / ベンジル型アルコールの mmol)、二酸化マンガン (8 eq) を加えた。混合物を 70 ° で終夜加熱し、溶媒を真空中で除去した。残渣を、ガソリン (petrol) / ジエチルエーテルの混合物により粉末にして、対応するベンズアルデヒド誘導体を得た。

#### 【0224】

##### 基本手順 7 : アミノ酸誘導体による還元的アミノ化

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.1 eq) を、1 : 1 のメタノール / DCM 混合物 (24 mL / mmol) と酢酸 (2.5 eq) との中のアルデヒド誘導体 (1.1 eq) と適切なアミノ酸 (2 eq) との溶液に加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、陽圧下でフリットを介してろ過した。ろ過物に、ホルムアルデヒド (37 % 水溶液; 10 eq) を加え、続いて、pH が 3 ~ 4 の範囲になるまで AcOH を加えた。得られた混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (5 eq) を加え、混合物を 16 時間攪拌し、溶媒を真空中で除去し、残渣を逆相 HPLC で精製した。

10

#### 【0225】

##### 基本手順 8 : tert - ブチルエステルの加水分解

tert - ブチルエステル誘導体 (1 eq) に、ジオキサン中の塩酸 (4 N、20 ~ 50 当量) を加え、反応混合物を RT で 1 時間 ~ 24 時間攪拌した。その後、この溶液を蒸発乾固させ、残渣を、CH<sub>3</sub>CN、DCM、MTBE または Et<sub>2</sub>O などの溶媒から沈殿させることで精製し、表題の化合物を得た。沈殿しなかった場合、表題の化合物を、逆相 HPLC または質量基準自動分取により精製した。

20

#### 【0226】

##### 基本手順 9 : メチルエステルまたはエチルエステルの加水分解

MeOH もしくは EtOH (5 mL / エステル誘導体の mmol) または MeOH / THF 1 : 1 もしくは EtOH / THF 1 : 1 (5 mL / エステル誘導体の mmol) の溶液中のメチルエステルあるいはエチルエステル誘導体 (1 eq) に、水酸化ナトリウム (5 M、5 eq) を加え、反応混合物を RT で 1 時間 ~ 24 時間攪拌した。その溶液を蒸発乾固させた。残渣を EtOAc に取り込み、HCl の 1 N 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、表題の化合物を得た。

#### 【0227】

##### 基本手順 10 : 臭化ベンジルの、第 1 級および第 2 級アミンでの置換

CH<sub>3</sub>CN または DMF (1.5 ~ 3 mL / mmol の臭化ベンジル誘導体) 中の臭化ベンジル誘導体 (1 eq) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> または NaHCO<sub>3</sub> (2 ~ 3 eq) および第 1 級または第 2 級アミン (1.2 eq) を加えた。反応混合物を、60 ° または RT で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィまたは再結晶化により精製し、予想されるベンジルアミン誘導体を得た。

30

#### 【0228】

##### 基本手順 11 : ベンジルアミンの置換

CH<sub>3</sub>CN または DMF (1.5 ~ 3 mL / mmol のベンジルアミン誘導体) 中のベンジルアミン誘導体 (1 eq) の溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> または NaHCO<sub>3</sub> (2 ~ 3 eq) とプロモ酢酸アルキルなどの求電子剤 (1.2 eq) とを加えた。反応混合物を、RT または 60 ° で終夜攪拌した。溶媒を真空下で除去し、得られた混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出し、NaCl 飽和溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィまたは再結晶化で精製し、予想されるベンジルアミン誘導体を得た。

40

#### 【0229】

##### 基本手順 12 : N - 酸化物の調製

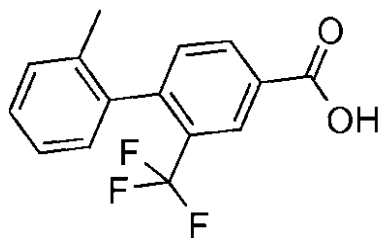
式 (I) の化合物 (1 eq) を、DCM に溶解した (10 mL / オキサジアゾール誘導体の mmol)。0 ° で、3 - クロロペルオキシ安息香酸 (1 eq) を加えた。混合物

50

を1時間室温で撹拌した。その後、蒸発させ、粗生成物をMD自動分取で精製し、予想されるN-酸化物誘導体を得た。

【0230】

中間体1：2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸  
【化46】



10

ステップ1：メチル4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート

MeOH(300mL)中4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)安息香酸(Acceleron 000625、15g; 56mmol)の懸濁液に、RTで、塩化チオニル(16mL; 223mmol)を15分間にわたり滴加した。反応混合物をRTで12時間撹拌した。溶媒を濃縮し、粗残渣をEtOAc(500mL)で希釈した。有機層を、NaHCO<sub>3</sub>の飽和水性溶液(200mL)、水(200mL)、ブライン(200mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、オレンジ色の固体として表題の化合物を得た(14.8g、94%)。

20

【数1】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.26 (m, 1H), 8.14-8.13 (m, 2H), 3.93 (s, 3H).

HPLC (方法A) Rt 4.71分(純度：99.0%)。

【0231】

ステップ2：メチル2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボキシラート

メチル4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)ベンゾアート(6g; 21mmol)、o-トリルボロン酸(3.2g; 23mmol)、炭酸カリウム(14.7g; 106mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(2.5g; 2.12mmol)を、N<sub>2</sub>雰囲気下で、トルエン(30mL)および水(30mL)に取り込んだ。反応混合物を5分間真空にパージした後、N<sub>2</sub>で脱気し、その後、3時間還流した。反応混合物をRTまで冷却し、セライトのパッドでろ過し、トルエン(200mL)で洗浄した。ろ過物を濃縮して、EtOAc(200mL)中に取り込まれた茶色油を提供した。有機層を、NaHCO<sub>3</sub>溶液の飽和水溶液(50mL)、水(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、茶色油として表題の化合物を提供した(6.4g、定量的なもの)。HPLC (方法A) Rt 5.33分(純度：60.0%)。

30

【0232】

ステップ3：2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸

EtOH(150mL)中メチル2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボキシラート(5g; 17mmol)の溶液を、RTで、水酸化ナトリウム(10.2mL; 5M; 51mmol)で処理した。反応混合物を60℃で2時間撹拌した。反応混合物を、水(300mL)に取り込まれた茶色固体を得るまで濃縮し、水相をEtOAcで2回洗浄した。水相をHCl c.cでpH2まで酸性化した後、沈殿するまで濃縮した(半分の体積)。懸濁液をろ過して、ベージュ色固体として表題の化合物を得た。

40

## 【数 2】

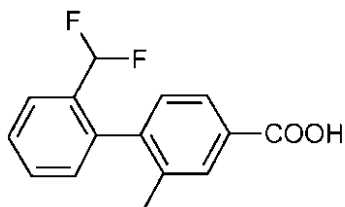
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  13.55 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26-8.23 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.51-7.48 (d,  $J$  = 7.9 Hz 1H), 7.37-7.12 (m, 4H), 1.99 (s, 3H).

LC / MS (方法 A) : 278.9 (M - H) $^-$ . HPLC (方法 A) Rt 4.57 分 (純度 : 98.7%).

## 【0233】

中間体 2 : 2' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸

## 【化 47】



ステップ 1 : メチル 2' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボキシラート

メチル 3 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾアート (Combiblocks PN-8756、1.9g、6.7 mmol)、1 - ブロモ - 2 - ジフルオロメチル - ベンゼン (Fluorochem 023878、1.7g、8.1 mmol)、フッ化セシウム (3.1g、20 mmol) および  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (142 mg、0.20 mmol) の混合物を、 $\text{N}_2$  雰囲気下で、ジオキサン (20 mL) および水 (10 mL) 中で調製した。得られた混合物を 90 で 2 時間加熱した。

## 【0234】

反応混合物を MTBE (60 mL) で希釈した後、水 (2 x 50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。水層を MTBE (50 mL) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (シリカ、DCM / ヘプタン) による精製後、無色油として表題の化合物が得られた (1.4 g、76%)。HPLC (方法 A) Rt 5.0 分 (純度 : 99.1%)。

## 【数 3】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.93 (s, 1H), 7.84 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.55 (t,  $J$  = 55 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

## 【0235】

ステップ 2 : 2' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸 NaOH の 5 N 水溶液 (1.5 mL、7.5 mmol) を、EtOH (15 mL) 中メチル 2' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボキシラート (1.4 g、5.1 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を 70 で 1 時間加熱した後、蒸発させた。残渣を水 (25 mL) および HCl の 5 N 水溶液 (3 mL) に取り込んだ後、MTBE (2 x 50 mL) で抽出した。有機層をブライン (25 mL) で洗浄し、合わせて、乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、減圧下で濃縮して、白色粉末として表題の化合物を得た (1.3 g、93%)。HPLC (方法 A) Rt 4.2 分 (純度 : 98.9%)。LC / MS (方法 B) : 261.1 (M - H) $^-$ 。

## 【数 4】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  13.1 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (dd,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.55 (t,  $J$  = 55 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

## 【0236】

中間体 3 : 2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸

10

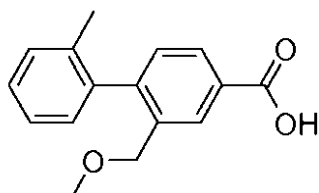
20

30

40

50

## 【化 4 8】



ステップ 1 : メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモエチル ) ベンゾアート

$N_2$  雰囲気下、 $CHCl_3$  ( 1 L ) 中メチル 4 - ブロモ - 3 - メチルベンゾアート ( Aldrich 532878、50 g ; 218 mmol ) の溶液に、NBS ( 47 g ; 262 mmol ) を一度に加え、 $\alpha$  - アゾイソプロチロニトリル ( 720 mg ; 4.4 mmol ) を加えた。混合物を 70 °C で 2 日間撹拌した。反応混合物を RT まで冷却し、水 ( 500 mL ) を加えた。

10

## 【 0 2 3 7 】

有機層を、50 mL の  $NaHCO_3$  飽和溶液、水 ( 340 mL )、その後ブライン ( 500 mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮して、黄色固体として表題の化合物を得た。それを、ペンタン (  $2 \times 500$  mL ) で洗浄して、黄色固体として表題の化合物を得た。

## 【数 5】

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.24 (d,

20

$J = 1.9$  Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).

HPLC (方法 A)  $R_t$  4.44 分 (純度 : 97.9 % )。

## 【 0 2 3 8 】

ステップ 2 : メチル 4 - ブロモ - 3 - ( メトキシメチル ) ベンゾアート

MeOH ( 1.1 L ) 中メチル 4 - ブロモ - 3 - ( ブロモメチル ) ベンゾアート ( 38 g ; 122 mmol ) の溶液を 4 日間還流した。濃縮後、混合物を、EtOAc ( 500 mL ) と水 ( 200 mL ) との間で分配した。有機層を、5 % の  $NaHCO_3$  水溶液 ( 200 mL )、ブライン ( 200 mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥、濃縮して、ベージュ色固体として表題の化合物を得た ( 30 g、94 % )。

30

## 【数 6】

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.06-8.05 (m, 1H), 7.83 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.45 (s, 3H).

LC/MS (方法 B) : 227.2 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A)  $R_t$  4.42 分 (純度 : 93.0 % )。

## 【 0 2 3 9 】

ステップ 3 : メチル 2 - ( メトキシメチル ) - 2' - メチルビフェニル - 4 - カルボキシレート

メチル 4 - ブロモ - 3 - ( メトキシメチル ) ベンゾアート ( 40 g ; 154 mmol )、*o* - トリルボロン酸 ( 23 g ; 170 mmol )、 $K_2CO_3$  ( 107 g ; 772 mmol )、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) ( 1.8 g ; 1.5 mmol ) を、 $N_2$  雰囲気下で、トルエン ( 200 mL ) および水 ( 200 mL ) に取り込んだ。反応混合物を真空中にパージした後、 $N_2$  で脱気し、その後、1 時間還流した。反応混合物を RT まで冷却し、セライトのパッドでろ過し、EtOAc ( 1 L ) で洗浄した。

40

## 【 0 2 4 0 】

ろ過物を濃縮して、EtOAc ( 800 mL ) に取り込まれた黄色油を提供した。有機層を、 $NaHCO_3$  溶液の飽和水溶液 ( 250 mL )、水 ( 250 mL ) およびブライン ( 250 mL ) で洗浄し、 $MgSO_4$  で乾燥し、濃縮して、さらに精製せずに使用する黄色油としての表題の化合物を得た ( 42 g、定量的 )。HPLC (方法 A)  $R_t$  5.3

50

4分(純度: 89.4%)。

【0241】

ステップ4: 2-(メトキシメチル)-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸 EtOH (1.2 L) 中メチル 2-(メトキシメチル)-2'-メチルビフェニル-4-カルボキシレート (40 g; 148 mmol; 1 eq.) の溶液を、RTで、NaOH (89 mL; 5 M; 445 mmol) で処理した。反応混合物を60℃で1時間撹拌した。反応混合物をRTまで冷却、濃縮して、水(800 mL)に取り込まれた黄色固体を与え、水相をEtOAcで2回洗浄した。水相をHCl c.c (40 mL) でpH 2まで酸性化し、それをEtOAc (2 × 400 mL) で抽出した。

【0242】

合わせた有機物をブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濃縮して、黄色固体として表題の化合物を得た(35 g、92%)。

【数7】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,

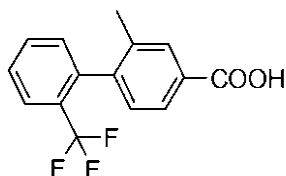
300 MHz) δ 12.99 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.10-7.08 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

LC/MS (方法B): 255.2 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.52分 (純度: 96.4%)。

【0243】

中間体4: 2-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸

【化49】



メチル 4-ブromo-3-メチルベンゾアート (20 g、87 mmol)、2-(トリフルオロメチル)ベンゼンボロン酸 (24.9 g、131 mmol)、炭酸カリウム (24 g、175 mmol) およびビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド (65 mg、0.1 mmol) の混合物を、N<sub>2</sub>雰囲気下で、ジオキサン (200 mL) および水 (50 mL) 中で調製した。混合物を100℃で3時間加熱した。NaOHの5 N水溶液 (100 mL) を加え、反応混合物を100℃でさらに1時間撹拌した。反応混合物をRTで冷却し、水層を除去した。有機層を、セライトパッドに通してろ過し、減圧下で75 mLまで濃縮し、水 (125 mL) で希釈し、MTBE (2 × 200 mL) で洗浄した。

【0244】

水層を、HClの5 N水溶液 (25 mL) でpH 1まで酸性化し、MTBE (2 × 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、セライトパッドに通してろ過した。溶液を100 mLまで濃縮した後、ヘプタンを加えた(200 mL)。混合物を100 mLまで濃縮した。沈殿物をろ過して取り除き、ヘプタンで2回すすいだ後、減圧下で乾燥して、白色粉末として表題の化合物を得た(22.5 g、92%)。HPLC (方法A)、Rt 4.4分(純度: 100%)。LC/MS (方法B): 279.0 (M-H)<sup>-</sup>。

【数8】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 13.0 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H).

10

20

30

40

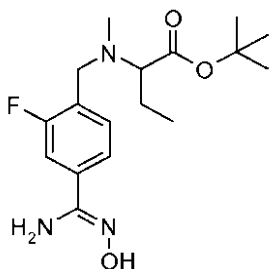
50



【 0 2 4 5 】

中間体 5 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] ブタノアート

【 化 5 0 】



10

ステップ 1 : 3 - フルオロ - 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリル

乾燥 THF ( 5 0 m L ) 中 4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジルブロミド ( 1 5 g 、 0 . 0 7 m m o l ) の溶液を、 5 ~ 1 0 で、メチルアミンの 4 0 % 水溶液に加え、 5 分間攪拌した。混合物を D C M で抽出し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥、真空下で濃縮し、茶色液体として表題の化合物を提供した ( 1 0 g 、 8 9 % )。

【 数 9 】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,400 MHz)  $\delta$  7.77 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

20

【 0 2 4 6 】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ブタノアート

表題の化合物を、 3 - フルオロ - 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリルおよび tert - ブチル - 2 - プロモブチレートから出発する基本手順 1 1 に従い調製した。それを無色液体 ( 9 . 5 g 、 7 1 % ) として単離した。

【 数 1 0 】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 3.85-3.70 (dd,  $J$  = 14.9, 32.1 Hz, 2H), 3.08-3.04 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (3H, s), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.87-0.83 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

30

【 0 2 4 7 】

ステップ 3 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] ブタノアート

表題の化合物を、 tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] ブタノアートから出発する基本手順 2 に従い調製した。それを白色固体として単離した。

【 数 1 1 】

 $^1\text{H}$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.04 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.85 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H).

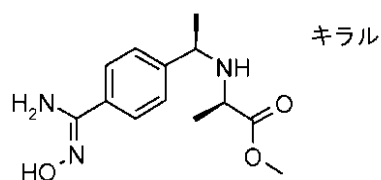
40

L C / M S ( 方法 A ) 3 0 7 . 3 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$  。 H P L C ( 方法 A ) R t ; 2 . 3 分 ( 純度 : 9 8 . 2 % ) 。

【 0 2 4 8 】

中間体 6 : メチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - D - アラニナート

## 【化 5 1】



ステップ 1 : メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよびメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート 10

D M F ( 3 4 m L ) 中 4 - [ ( 1 R ) 1 - アミノエチル ] ベンゾニトリル ( Haoyuan Chemexpress、 3 . 4 g ; 2 3 m m o l ) に、炭酸ナトリウム ( 3 . 9 g ; 4 6 m m o l ) およびメチル 2 - プロモプロピオナート ( 2 . 8 m L ; 2 5 m m o l ) を加えた。反応混合物を 7 5 で終夜撹拌した。E t O A c を反応混合物に加え、有機層を H<sub>2</sub>O で 3 回、ブラインで 1 回洗浄した後、有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘプタンが 5 : 9 5 ~ 2 5 : 7 5 である勾配 ) で精製し、白色固体 ( 2 . 1 g、4 0 % ) としてメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナート ( 最初に溶出した化合物 ) およびオレンジ色固体 ( 2 . 3 g、4 3 % ) としてメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート ( 次に溶出した化合物 ) を得た。 20

## 【 0 2 4 9 】

メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナート :

## 【数 1 2】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

L C / M S ( 方法 B ) : 2 3 3 . 0 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C ( 方法 A ) R t 1 . 5 8 分 ( 純度 : 7 0 . 7 % )。 30

メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート :

## 【数 1 3】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

L C / M S ( 方法 B ) : 2 3 3 . 0 ( M + H )、n . d ( M - H )。H P L C ( 方法 A ) R t 1 . 4 9 分 ( 純度 : 7 2 . 4 % )。

## 【 0 2 5 0 】

ステップ 2 : メチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - D - アラニナート 40

表題の化合物を、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートから出発する基本手順 1 に従い調製した。それを帯黄色油として単離した ( 2 . 3 g、9 3 % )。

【数 1 4】

 $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.03-2.82 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.21 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

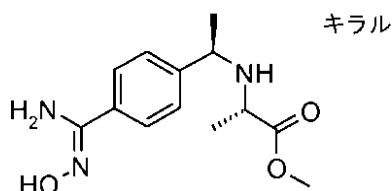
LC / MS (方法 B) : 266.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。

【0251】

中間体 7 : メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニ  
ナート

10

【化 5 2】



表題の化合物を、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナートから出発する基本手順 1 ( 中間体 6 のステップ 1 の下で記載された合成 ) に従い調製した。それを黄色油として単離した ( 2.1 g、80% )。

20

【数 1 5】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.82-3.70 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.23 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

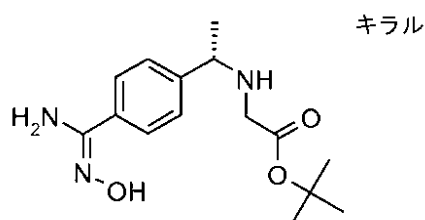
LC / MS (方法 A) : 266.1 ( $M + H$ ) $^+$ 。

【0252】

中間体 8 : tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) ( イ  
ミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート

30

【化 5 3】



ステップ 1 : tert - ブチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ]  
グリシナート

40

表題の化合物を、4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] ベンゾニトリル ( Haoyuan Chemex press ) および tert - ブチルプロモアセテートから出発する基本手順 11 に従い調製した。それを黄色油として単離した ( 1.3 g、73% )。

【数 1 6】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 233.0 ( $M + H$ ) $^+$ 。

【0253】

ステップ 2 : tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) (

50

イミノ)メチル]フェニル}エチル)グリシナート

表題の化合物を、tert-ブチルN-[(1S)-1-(4-シアノフェニル)エチル]グリシナートから出発する基本手順1に従い調製し、白色の泡状物質として単離した(1.3g、87%)。

【数17】

<sup>1</sup>H NMR

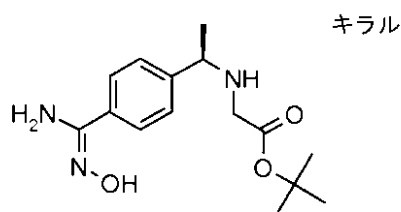
(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0254】

10

中間体9: tert-ブチルN-((1R)-1-{4-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]フェニル}エチル)グリシナート

【化54】



20

ステップ1: tert-ブチルN-[(1R)-1-(4-シアノフェニル)エチル]グリシナート

表題の化合物を、4-[(1R)-1-アミノエチル]ベンゾニトリル (Haoyuan Chemexpress) および tert-ブチルプロモアセタートから出発する基本手順11に従い調製し、黄色油として単離した。

【数18】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

HPLC (方法A) Rt 2.77分 (純度: 99.4%)。

30

【0255】

ステップ2: tert-ブチルN-((1R)-1-{4-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]フェニル}エチル)グリシナート

表題の化合物を、tert-ブチルN-[(1R)-1-(4-シアノフェニル)エチル]グリシナートから出発する基本手順1に従い調製し、黄色油として単離した(800mg、86%)。

【数19】

<sup>1</sup>H NMR

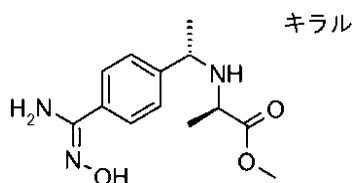
(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

40

【0256】

中間体10: メチルN-((1S)-1-{4-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]フェニル}エチル)-D-アラニナート

## 【化 5 5】



ステップ 1 : メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよびメチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート

10

D M F ( 1 5 m L ) 中 4 - [ ( 1 S ) - 1 - アミノエチル ] ベンゾニトリル ( Haoyuan Chemexpress、 1 g ; 6 . 8 m m o l ) に、炭酸ナトリウム ( 1 . 2 g、 1 4 m m o l ) およびメチル 2 - プロモプロピオナート ( 0 . 8 4 m L ; 7 . 5 m m o l ) を加えた。反応混合物を 7 5 で終夜撹拌した。E t O A c を加え、有機相を H<sub>2</sub>O で 3 回、ブラインで 1 回洗浄した後、有機層を M g S O<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮した。

## 【 0 2 5 7 】

粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ ( E t O A c / ヘプタンが 5 : 9 5 ~ 2 5 : 7 5 である勾配 ) で精製し、淡黄色固体 ( 4 8 0 m g ; 3 0 % ) としてメチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート ( 最初に溶出した化合物 ) および黄色い固体 ( 4 7 0 m g ; 3 0 % ) としてメチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シ

20

アノフェニル ) エチル ] - D - アラニナート ( 次に溶出した化合物 ) を得た。

メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナート :

## 【数 2 0】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

L C / M S ( 方法 B ) : 2 3 3 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C ( 方法 A ) R t 1 . 5 7 分 ( 純度 : 7 9 % )。

## 【 0 2 5 8 】

30

メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナート :

## 【数 2 1】

<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.85 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.25-3.13 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

L C / M S ( 方法 B ) : 2 3 3 . 0 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C ( 方法 A ) R t 1 . 5 2 分 ( 純度 : 8 9 . 2 % )。

ステップ 2 : メチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) ( イミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - D - アラニナート

40

表題の化合物を、メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - D - アラニナートから出発する基本手順 1 に従い調製した。それを無色油として単離した ( 5 0 0 m g、 9 3 % )。

## 【数 2 2】

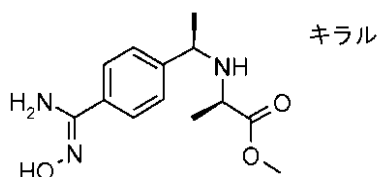
<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.57 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.27-3.12 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

L C / M S ( 方法 B ) : 2 6 6 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

50

## 【 0 2 5 9 】

中間体 1 1 : メチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ ( ヒドロキシアミノ ) ( イミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - L - アラニナート  
 【 化 5 6 】



10

表題の化合物を、メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - L - アラニナートから出発する基本手順 1 ( 中間体 1 0 のステップ 1 の下で記載されている合成 ) に従い調製した。それを無色油として単離した。

## 【 数 2 3 】

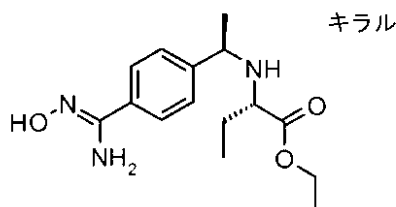
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.56 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.75 (brs, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.92 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

LC / MS (方法 A) : 266 . 1 (M + H) $^+$ 。

20

## 【 0 2 6 0 】

中間体 1 2 : エチル ( 2 S ) - 2 - [ ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) アミノ ] ブタノアート  
 【 化 5 7 】



30

ステップ 1 : エチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアートおよびエチル ( 2 R ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート

表題の化合物を、4 - [ ( 1 R ) - 1 - アミノエチル ] ベンゾニトリル (Haoyuan Chem express) およびエチル 2 - プロモブチラートから出発する基本手順 1 1 に従い調製した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィ (EtOAc / ヘプタンが 5 : 95 ~ 25 : 75 である勾配) で精製し、無色の油 (345 mg, 19%) としてエチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート (2 番目に溶出した化合物) および無色油 (460 mg, 26%) としてエチル ( 2 R ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート (1 番目に溶出した化合物) を得た。

40

## 【 0 2 6 1 】

エチル ( 2 S ) - 2 - { [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] アミノ } ブタノアート :

## 【 数 2 4 】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.07 (t, J=7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 261 . 0 (M + H) $^+$ 。

50

エチル(2R)-2-{[(1R)-1-(4-シアノフェニル)エチル]アミノ}ブタノアート:

【数25】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$

7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (q,  $J$ =7.01 Hz, 2H), 3.72 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.22 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (t,  $J$ =7.1 Hz, 3H), 0.82 (t,  $J$ =7.5 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 261.0 ( $M+H$ ) $^+$ . HPLC (方法A)  $R_t$  2.17分 (純度: 99%).

【0262】

ステップ2: エチル(2S)-2-[(1R)-1-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}エチル)アミノ]ブタノアート

表題の化合物を、エチル(2S)-2-{[(1R)-1-(4-シアノフェニル)エチル]アミノ}ブタノアートから出発する基本手順1に従い調製し、無色油として単離した(330mg、85%).

【数26】

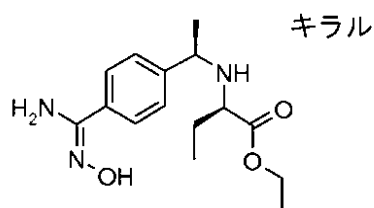
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 1.10 (t,  $J$ =7.1 Hz, 3H), 0.82 (t,  $J$ =7.4 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 294.0 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0263】

中間体13: エチル(2R)-2-[(1R)-1-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}エチル)アミノ]ブタノアート

【化58】



表題の化合物を、エチル(2R)-2-{[(1R)-1-(4-シアノフェニル)エチル]アミノ}ブタノアートから出発する基本手順1に従い調製し(中間体12のステップ1の下で記載した合成)、固体として単離した(480mg、93%).

【数27】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.59

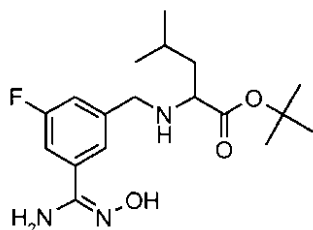
(d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (brs, 2H), 4.10 (q, 2H,  $J$ =7.1 Hz), 3.63 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.25-1.13 (m, 6H), 0.81 (t,  $J$ =7.5 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 294.0 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0264】

中間体14: エチル2-({3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-5-フルオロベンジル}アミノ)-4-メチルペンタノアート

## 【化 5 9】



ステップ 1 : 3 - ( ブロモエチル ) - 5 - フルオロベンゾニトリル

3 - フルオロ - 5 - メチルベンゾニトリル (Hognda Trading ; 1 0 0 g、0 . 7 4 m o l ) を、窒素雰囲気下、2 5 °C で、アセトニトリル ( 1 L ) に取り込んだ。N - ブロモスクシンイミド ( 1 0 5 g、0 . 5 9 m o l ) および A I B N ( 2 . 4 g、0 . 0 1 4 m o l ) を加え、反応混合物を 7 0 °C で 1 h 2 0 分加熱した。反応混合物を 2 5 °C まで冷却し濃縮した。残渣を希釈し、0 ~ 5 °C まで冷却し、同じ温度で 1 5 分間撹拌した。沈殿したスクシンイミドをろ過し、ろ過物を濃縮し、黄色油として粗生成物を得た ( 9 0 g )。それを石油エーテル ( 2 0 0 m L ) に取り込み、- 2 0 °C まで冷却し、3 0 分間撹拌した。沈殿した固体をろ過し、乾燥し、白色固体として表題の化合物を得た。

## 【数 2 8】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ; 400 MHz):  $\delta$

7.83 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 4.72 (s, 2H).

H P L C ( 方法 A ) R t : 4 . 1 7 分 ( 純度 : 9 9 . 4 % )。

## 【 0 2 6 5】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタノアート

乾燥 D M F ( 4 0 m L ) 中 3 - ( ブロモメチル ) - 5 - フルオロベンゾニトリル ( 4 . 0 g、0 . 0 2 m o l ) に、重炭酸ナトリウム ( 3 . 9 g、0 . 0 4 6 m o l ) およびエチル D - ロイシン tert - ブチルエステル塩酸塩 ( 4 . 2 g、0 . 0 1 9 m o l ) を加えた。反応混合物を R T で 1 6 時間撹拌した。それを水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル / 酢酸エチルを使用するクロマトグラフィで精製し、無色液体として表題の化合物を得た。

## 【数 2 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400

MHz):  $\delta$  7.68 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.78 (d, 1H), 3.64 (d, 1H), 2.97 (d, 1H), 2.60 (brs, 1H), 1.97-1.71 (m, 1H), 1.36 (m, 11H), 0.86 (d, 3H), 0.80 (d, 3H).

## 【 0 2 6 6】

ステップ 3 : エチル 2 - ( { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 5 - フルオロベンジル } アミノ ) - 4 - メチルペンタノアート

エタノール ( 3 0 m L ) 中 tert - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 4 - メチルペンタノアート ( 3 . 0 g、9 . 4 m m o l ) に、ヒドロキシルアミン ( 1 . 2 m L、0 . 0 1 9 m o l ) を加え、それを 0 °C で 1 6 h r 撹拌した。反応混合物を水 ( 2 5 0 m L ) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテル / 酢酸エチルを使用するクロマトグラフィで精製し、白色固体 ( 2 . 3 g、7 0 % ) として表題の化合物を得た。



【数 3 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9.73 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.55 (d, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.38 (brs, 1H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.37 (dd, 2H), 0.96 (d, 3H), 0.87 (d, 3H).

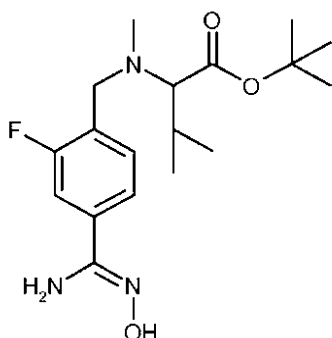
LC / MS (方法 B) 354.3 ( $M + H$ ) $^+$ . HPLC (方法 A)  $R_t$ : 2.96 分 (純度 98.3%).

【0267】

10

中間体 15: tert - ブチル N - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } - N - メチルパリナート

【化 6 0】



20

ステップ 1: tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノアート

酢酸 tert - ブチル (250 mL) 中 DL - パリン (25 g、0.213 mol) の攪拌溶液に、0 で、 $\text{HClO}_4$  (64.2 g、0.320 mol) を滴加した。反応混合物を RT で 36 h 攪拌した。それを水で希釈し、酢酸エチル (500 mL) 中で抽出した。有機層を、10% の重炭酸ナトリウム溶液 (2 x 150 mL) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濃縮し、茶色い液体として表題の化合物を得た。

【数 3 1】

30

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.31 (brs, 2H),

3.62 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 1.98 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.95 (m, 6H).

【0268】

ステップ 2: tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノアート

窒素下、乾燥 DMF (50 mL) 中 tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノアート (8.5 g、0.05 mol) の攪拌溶液に、4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジル プロミド (FluoroChem Ltd、9.4 g、0.044 mol) および  $\text{NaHCO}_3$  (10.2 g、0.12 mol) を加えた。得られた混合物を RT で 16 h 攪拌した。水 (70 mL) を加え、所望の生成物を酢酸エチル (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を水 (3 x 100 mL) で洗浄し、溶媒を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として石油エーテル / 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製し、無色液体として表題の化合物を得た。

40

【数 3 2】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.77 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.86 (m, 6H).

【0269】

ステップ 3: tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル

50

）アミノ〕 - 3 - メチルブタノアート

D M F ( 2 0 m L ) 中 t e r t - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノアート ( 7 . 2 g , 0 . 0 2 3 m o l ) を、乾燥 D M F ( 1 0 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 2 . 2 g , 0 . 0 4 7 m o l ) の撹拌懸濁液に、0 で滴加した。得られた混合物を R T で 2 0 分間撹拌した。その後、ヨウ化メチル ( 6 m L 、 0 . 0 9 4 m o l ) を 0 で滴加し、混合物を R T で 3 h r 撹拌した。反応混合物を氷水中で急冷し、酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 3 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、溶離液として石油エーテルおよび酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製し、無色液体として表題の化合物を得た。

【数 3 3】

$^1\text{H}$

NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.92-0.83 (m, 6H).

【 0 2 7 0 】

ステップ 4 : t e r t - ブチル N - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) エチル ] - 2 - フルオロベンジル } - N - メチルパリナート

エタノール ( 3 0 m L ) 中 t e r t - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノアート ( 3 . 4 g , 0 . 0 1 1 m o l ) の撹拌溶液に、50% の水性ヒドロキシアミン ( 1 . 4 m L , 0 . 0 2 1 m o l ) を添加した。混合物を - 2 0 で 1 2 h 撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタン ( 1 0 0 m L ) 中で抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。固体を酢酸エチル ( 5 m L ) で再結晶化し、ろ過し、真空下で乾燥し、白色固体として表題の化合物を得た。

【数 3 4】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.73 (s,

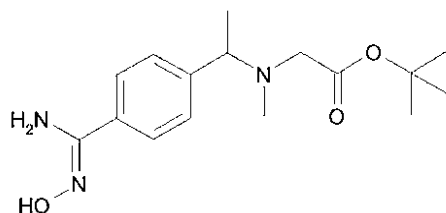
1H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.71 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.57 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.66 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.91-0.81 (m, 6H).

L C / M S ( 方法 B ) 3 5 4 . 3 ( M + H )  $^+$ 。H P L C ( 方法 A ) R t : 2 . 6 6 分 ( 純度 9 8 . 6 % )。

【 0 2 7 1 】

中間体 1 6 : t e r t - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート

【化 6 1】



ステップ 1 : 4 - [ 1 - ( メチルアミノ ) エチル ] ベンゾニトリル

T H F ( 5 0 m L ) に、4 - アセチルベンゾニトリル ( 5 . 0 g , 3 4 m m o l )、メチルアミン ( 2 0 . 5 m L ; 2 M ; 4 1 m m o l ) およびチタニウム ( I V ) イソプロポキシド ( 5 . 6 m L ; 1 8 . 9 m m o l ) を加えた。混合物を R T で終夜撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム ( 5 . 5 g , 1 4 5 m m o l ) を加え、反応物を R T で 2 h 撹拌した。水酸化アンモニウム 2 5 % ( 1 0 0 m L ) を加え、反応物を R T で 1 h 3 0 撹拌した。その後、それを、セライトのパッドを通してろ過し、E t O A c で 3 回洗浄した。ろ過物

10

20

30

40

50

を分液漏斗に注ぎ、有機層を、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液およびブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥、ろ過し、減圧下で濃縮して、薄黄色油として表題の化合物を得た (5.4 g ; 97%)。それを、さらに精製せずに次のステップに使用した。

【0272】

ステップ2: *tert*-ブチル N-[1-(4-シアノフェニル)エチル]-N-メチルグリシナート

表題の化合物を、4-[1-(メチルアミノ)エチル]ベンゾニトリルおよびプロモ酢酸 *tert*-ブチルから出発する基本手順11に従い調製した。それを無色油として単離した。

【数35】

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 3.89 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.27 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 16.7$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

HPLC (方法A)  $R_t$  2.83分 (純度: 96.8%)。

【0273】

ステップ3: *tert*-ブチル N-(1-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}エチル)-N-メチルグリシナート

表題の化合物を、*tert*-ブチル N-[1-(4-シアノフェニル)エチル]-N-メチルグリシナートから出発する基本手順1に従い調製し、白色粉末として単離した (2.68 g、定量的)。

20

【数36】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) 9.58 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (q,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.03 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

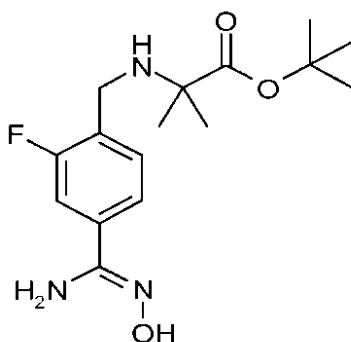
LC/MS (方法B): 308.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。HPLC (方法A)  $R_t$  1.33分 (純度: 88.5%)。

【0274】

中間体17: *tert*-ブチル 2-(4-{[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-2-フルオロベンジル}アミノ)-2-メチルプロパノアート

30

【化62】



40

ステップ1: *tert*-ブチル 2-(ベンジルアミノ)-2-メチルプロパノアート

表題の化合物を、*tert*-ブチル-2-プロモイソブチレートおよびベンジルアミンから出発する基本手順10に従い調製した。それを、無色液体として単離した。

【数37】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.30-7.26 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.10 (s, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

50

## 【 0 2 7 5 】

ステップ 2 : *tert*-ブチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノアート

酢酸エチル ( 1 L ) 中 *tert*-ブチル 2 - ( ベンジルアミノ ) - 2 - メチルプロパノアート ( 20 g , 0 . 0 8 m o l ) の溶液に、触媒であるパラジウム - 炭素 ( 10 % , 2 . 2 g ) を加えた。得られた混合物を、RT で 18 h、5 K g / c m <sup>2</sup> の水素圧下に置いた。反応混合物をろ過した。ろ過物を濃縮し、淡緑色の液体として表題の化合物を得た。

【数 3 8】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.38 (brs, 2H), 1.14 (s, 9H), 1.14-1.11 (d, J=10.7Hz, 6H).

10

## 【 0 2 7 6 】

ステップ 3 : *tert*-ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、*tert*-ブチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノアートおよび 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジルブロミドから出発する基本手順 10 に従い調製した。表題の化合物を、無色液体として単離した。

【数 3 9】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.78-7.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H),

7.71-7.65 (m, 2H), 3.70-3.68 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

20

## 【 0 2 7 7 】

ステップ 4 : *tert*-ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、*tert*-ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアートから出発する基本方法 1 に従い調製し、白色固体として単離した。

【数 4 0】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 9.71 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41(s, 9H), 1.20 (s, 6H).

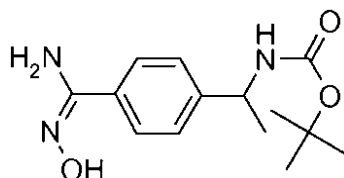
30

LC / MS ( 方法 B ) 326 . 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。HPLC ( 方法 A ) R t : 2 . 25 分 ( 純度 : 99 . 4 % )。

## 【 0 2 7 8 】

中間体 18 : *tert*-ブチル ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) カルバマート

【化 6 3】



40

ステップ 1 : *tert*-ブチル [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] カルバマート

4 - ( 1 - アミノ - エチル ) - ベンゾニトリル (Ukrorgsynthesis Ltd、2 g ; 11 mmol) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 . 2 mL ; 13 . 1 mmol ) の溶液を、ACN ( 30 mL ) 中に調製した。ACN ( 10 mL ) 中ジ - *tert*-ブチルジカルボナート ( 2 . 9 g ; 13 . 1 mmol ) の溶液を 0 で加えて、得られた溶液を RT で終夜撹拌した。溶媒を濃縮し、反応混合物を MTBE ( 100 mL ) で希釈し、H<sub>2</sub>O ( 2 × 50 mL ) およびブライン ( 50 mL ) で洗浄した。水層を MTBE ( 100

50

mL)で抽出した。有機層を合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィで精製し、黄色ペーストとして表題の化合物を得た(2.2 g、82%)。LC/MS(方法B): 246.9 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>、245.2 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>。HPLC(方法A) Rt 1.20分(純度: 100%)。

【0279】

ステップ2: tert-ブチル(1-{4-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メイル]フェニル}エチル)カルバマート

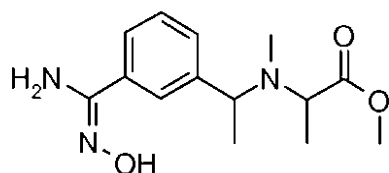
表題の化合物を、tert-ブチル[1-(4-シアノフェニル)エチル]カルバマートから出発する基本手順1に従い調製し、白色粉末として単離した(2.3 g、94%)。LC/MS(方法B) 280.3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC(方法A) Rt 2.11分(純度: 99.6%)。

10

【0280】

中間体19: メチルN-(1-{3-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]フェニル}エチル)-N-メチルアラニナート

【化64】



20

ステップ1: 3-[1-(メチルアミノ)エチル]ベンゾニトリル

表題の化合物を、3-アセチルベンゾニトリルから出発する、中間体16のステップ1で使用した手順に従い調製した。それを、無色油として単離した(1 g; 92%)。HPLC(方法A) Rt 1.54分(純度: 74%)。

【0281】

ステップ2: メチルN-[1-(3-シアノフェニル)エチル]-N-メチルアラニナート

化合物を、3-[1-(メチルアミノ)エチル]ベンゾニトリルおよびメチル2-プロモプロピオナートから出発する基本手順11に従い調製し、無色油として表題の化合物を得た。HPLC(方法A) Rt 1.54分(純度: 74%)。

30

【0282】

ステップ3: メチルN-(1-{3-[(ヒドロキシアミノ)(イミノ)メチル]フェニル}エチル)-N-メチルアラニナート

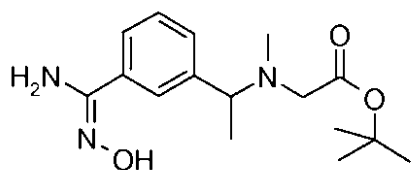
表題の化合物を、メチルN-[1-(3-シアノフェニル)エチル]-N-メチルアラニナートから出発する基本手順1に従い調製し、無色油として単離した(330 mg、88%)。LC/MS(方法B): 280.0 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。

【0283】

中間体20: メチルtert-ブチルN-(1-{3-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}エチル)-N-メチルグリシナート

40

【化65】



ステップ1: メチルN-[1-(3-シアノフェニル)エチル]-N-メチルアラニナート

50

表題の化合物を、3 - [ 1 - (メチルアミノ)エチル]ベンゾニトリル(中間体19、ステップ1)およびプロモ酢酸 *tert* - ブチルから出発する基本手順11に従い調製した。それを無色油として単離した。HPLC(方法A)  $R_t$  2.42分(純度:100%)。

【0284】

ステップ2:メチル *tert* - ブチル *N* - (1 - {3 - [アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]フェニル}エチル) - *N* - メチルグリシナート

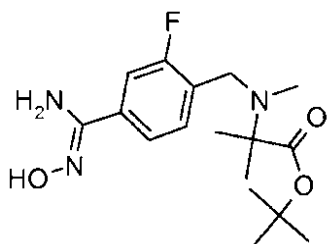
表題の化合物を、メチル *N* - [1 - (3 - シアノフェニル)エチル] - *N* - メチルアラニナートから出発する基本手順1に従い調製し、無色の粘着性油として単離した(1.43g、98%)。LC/MS(方法B):308.1( $M+H$ )<sup>+</sup>。HPLC(方法A):1.78分(純度:78.4%)。

10

【0285】

中間体21:*tert* - ブチル 2 - [ { 4 - [アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル] - 2 - フルオロベンジル } (メチル)アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

【化66】



20

ステップ1:3 - フルオロ - 4 - [ (メチルアミノ)メチル]ベンゾニトリル

乾燥THF(50mL)中4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジルブロミド(FluoroChem Ltd、16g、74mmol)の溶液を、5~10℃で、メチルアミンの40%水溶液(700mL)に加え、5分間撹拌した。反応混合物をDCMで抽出し、溶媒をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空下で濃縮して、茶色液体として(12.0g、95%)の表題の化合物を得た。

【数41】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.79-7.75 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

30

【0286】

ステップ2:*tert* - ブチル 2 - [ (2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル) (メチル)アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、3 - フルオロ - 4 - [ (メチルアミノ)メチル]ベンゾニトリルおよび *tert* - ブチル - 2 - プロモイソブチラートから出発する基本手順11に従い調製した。それを無色油として単離した。

【数42】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7.78-7.76 (d,  $J$  = 10.3Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H).

40

【0287】

ステップ3:*tert* - ブチル 2 - [ { 4 - [アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル] - 2 - フルオロベンジル } (メチル)アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、*tert* - ブチル 2 - [ (2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル) (メチル)アミノ ] - 2 - メチルプロパノアートから出発する基本手順1に従い調製し、白色固体として単離した。

## 【数 4 3】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.71 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (s, 6H).

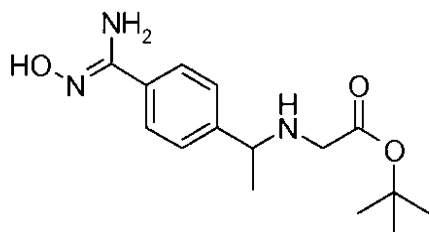
LC / MS (方法 B) : 340.3 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) Rt : 2.14 分 (純度 : 98.1%).

## 【0288】

中間体 22 : tert - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート

## 【化 6 7】

10



ステップ 1 : tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート

4 - アセチルベンゾニトリル ( 500 mg ; 3.4 mmol ; 1 eq. ) および tert - ブチルグリシナート ( 588 mg ; 4.5 mmol ) をトルエン ( 10 mL ) に溶解した。AcOH ( 103  $\mu$ l ; 1.7 mmol ) を加えた。混合物を、ディーン・スターク・トラップを用いて還流で終夜撹拌した。溶媒を蒸発させ、得られた tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチリデン ] グリシナート ( 889 mg ; 3.4 mmol ) を MeOH ( 18 mL ) に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム ( 390 mg ; 10.3 mmol ) を分割して加え、その結果、発熱反応 ( 還流 ) となった。

20

## 【0289】

反応物を RT で終夜撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗残渣を EtOAc に懸濁し、NH<sub>4</sub>Cl 飽和溶液、NaHCO<sub>3</sub> 飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒蒸発後、得られた黄色油をフラッシュクロマトグラフィーで精製し、無色油として表題の化合物を得た。LC / MS (方法 B) : 261.0 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) : 2.77 分 (純度 : 98.2%).

30

## 【0290】

ステップ 2 : tert - ブチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート

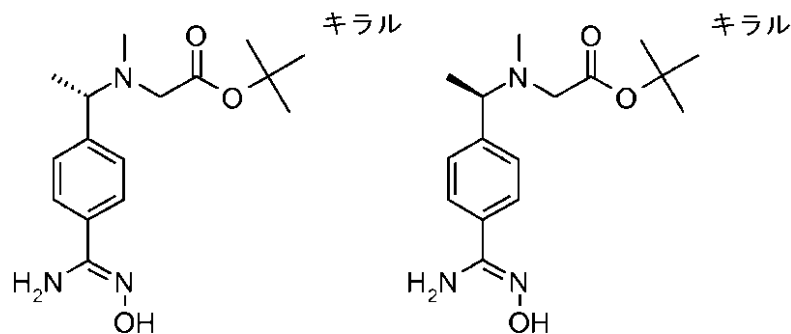
表題の化合物を、tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナートから出発する基本手順 1 に従い調製し、無色の泡状物質として単離した ( 290 mg, 94% )。LC / MS (方法 B) : 294.1 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) : 1.31 分 (純度 : 100%)。

## 【0291】

40

中間体 23 : tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート および 中間体 24 : tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート

## 【化 6 8】



10

ステップ 1 : tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート

THF ( 50 mL ) に、4 - アセチルベンゾニトリル ( 5 . 0 g ; 34 mmol )、メチルアミン ( 21 mL ; THF 中 2 . 00 M 溶液 ; 42 mmol ) およびチタンイソプロポキシド ( 5 . 6 mL ; 19 mmol ) を加えた。混合物を RT で終夜撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム ( 5 . 5 g ; 145 mmol ) を加え、反応混合物を RT で 2 h 撹拌した。水酸化アンモニウム溶液 25 % ( 100 mL ) を加え、反応混合物を RT で 1 h 30 撹拌した。その後、セライトのパッドに通してろ過し、EtOAc で洗浄した。

## 【 0 2 9 2 】

20

有機相を、NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その後、未精製物を CH<sub>3</sub>CN ( 41 mL ) に溶解した。炭酸カリウム ( 10 . 3 g ; 74 mmol ) およびプロモ酢酸 tert - ブチル ( 5 . 5 mL ; 37 mmol ) を RT で加え、反応混合物を RT で 1 h 30 撹拌した。EtOAc を加え、有機相を水およびブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、濃縮し油を得、それをフラッシュクロマトグラフィで精製して、無色油として表題の化合物を得た。

## 【 数 4 4 】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

30

LC / MS ( 方法 B ) : 275 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。HPLC ( 方法 A ) Rt 2 . 83 分 ( 純度 : 96 . 8 % )。

## 【 0 2 9 3 】

ステップ 2 : tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナートおよび tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート

表題の化合物を、ステップ 1 で得られた tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート ( 1 . 4 g ; 5 . 1 mmol ) から出発する基本手順 1 に従い調製し、白色固体として 1 . 6 g ( 定量的 ) を得た。それを、Chiralcell OJ - H 250 mm x 20 mm x 5 μM カラム ( 8 . 0 mL / 分の速度でイソプロパノール / ヘプタン ( v : v = 15 : 85 ) で溶出した ) のキラル HPLC により精製し、白色固体 ( 677 mg ; 48 % ) として tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート ( 2 番目に溶出した化合物 ) および白色固体 ( 606 mg ; 43 % ) として tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート ( 1 番目に溶出した化合物 ) を得た。

40

## 【 0 2 9 4 】

tert - ブチル N - ( ( 1 S ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ]

50



フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート :

【数 4 5】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 308 . 2 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 B) Rt 12 . 55 分 (純度 : 100 . 0 % )。

【数 4 6】

$[\alpha]_D^{25} = -52.8$  (c 0.90, EtOH).

tert - ブチル N - ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルグリシナート :

【数 4 7】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.58 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.80 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

LC / MS (方法 A) : 308 . 2 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 B) Rt 8 . 99 分 (純度 : 100 . 0 % )。

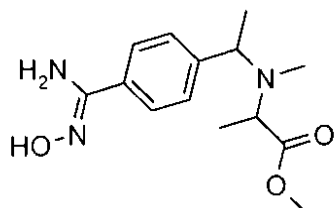
【数 4 8】

$[\alpha]_D^{25} = 50.5$  (c 1.13, EtOH).

【 0 2 9 5 】

中間体 25 : メチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルアラニナート

【化 6 9】



ステップ 1 : メチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナート

THF ( 50 mL ) に、4 - アセチルベンゾニトリル ( 5 . 0 g ; 34 mmol )、メチルアミン ( 21 mL ; THF 中 2 . 00 M 溶液 ; 42 mmol ) およびチタンイソプロポキシド ( 5 . 6 mL ; 19 mmol ) を加えた。混合物を RT で終夜撹拌した。水酸化ホウ素ナトリウム ( 5 . 5 g ; 145 mmol ) を加え、反応混合物を RT で 2 h 撹拌した。水酸化アンモニウム溶液 25 % ( 100 mL ) を加え、反応混合物を RT で 1 h 30 撹拌した。その後、それを、セライトのパッドに通してろ過し、EtOAc で洗浄した。有機相を NaHCO<sub>3</sub> の飽和溶液、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。その後、未精製物を CH<sub>3</sub>CN ( 15 mL ) 中に溶解した。

【 0 2 9 6 】

炭酸カリウム ( 3 . 8 g ; 27 mmol ) およびメチル 2 - ブロモプロピオナート ( 1 . 5 mL ; 13 . 7 mmol ) を RT で加え、反応混合物を RT で 1 h 30 撹拌した。E

t O A cを加え、有機相を水およびブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub>で乾燥、ろ過、濃縮した。得られた油をフラッシュクロマトグラフィで精製し、無色油として表題の化合物を得た。

【数 4 9】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.83-7.76 (m, 2H), 7.54 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.94-3.79 (m, 1H), 3.70-3.63 (m, 0.5H), 3.63-3.59 (m, 3H), 3.35-3.26 (m, 0.5H), 2.20 (s, 1.5H), 2.09 (s, 1.5H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.20 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H).

L C / M S (方法 B) : 2 4 7 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C (方法 A) R t 1 . 5 1 分 ( 純度 : 7 0 . 1 % )。 10

【 0 2 9 7 】

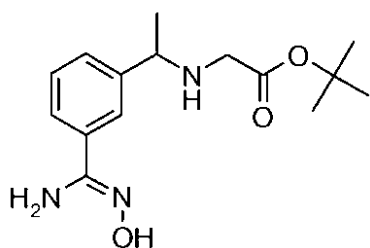
ステップ 2 : メチル N - ( 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) - N - メチルアラニナート

表題の化合物を、メチル N - [ 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナートから出発する基本手順 1 に従い調製した。それを無色油として単離した ( 1 1 3 m g ; 定量的 )。L C / M S (方法 B) : 2 8 0 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 2 9 8 】

中間体 2 6 : t e r t - ブチル N - ( 1 - { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート 20

【 化 7 0 】



ステップ 1 : t e r t - ブチル N - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナート 30

4 - アセチルベンゾニトリル ( 1 . 0 g ; 6 . 9 m m o l ) および t e r t - ブチルグリシナート ( 1 . 2 g ; 9 . 0 m m o l ) をトルエン ( 2 0 m L ) に溶解した。混合物を、ディーン・スターク・トラップを用いて還流で撹拌した。A c O H ( 2 0 7 μ L ; 3 . 4 m m o l ) を加え、混合物をさらに終夜加熱した。溶媒を蒸発させた。未精製物を M e O H ( 3 5 m L ) 中に溶解した。溶液を 0 まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム ( 7 8 1 m g ; 2 1 m m o l ) を一度に加えた。

【 0 2 9 9 】

反応物を 0 で 1 h 撹拌し、R T で終夜撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗残渣を E t O A c に懸濁し、N H<sub>4</sub> C l 飽和溶液、N a H C O<sub>3</sub> 飽和溶液、ブラインで洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥した。溶媒蒸発後、得られた黄色油を、フラッシュクロマトグラフィで精製し、無色油として表題の化合物 7 1 6 m g を得た。L C / M S (方法 B) : 2 6 1 . 0 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C (方法 A) R t 2 . 7 9 分 ( 純度 : 9 9 . 2 % )。 40

【 0 3 0 0 】

ステップ 2 : t e r t - ブチル N - ( 1 - { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシミノ ) メチル ] フェニル } エチル ) グリシナート

表題の化合物を、ステップ 1 で得られた t e r t - ブチル N - [ 1 - ( 3 - シアノフェニル ) エチル ] グリシナートから出発する基本手順 1 に従い調製した。それを、無色の泡状物質として単離した ( 6 4 6 m g ; 8 0 % )。

## 【数 5 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.58 (br s, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.73 (q,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.06 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 2.96 (d,  $J$  = 17.1 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H).

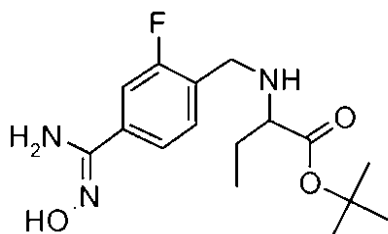
LC / MS (方法 B) : 294.1 ( $M + H$ )<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) Rt 1.77 分 (純度 : 97.3%).

## 【0301】

中間体 27 : tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) ブタノアート

10

## 【化 7 1】



ステップ 1 : tert - ブチル 2 - アミノブタノアート

乾燥 THF (50 mL) 中 tert - ブチル - 2 - ブロモブチレート (10 g、44.8 mmol) の溶液に、水酸化アンモニウム溶液 25% (800 mL) を RT で加えた。反応物を RT で 24 h 撹拌した。反応混合物を、低温 (35 ~ 38 ) で、真空下で濃縮した。その後、それを DCM (3 x 200 mL) で抽出した。合わせた有機相を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下で濃縮し、無色液体として表題の化合物 (6.2 g、85%) を得た。

20

## 【数 5 1】

 $^1\text{H}$ 

NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3.09-3.06 (t,  $J$  = 6.1 Hz, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H) 1.46 (s, 9H), 0.96-0.92 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H).

30

## 【0302】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] ブタノアート

表題の化合物を、4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジルブロミド (Fluorochem、8.2 g、38 mmol) およびステップ 1 で得られた tert - ブチル 2 - アミノブタノアート (6.2 g、38 mmol) から出発する基本手順 10 に従い調製した。それを無色液体として単離した。

## 【数 5 2】

 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ 

7.79-7.76 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 7.68-7.67 (t,  $J$  = 2.1 Hz, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H) 3.71-3.66 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.87-0.83 (m, 3H).

40

## 【0303】

ステップ 3 : tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) ブタノアート

表題の化合物を、ステップ 2 で得られた tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] ブタノアートから出発する基本手順 1 に従い調製し、白色固体として単離した。

## 【数 5 3】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H) 5.85 (s, 2H), 3.75-3.72 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.64-3.60 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.86-0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

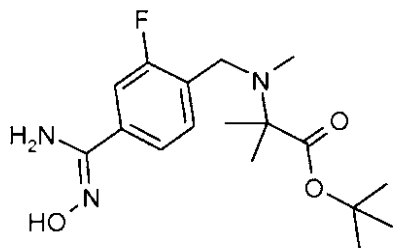
LC / MS (方法 B) : 326.3 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) Rt 2.140 分 (純度 : 98.6%).

## 【0304】

中間体 29 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

10

## 【化 7 2】



ステップ 1 : tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート 20

表題の化合物を、3 - フルオロ - 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリルおよび tert - ブチル - 2 - プロモイソブチラートから出発する基本手順 11 に従い調製した。それを無色液体として単離した。

## 【数 5 4】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.77 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.27 (s, 6H).

## 【0305】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート 30

表題の化合物を、tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - イソシアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアートから出発する基本手順 2 に従い調製し、白色固体として単離した。

## 【数 5 5】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.71 (s, 1H), 7.49-7.37 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.28 (s, 6H).

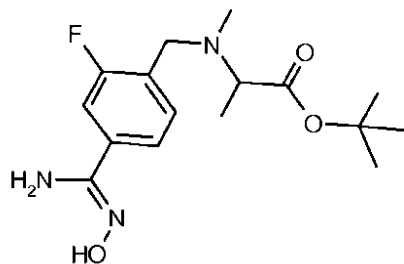
LC / MS (方法 A) 340.3 (M + H)<sup>+</sup>. HPLC (方法 A) Rt : 2.14 分 (純度 : 98%).

40

## 【0306】

中間体 30 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] プロパノアート

## 【化 7 3】



ステップ 1 : tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プロパノアート 10

表題の化合物を、3 - フルオロ - 4 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリルおよび tert - ブチル - 2 - プロモプロピオナートから出発する基本手順 1 1 に従い調製した。それを無色液体として単離した。

## 【数 5 6】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.80-7.77 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 3.83-3.70 (dd, 2H), 3.35-3.32 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.19 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

## 【0 3 0 7】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - [ { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } ( メチル ) アミノ ] プロパノアート 20

表題の化合物を、tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プロパノアートから出発する基本手順 2 に従い調製し、白色固体として単離した。

## 【数 5 7】

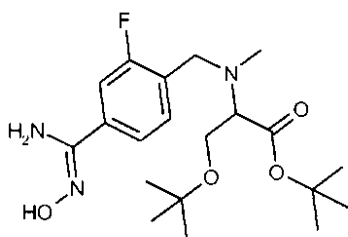
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.73 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.33-3.10 (t,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.18 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

LC / MS (方法 A) 326.3 (M + H) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt : 2.05 分 (純度 : 98.3%)。 30

## 【0 3 0 8】

中間体 31 : tert - ブチル N - { 4 - [ ( アミノ ) ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } - O - ( tert - ブチル ) - N - メチルセリナート

## 【化 7 4】



ステップ 1 : tert - ブチル 3 - tert - ブトキシ - 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] プロパノアート 40

乾燥 DMF (50 mL) 中の 4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジルブロミド (5 g、0.024 mol) および重炭酸ナトリウム (3.9 g、0.047 mol) の攪拌溶液に、o - tert - ブチル - L - セリン tert - ブチルエステル塩酸塩 (6 g、0.024 mol) を加えた。混合物を RT で 12 h 攪拌した。反応塊を水 (100 mL) で希釈 50

し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。未精製物を、溶離液として石油エーテルおよび酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製、無色液体として表題の化合物を得た ( 6 . 7 g、8 2 % )。

【数 5 8】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400

MHz)  $\delta$  7.77 (d,  $J=10.1$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J=2.2$  Hz, 2H), 3.90-3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9H).

【 0 3 0 9 】

10

ステップ 2 : *tert*-ブチル 3 - *tert*-ブトキシ - 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プロパノアート

乾燥 DMF ( 1 0 m L ) 中の水素化ナトリウム ( 1 . 8 g、0 . 0 3 8 m o l ) の攪拌懸濁液に、0 で、DMF ( 2 0 m L ) 中 *tert*-ブチル 3 - *tert*-ブトキシ - 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] プロパノアート ( 6 . 7 g、0 . 0 1 9 m o l ) を滴加した。得られた混合物を、RT で 2 0 分間攪拌した。その後、ヨウ化メチル ( 3 . 5 m L、0 . 0 0 5 7 m o l ) を 0 で滴加し、混合物を RT で 3 h r 攪拌した。反応混合物を氷水中で急冷し、酢酸エチル ( 2 5 0 m L ) で抽出した。有機層を水 ( 3 × 1 0 0 m L ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。未精製物を、溶離液として石油エーテルおよび酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製し、無色液体として表題の化合物を得た。

20

【数 5 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.92 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 3.81-3.70 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.08 (s, 9H).

【 0 3 1 0 】

ステップ 3 : *tert*-ブチル N - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } - O - ( *tert*-ブチル ) - N - メチルセリナート

表題の化合物を、*tert*-ブチル 3 - *tert*-ブトキシ - 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) ( メチル ) アミノ ] プロパノアートから出発する基本手順 2 に従い調製し、白色固体として単離した。

30

【数 6 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.85 (s, 2H), 3.80 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.26 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.09 (s, 9H).

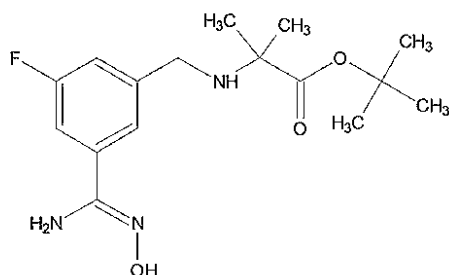
LC / MS ( 方法 A ) 3 9 8 . 0 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$ 。HPLC ( 方法 A ) Rt 3 . 1 3 分 ( 純度 9 4 . 9 % )。

【 0 3 1 1 】

40

中間体 3 2 : *tert*-ブチル 2 - ( { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 5 - フルオロベンジル } アミノ ) - 2 - メチルイソプロパノアート

## 【化 7 5】



ステップ 1 : 3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロベンゾニトリル

10

T H F ( 5 0 m L ) 中 3 - ( ブロモエチル ) - 5 - フルオロベンゾニトリル ( 中間体 1 4 、 ステップ 1 、 1 0 g 、 0 . 4 7 m o l ) に、水酸化アンモニウム溶液 2 5 % ( 2 . 0 L ) を加えた。得られた混合物を 8 5 で 2 h 撹拌した。その後、それを R T まで冷却し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥し、濃縮して、浅黄液体として表題の化合物を得た ( 5 g 、 7 1 % ) 。

## 【数 6 1】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.6 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1H), 7.57 (t,  $J$  = 0.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.74 (d, 2H), 1.97 (s, 2H).

L C / M S ( 方法 A ) 1 5 1 . 0 ( M + H )  $^+$  。 H P L C ( 方法 A ) R t : 0 . 8 8 分 ( 純度 9 8 % ) 。

20

## 【0 3 1 2】

ステップ 2 : t e r t - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、3 - (アミノメチル) - 5 - フルオロベンジルニトリルおよび 2 - ブロモイソブチラートから初める基本手順 1 1 に従い調製し、薄黄色液体として表題の化合物を得た ( 5 g 、 9 1 % ) 。

## 【数 6 2】

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7.67 (d,  $J$  = 7 Hz, 2H), 7.57 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 3.67 (d, 2H), 2.67 (t, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

30

L C / M S ( 方法 A ) 2 9 3 . 2 ( M + H )  $^+$  。 H P L C ( 方法 A ) R t : 2 . 2 9 分 ( 純度 : 9 9 . 7 % ) 。

## 【0 3 1 3】

ステップ 3 : t e r t - ブチル 2 - ( { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 5 - フルオロベンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、t e r t - ブチル 2 - [ ( 3 - シアノ - 5 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアートから出発する基本手順 2 に従い調製し、白色固体として単離した ( 5 . 1 g 、 9 2 % ) 。

## 【数 6 3】

40

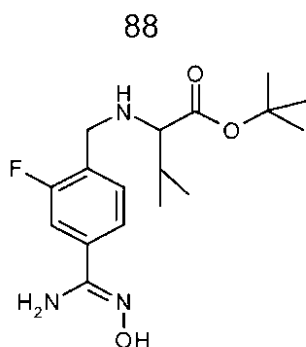
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  9.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 7.15 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 3.60 (d, 2H), 2.39 (d, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

L C / M S ( 方法 A ) 3 2 6 . 3 ( M - H )  $^-$  。 H P L C ( 方法 A ) R t : 2 . 2 6 分 ( 純度 : 9 8 . 7 % ) 。

## 【0 3 1 4】

中間体 3 3 : t e r t - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) - 3 - メチルブタノアート

## 【化 7 6】



10

ステップ 1 : 1 - tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノアート

乾燥 DMF ( 50 mL ) 中 tert - ブチル 2 - アミノ - 3 - メチルブタノアート ( Bachem、6.3 g、0.036 mol ) の攪拌溶液に、窒素下で、4 - シアノ - 2 - フルオロ - ベンジルブロミド ( 6.2 g、0.029 mol ) および  $\text{NaHCO}_3$  ( 6.09 g、0.073 mol ) を加えた。得られた混合物を RT で 16 h 攪拌した。水 ( 70 mL ) を加え、酢酸エチル ( 2 × 100 mL ) で抽出した。

## 【 0 3 1 5 】

有機層を水 ( 3 × 100 mL ) で洗浄し、溶媒を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、溶離液として石油エーテル / 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製し、無色の液体として表題の化合物を得た。

20

## 【 数 6 4 】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400

MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 1.5$  Hz, 2H) 3.81 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.88-0.84 (m, 6H).

## 【 0 3 1 6 】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) - 3 - メチルブタノアート

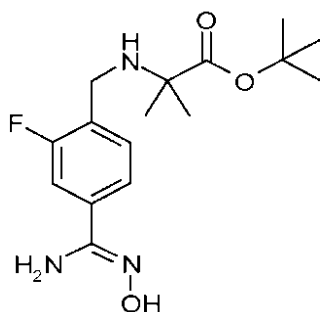
30

表題の化合物を、tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノアートから出発する基本手順 2 に従い調製し、白色固体として単離した。LC / MS ( 方法 A ) 340.3 (  $\text{M} + \text{H}$  )<sup>+</sup>。HPLC ( 方法 A ) Rt : 2.47 分 ( 純度 : 98.7% )。

## 【 0 3 1 7 】

中間体 34 : tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート

## 【化 7 7】



40

ステップ 1 : tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアート

乾燥 DMF ( 50 mL ) 中の tert - ブチル 2 - アミノ - 2 - メチルプロパノアート

50



(Bachem、7.9 g、0.05 mol) の攪拌溶液に、窒素下で、4 - シアノ - 2 - フルオロベンジルブロミド (10.6 g、0.05 mol) および固体として  $\text{NaHCO}_3$  (8.3 g、0.099 mol) を加えた。反応混合物を 70 で 16 h 攪拌した。水 (70 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。

【0318】

有機層を水 (3 × 100 mL) で洗浄し、溶媒を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) および溶離液として石油エーテル / 酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィで精製し、無色液体として表題の化合物を得た。

【数65】

10

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 3.69 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 6H).

【0319】

ステップ2: tert - ブチル 2 - ( { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] - 2 - フルオロベンジル } アミノ ) - 2 - メチルプロパノアート

表題の化合物を、tert - ブチル 2 - [ ( 4 - シアノ - 2 - フルオロベンジル ) アミノ ] - 2 - メチルプロパノアートから出発する基本手順2に従い調製し、白色固体として単離した。

【数66】

20

$^1\text{H}$  NMR

(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.71 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 5.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 6H).

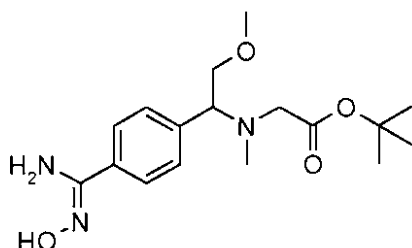
LC / MS (方法A) 326.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法A) Rt: 2.26分 (純度: 99.4%)。

【0320】

中間体35: tert - ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - ( N' - ヒドロキシカルバミドイル ) フェニル ) - 2 - メトキシエチル ) ( メチル ) アミノ ) アセタート

【化78】

30



ステップ1: 4 - ( 2 - メトキシアセトイル ) ベンゾニトリル

イソ - プロピルマグネシウムクロライド (THF 中 2 M 溶液; 3.0 mL; 6.0 mmol) を、無水 THF (10 mL) 中 4 - ヨードベンゾニトリル (1.2 g、5.0 mmol) の氷冷した溶液に加えた。この溶液を、この温度で 10 分間攪拌した後、無水 THF (5 mL) 中 N - 2 - ジメトキシ - N - メチルアセトアミド (0.998 g、7.50 mmol) の冷却した ( - 78 ) 溶液に滴加した。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌した後、RT で 1 時間攪拌した。

40

【0321】

その後、反応混合物を 10% の硫酸水素カリウム水溶液で処理し、DCM で抽出した。有機相を、疎水性フリットに通して、減圧下で蒸発させた。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc (3:2) で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、表題の化合物を得た。

## 【数 6 7】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.06-8.04 (m, 2H), 7.80-7.77 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

## 【0 3 2 2】

ステップ 2 : *tert*-ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - メトキシエチル ) (メチル) アミノ ) アセタート

DCM / MeOH ( 1 : 1 ; 10 mL ) 中 4 - ( 2 - メトキシアセトイル ) ベンゾニトリル ( 0 . 338 g ; 1 . 93 mmol ) およびグリシン *tert*-ブチルエステル ( 0 . 382 mg ; 2 . 90 mmol ) の溶液を外気温で 1 時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 182 g ; 2 . 90 mmol ) および酢酸 ( 0 . 166 mL ; 2 . 90 mmol ) を反応混合物に加え、この混合物を 18 時間撹拌した。水性パラホルムアルデヒド ( 0 . 787 mL ) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 182 g ; 2 . 90 mmol ) をに加え、反応混合物をさらに 72 時間撹拌した。反応混合物を DCM、水で希釈した後、疎水性フリットに通して注いだ。ろ過物を真空下で蒸発させた。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc ( 3 : 2 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、表題の化合物を得た。

## 【数 6 8】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.62-7.61 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

## 【0 3 2 3】

ステップ 3 : *tert*-ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - ( *N'* - ヒドロキシカルバミドイル ) フェニル ) - 2 - メトキシエチル ) (メチル) アミノ ) アセタート

エタノール ( 2 mL ) 中 *tert*-ブチル 2 - ( ( 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - メトキシエチル ) (メチル) アミノ ) アセタート ( 0 . 136 g ; 0 . 45 mmol ) および 50 % 水性ヒドロキシルアミン ( 0 . 137 mL ; 2 . 24 mmol ) の溶液を 80 °C で 18 時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発した。残渣を、DCM と水との間で分配した。有機相を疎水性フリットに通して注ぎ、真空下で蒸発させ、表題の化合物を得た ( 0 . 141 g、93 % )。

## 【数 6 9】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.49 (s, 9H).

## 【0 3 2 4】

中間体 36 : *tert*-ブチル 2 - ( 2 - ( *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 4 - ( *N'* - ヒドロキシカルバミドイル ) フェニル ) エチルアミノ ) アセタート

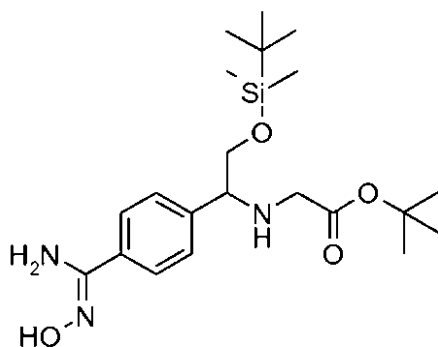
10

20

30

40

## 【化 7 9】



10

ステップ 1 : 4 - ( 2 - ヒドロキシアセトイル ) ベンゾニトリル

トリフルオロ酢酸 ( 3 . 5 mL ; 47 . 1 mmol ) を、アセトニトリル / 水 ( 5 : 1 ; 300 mL ) 中 4 - アセチルベンゾニトリル ( 3 . 40 g ; 23 . 4 mmol ) および [ ビス - ( トリフルオロアセトキシ ) ヨード ] ベンゼン ( 20 . 1 g , 46 . 7 mmol ) の溶液に加えた。反応混合物を還流下で 18 時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を DCM と 10 % の水性炭酸カリウムとの間で分配した。有機相を疎水性フリットに通して注ぎ、溶媒を真空下で蒸発した。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc ( 10 : 1 ~ 4 : 1 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、表題の化合物を得た。

【数 7 0】

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.91 (d, J = 2 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 2.0 Hz, 2H).

【 0 3 2 5 】

ステップ 2 : tert - ブチル 2 - ( 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) アセタート

DCM / MeOH ( 1 : 1 ; 12 mL ) 中 4 - ( 2 - ヒドロキシアセトイル ) ベンゾニトリル ( 0 . 730 g ; 4 . 53 mmol ) およびグリシン tert - ブチルエステル ( 0 . 896 mg ; 6 . 80 mmol ) の溶液を、外気温で 1 時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 324 g ; 6 . 80 mmol ) および酢酸 ( 0 . 389 mL ; 6 . 80 mmol ) を反応混合物に加え、この混合物を 18 時間撹拌した。反応混合物を DCM および水で希釈した後、疎水性フリットに通して注いだ。ろ過物を真空下で蒸発させた。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc ( 3 : 2 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、表題の化合物を得た。

30

【数 7 1】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.59-3.55 (m, 1H), 3.32 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

【 0 3 2 6 】

40

ステップ 3 : tert - ブチル 2 - ( 2 - ( tert - ブチルジメチルシリルオキシ ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチルアミノ ) アセタート

tert - ブチルジメチルシリルクロライド ( 0 . 579 g ; 3 . 84 mmol ) およびイミダゾール ( 0 . 261 g ; 3 . 83 mmol ) を、DMF ( 10 mL ) 中 tert - ブチル 2 - ( 1 - ( 4 - シアノフェニル ) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ) アセタート ( 0 . 709 g ; 2 . 56 mmol ) の溶液に加えた。反応混合物を外気温で 18 時間撹拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水およびブラインの順で洗浄した。有機相を疎水性フリットに通して注ぎ、溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc ( 10 : 1 ) で溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、表題の化合物を得た。

## 【数 7 2】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.63-7.61 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.86-3.83 (m, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.23 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.53 (br s, 1H), 1.47 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.09 (s, 3H).

## 【0 3 2 7】

ステップ 4 : *tert*-ブチル 2 - ( 2 - ( *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - ( 4 - ( *N'*-ヒドロキシカルバミドイル) フェニル) エチルアミノ) アセタートエタノール ( 5 mL ) 中 *tert*-ブチル 2 - ( 2 - ( *tert*-ブチルジメチルシリルオキシ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル) エチルアミノ) アセタート ( 0 . 4 9 6 g ; 1 . 2 7 mmol ) および 5 0 % 水性ヒドロキシルアミン ( 0 . 3 8 9 mL ; 6 . 4 9 mmol ) を 7 0 ° で 1 8 時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させた。残渣を DCM と水との間で分配した。有機相を疎水性フリットに通して注ぎ、真空下で蒸発させ、表題の化合物を得た ( 0 . 5 6 6 g、1 0 0 % )。

10

## 【数 7 3】

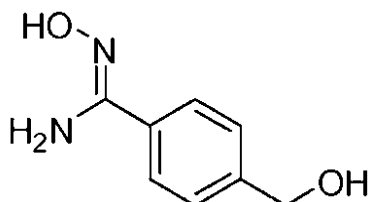
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.00 (br s, 1H), 4.84 (br s, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 2H), 3.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 3.08 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 2.60 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

20

## 【0 3 2 8】

中間体 3 7 : *N'*-ヒドロキシー 4 - ( ヒドロキシメチル ) ベンゼンカルボキシミドアミド

## 【化 8 0】



30

E t O H ( 1 0 0 mL ) 中 4 - ( ヒドロキシメチル ) ベンゾニトリル ( 1 1 . 0 5 g ; 8 3 . 0 8 mmol ) の溶液に、ヒドロキシアミン ( 2 7 . 4 mL ; 4 1 5 mmol ) ( 水中 5 0 % ) を加え、混合物を 7 4 ° で 1 6 時間加熱した。混合物を結晶皿に注ぎ、溶媒を蒸発させた。残渣を、多量の E t O A c で洗浄し、乾燥 M e O H および乾燥 M e C N を、疎水性フリットに通してろ過し、溶媒を真空下で除去して、白色固体として表題の化合物を得た ( 1 3 . 1 g、9 5 % )。

## 【数 7 4】

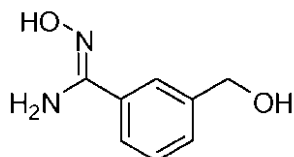
as a white solid (13.1 g, 95%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.23 (t,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H).

40

## 【0 3 2 9】

中間体 3 8 : *N'*-ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシメチル ) ベンズイミドアミド

## 【化 8 1】



表題の化合物を、中間体 3 7 のために記載した手順に従うが、3 - ( ヒドロキシメチル

50

）ベンゾニトリル（ 8 . 4 g ; 6 3 . 4 m m o l ）から出発して調製し、白色固体として表題の化合物を得た（ 9 . 2 g 、 8 6 % ）。

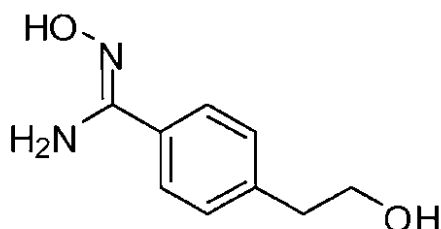
【数 7 5】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H).

【 0 3 3 0 】

中間体 3 9 : N' - ヒドロキシ - 4 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシイミド  
アミド

【化 8 2】



表題の化合物を、中間体 3 7 のために記載した手順に従うが、4 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゾニトリル（ 2 . 4 g ; 1 6 . 5 m m o l ）から出発して調製し、白色固体として表題の化合物を得た（ 3 . 0 g 、 9 9 % ）。

【数 7 6】

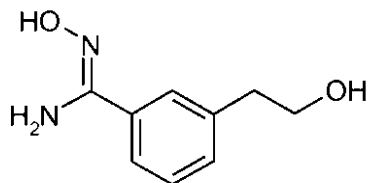
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.64 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H).

LC / MS (方法 B) : 1 8 1 (  $M + H$  )  $^+$  。 HPLC (方法 I) Rt 8 . 1 5 分 ( 純度 : 9 8 . 7 % ) 。

【 0 3 3 1 】

中間体 4 0 : N' - ヒドロキシ - 3 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシイミド  
アミド

【化 8 3】



表題の化合物を、中間体 3 7 のために記載した手順に従うが、3 - ( ヒドロキシエチル ) ベンゾニトリル（ 9 . 1 g 、 6 . 2 m m o l ）から出発して調製し、白色固体として表題の化合物を得た（ 1 . 1 g ; 9 4 % ）。

【数 7 7】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.66 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 1H), 3.65 (q,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 2.77 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H).

LC / MS (方法 B) : 1 8 1 (  $M + H$  )  $^+$  。 HPLC (方法 I) Rt 8 . 2 6 分 ( 純度 : 9 9 . 9 % ) 。

【 0 3 3 2 】

10

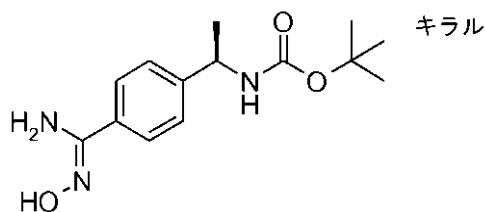
20

30

40

50

中間体 4 1 : tert - ブチル ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ )  
メチル ] フェニル } エチル ) カルバマート  
 【化 8 4】



10

ステップ 1 : tert - ブチル [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] カル  
バマート

機械式スターラー、温度計および追加の漏斗を備え、窒素雰囲気下に置かれた 5 つ口丸底フラスコ ( 2 . 5 L ) において、DCM ( 5 0 0 m l ) 中 4 - ( ( R ) - 1 - アミノ - エチル ) - ベンゾニトリル ( 8 1 . 3 0 g ; 5 5 6 . 1 3 m m o l ; 1 . 0 e q . ) の溶液を調製し、5 に冷却した。5 と 1 0 との間に温度を保ちながら、DCM ( 4 0 0 m l ) 中ジ - tert - ブチルジカーボネート ( 1 2 1 . 3 8 g ; 5 5 6 . 1 3 m m o l ; 1 . 0 e q . ) の溶液を 3 0 分間にわたり滴加した。

【0333】

沈殿物が、~ 2 0 分後に現れたが、後に再溶解させた。2 時間後に冷却槽を取り外した。5 . 5 h r 後、反応混合物を、0 . 1 N a q の H C l ( 3 0 0 m l )、水 ( 3 0 0 m l )、および水 ( 2 5 0 m l ) / N a H C O <sub>3</sub> a q s a t ( 5 0 m l ) の混合物で洗浄した。有機層を乾燥させ ( M g S O <sub>4</sub> )、真空中で濃縮し、淡黄色油として表題の化合物を得た ( 1 3 9 . 4 3 g、定量的収率 )。LC / MS ( 方法 B ) : 2 4 6 . 9 ( M + H ) <sup>+</sup>、2 4 4 . 9 ( M - H ) <sup>-</sup>。HPLC ( 方法 A ) R t 3 . 8 9 分 ( 純度 : 9 8 . 8 % )。

20

【0334】

ステップ 2 : tert - ブチル ( ( 1 R ) - 1 - { 4 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ )  
メチル ] フェニル } エチル ) カルバマート

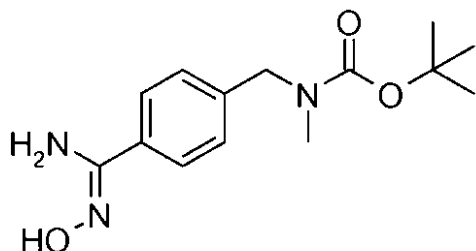
表題の化合物を、tert - ブチル [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - シアノフェニル ) エチル ] カルバマートから出発する基本手順 1 に従い調製し、白色粉末として単離した ( 1 3 9 . 2 g、8 9 % )。LC / MS ( 方法 B ) 2 7 9 . 9 ( M + H ) <sup>+</sup>。HPLC ( 方法 A ) R t 2 . 1 0 分 ( 純度 : 9 9 . 7 % )。

30

【0335】

中間体 4 2 : tert - ブチル { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] ベンジル  
} メチルカルバマート

【化 8 5】



40

ステップ 1 : 3 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリル

窒素雰囲気下に置かれた 3 つ口丸底フラスコ ( 2 5 0 m l ) において、無水 THF ( 2 0 m l ) 中 3 - ( ブロモメチル ) ベンゾニトリル ( 5 g ; 2 5 . 5 m m o l ; 1 e q . ) の溶液に、1 時間にわたって、メチルアミン ( 6 3 . 7 6 m l ; 2 M ; 1 2 7 . 5 2 m m o l ; 5 e q . ) ( THF 中 2 M 溶液 ) を滴加した。反応混合物を R T で 2 時間攪拌した

50

。ビス - ベンジル化がいくらか観察された ( 7 % ) 。塩を除くために反応混合物をろ過した。減圧下でろ過物を蒸発させた。残渣を D C M に吸収させ、再度蒸発させ、黄色油として表題の化合物を得た ( 3 . 7 8 g 、定量的収率 ) 。さらなる任意の精製を行わずに、それを次のステップで使用した。 L C / M S ( 方法 B ) 1 4 6 . 8 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 3 3 6 】

ステップ 2 : *tert* - ブチル ( 3 - シアノベンジル ) メチルカルバマート

窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ ( 1 0 0 m l ) において、 D C M ( 3 7 . 8 0 m l ) 中 3 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリル ( 3 . 7 8 g ; 2 3 . 7 9 m m o l ; 1 e q . ) の溶液を調製し、氷浴中で冷却した後、 D C M ( 1 8 . 9 0 m l ) 中の粗 3 - [ ( メチルアミノ ) メチル ] ベンゾニトリル ( 3 . 7 8 g ; 2 3 . 7 9 m m o l ; 1 e q . ) を 2 分間にわたって加えた。反応混合物を、 0 と R T との間で、 3 0 分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、黄色油を得た ( 6 . 8 7 g ) 。それを、フラッシュクロマトグラフィ ( ヘプタン / E t O A c が 9 0 : 1 0 から最高 7 0 : 3 0 までの勾配 ) で精製し、無色油として表題の化合物を得た ( 5 . 1 3 g 、 8 8 % ) 。

【 数 7 8 】

<sup>1</sup>H NMR

( DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.76 (ddd, J = 6.9, 1.9, 1.8, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.62 – 1.16 (m, 9H)。

H P L C ( 方法 A ) R t 4 . 2 8 分 ( 純度 : 1 0 0 . 0 % ) 。

【 0 3 3 7 】

ステップ 3 : *tert* - ブチル { 3 - [ ( Z ) - アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] ベンジル } メチルカルバマート

表題の化合物を、 *tert* - ブチル ( 3 - シアノベンジル ) メチルカルバマートから出発する基本手順 1 に従い調製し、白色粉末として単離した ( 4 . 9 5 g 、 8 7 % ) 。

【 数 7 9 】

<sup>1</sup>H NMR

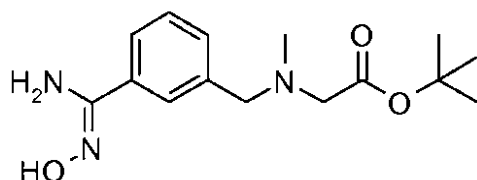
( DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 7.76 (ddd, J = 6.9, 1.9, 1.8, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.62 – 1.16 (m, 9H)。

L C / M S ( 方法 B ) : 2 8 0 . 3 ( M + H ) <sup>+</sup> 。 H P L C ( 方法 A ) R t 2 . 7 3 分 ( 純度 : 9 9 . 9 % ) 。

【 0 3 3 8 】

中間体 4 3 : *tert* - ブチル [ { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] ベンジル } ( メチル ) アミノ ] アセタート

【 化 8 6 】



ステップ 1 : *tert* - ブチル [ ( 3 - シアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] アセタート

A C N ( 1 0 0 m l ) 中サルコシン *tert* - ブチルエステル塩酸塩 ( 8 . 1 g 、 4 4 . 9 m m o l ) およびトリエチルアミン ( 1 7 m l 、 1 2 2 . 4 m m o l ) の撹拌溶液に、 3 - ( プロモエチル ) ベンゾニトリル ( 8 . 0 g 、 4 0 . 8 m m o l ) を、 1 0 分間にわたって、 0 で滴加した。 R T で 3 時間撹拌した後、反応混合物を水に注ぎ、 D C M で抽出した。その後、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮

10

20

30

40

50

し、淡緑色液体として表題の化合物を得た ( 9 . 0 g、 8 5 % )。

【数 8 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,

400 MHz)  $\delta$  7.72 (2H, m), 7.64 (1H, m), 7.54 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.18 (2H, s), 2.22 (3H, s), 1.41 (9H, s).

【 0 3 3 9】

ステップ 2 : *tert*-ブチル [ { 3 - [ アミノ ( ヒドロキシイミノ ) メチル ] ベンジル } ( メチル ) アミノ ] アセタート

表題の化合物を、*tert*-ブチル [ ( 3 - シアノベンジル ) ( メチル ) アミノ ] アセタートから出発する基本手順 1 に従い調製した。それを、白色粉末として得た ( 8 . 5 g、 8 4 % )。

【数 8 1】

$^1\text{H}$  NMR

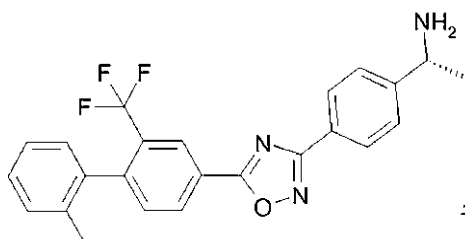
(DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.57 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.30 (2H, m), 5.75 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.15 (2H, s), 2.23 (3H, s), 1.41 (9H, s).

LC / MS ( 方法 B ) : 2 9 4 . 0 ( M + H )  $^+$ 。HPLC ( 方法 A )  $R_t$  3 . 3 1 分 ( 純度 : 9 7 . 5 % )。

【 0 3 4 0】

中間体 4 4 : ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタ  
ンアミン

【化 8 7】



キラル

ステップ 1 : *tert*-ブチル [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] カルバマート

窒素雰囲気下に置かれた 3 つ口丸底フラスコ ( 2 5 0 m l ) において、無水 THF ( 1 0 0 m l ) 中の中間体 1 ( 1 0 . 0 3 g ; 3 5 . 8 m m o l ; 1 . 0 e q . ) および N - メチルモルホリン ( 4 . 1 3 m l ; 3 7 . 5 9 m m o l ; 1 . 0 5 e q . ) を調製し、氷浴を用いて 5 で冷却した。5 と 9 との間に温度を保ちながら、クロロギ酸イソブチル ( 4 . 6 6 m l ; 3 5 . 8 m m o l ; 1 . 0 e q . ) を、2 ~ 3 分間にわたって滴加した。5 で 1 h r 後、中間体 4 1 を 2 ~ 3 分間にわたって加えた。2 . 5 h r 後、反応混合物を MTBE ( 2 0 0 m l ) で希釈した後、水 ( 2 x 1 0 0 m l )、0 . 1 N a q の NaOH ( 1 0 0 m l )、水 ( 1 0 0 m l ) およびブライン ( 1 0 0 m l ) で洗浄した。

【 0 3 4 1】

有機層を乾燥させ ( M g S O  $_4$  )、~ 3 5 g ( 結晶がいくつか現れる ) まで減圧下で濃縮した。混合物を、MTBE ( 3 0 m l、早い結晶化 )、ペンタン ( 4 5 m l )、MTBE ( 1 5 m l ) およびペンタン ( 1 5 m l ) の順で希釈した。沈殿物をろ過して取り除き、MTBE / ペンタン 1 : 1 ( 1 x、7 5 m l ) およびペンタン ( 2 x ) で洗浄した。真空下で乾燥させた ( 4 0、4 5 分間 )。白色粉末として、*tert*-ブチル [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { ( Z ) - アミノ [ ( { [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビ



エニル - 4 - イル]カルボニル}オキシ)エチル]カルバマートを単離した(17.55 g、91%)。LC/MS(方法B): 542.3 (M+H)<sup>+</sup>。540.4 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC(方法A) Rt 5.58分(純度: 99.6%)。

【0342】

窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ(500ml)において、tert-ブチル[(1R)-1-(4-{(Z)-アミノ[(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]カルボニル}オキシ)エチル]カルバマート(17g; 31.39mmol; 1.0eq.)をトルエン(170ml)に懸濁した後、100℃で加熱した。一晩後、反応混合物を減圧下で濃縮し、淡黄色油として表題の化合物を得た(19.06g、定量的収率)。この化合物をさらに精製せずに、次のステップで使用した。LC/MS(方法B): 582.4 (M+AcO)<sup>-</sup>。HPLC(方法A) Rt 6.57分(純度: 99.1%)。

【0343】

ステップ2: (1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エタナミン

丸底フラスコ(500ml)において、AcOH(95ml)中tert-ブチル[(1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]カルバマート(19g; 30.85mmol; 1eq.)の溶液を調製した。その後、塩化水素(9.09ml; 92.54mmol; 3eq.) (32% aq)を加えた。反応混合物をRTで1時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、AcOHのほとんどを除去した。残渣をMTBE(300ml)に取り込み、3N aqのNaOH(300ml)、水(150ml)およびブライン(150ml)で洗浄した。

【0344】

aq層をMTBE(100ml)で抽出した。有機層を合わせ、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、淡黄色の油として表題の化合物を得た(13.13g、定量的収率)。

【数82】

<sup>1</sup>H

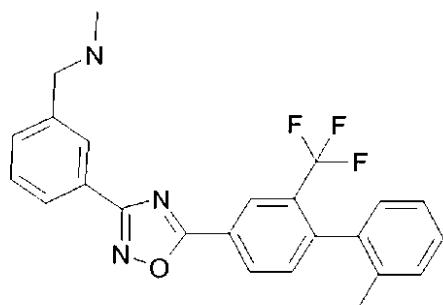
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.51 (d, J = 1.4, 1H), 8.47 (dd, J = 8.0, 1.4, 1H), 8.10 – 8.01 (m, 2H), 7.69 – 7.55 (m, 3H), 7.44 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.4, 1H), 4.08 (q, J = 6.6, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.29 (d, J = 6.6, 3H).

LC/MS(方法B): 407.1 (M-NH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>。HPLC(方法A) Rt 4.37分(純度: 99.8%)

【0345】

中間体45: N-メチル-1-(3-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エタナミンの塩酸塩

【化88】



10

20

30

40

50

ステップ1: *tert*-ブチルメチル(3-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ベンジル)カルバマート

窒素雰囲気下に置かれた丸底フラスコ(50 ml)において、無水THF(20 ml)中の中間体1(2.01 g; 7.16 mmol; 1 eq.)の溶液を調製し、氷浴中で冷却した。N-メチルモルホリン(0.83 ml; 7.52 mmol; 1.05 eq.)を、続いてクロロギ酸イソブチル(0.93 ml; 7.16 mmol; 1 eq.)を加えた。混合物を氷浴中で1時間撹拌した。中間体42(2.0 g; 7.16 mmol; 1 eq.)を一度に加え、冷却槽から取り外した。反応混合物をRTで1時間撹拌した。

【0346】

その後、MTBE(40 ml)で希釈し、水(30 ml)、0.1 NのNaOH(20 ml)、水(20 ml)およびブライン(20 ml)で洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、白色の泡状物質3.97 gを得た。その泡状物質をトルエン(30 ml)に取り込み、得られた溶液を95 で24時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、黄色い膠を与え、それをフラッシュクロマトグラフィ(ヘプタン/EtOAcが95:5~80:20の勾配)で精製した。表題の化合物を、無色油として単離した(3.25 g、87%)。

【数83】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.53 (d, J = 1.4, 1H), 8.48 (dd, J = 8.0, 1.4, 1H), 8.15 – 7.96 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.3, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.47 (s, 9H)..

LC/MS (方法B): 541.4 (M + NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)。HPLC (方法A) Rt 6.95分(純度: 98.7%)。

【0347】

ステップ2: N-メチル-1-(3-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)メタンアミンの塩酸塩

丸底フラスコ(100 ml)において、AcOH(18.72 ml)中*tert*-ブチルメチル(3-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ベンジル)カルバマート(3.12 g; 5.96 mmol; 1 eq.)の溶液を調製した後、塩酸水溶液(32%水溶液の2.93 ml; 29.80 mmol; 5.00 eq.)を加えた。反応混合物をRTで2時間撹拌した。

【0348】

反応混合物を真空下で濃縮し、無色油を得た。Et<sub>2</sub>O(~40 ml)をゆっくり加え、得られた沈殿物をろ過して取り除き、Et<sub>2</sub>O(3×)の後ペンタン(3×)で洗浄し、真空下で乾燥させた(40、終夜)。表題の化合物を白色粉末として単離した(2.44 g、89%)。

【数84】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 9.34 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.8, 1H), 7.83 (d, J = 7.8, 1H), 7.77 – 7.62 (m, 2H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.4, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

LC/MS (方法B): 424.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.45分(純度: 99.7%)。元素分析: [C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>·HCl] 補正: C62.68%, H4.60%, N9.14%, Cl7.71%; 実測: C62.56%, H4.76%, N8.81%, Cl7.45%。

【0349】

中間体46: *tert*-ブチルN-(1-{4-[(Z)-アミノ(ヒドロキシイミノ

10

20

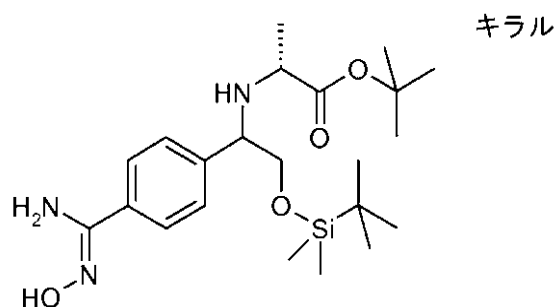
30

40

50

メチル}フェニル}-2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル  
)-D-アラニナート

【化89】



10

ステップ1: 2-ヒドロキシ-1-(4-シアノフェニル)エタノン

メタノール(200ml)中2-プロモ-1-(4-シアノフェニル)エタノン(15g、0.067mol)の溶液に、RTで、ギ酸ナトリウム(13.6g、0.201mol)を加えた。反応混合物を15h還流し、ろ過した。ろ過物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水およびブライン溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥、蒸発させた。粗原料を、溶離液として石油エーテルおよび酢酸エチル(60:40)を使用するカラムクロマトグラフィで精製し、灰白色の固体として表題の化合物を得た(5.4g、50%)。

20

【数85】

$^1\text{H}$

NMR: (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.06-8.04 (dd,  $J = 1.9, 6.7$  Hz, 2H), 8.00-7.98 (dd,  $J = 1.9, 6.7$  Hz, 2H), 5.27-5.24 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 4.82-4.80 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H).

【0350】

ステップ2: tert-ブチルN-[1-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシエチル]-D-アラニナート

メタノールとDCM(1:1)(100ml)中2-ヒドロキシ-1-(4-シアノフェニル)エタノン(3.2g、0.0198mol)の溶液に、D-アラニンtert-ブチルエステル塩酸塩(3.6g、0.0198mol)およびトリエチルアミン(6.9ml、0.0495mol)をRTで加えた。反応混合物を70℃で18h加熱した。反応混合物を0℃まで冷却し、 $\text{NaBH}_4$ (0.9g、0.0237mol)を一度に加え、RTで1h撹拌した。

30

【0351】

反応混合物を氷で急冷し、DCM(2×100ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗原料を、溶離液としてクロロホルムとメタノールと(90:10)を使用するカラムクロマトグラフィで精製し、茶色油として表題の化合物を得た(2.5g、43%)。

【数86】

40

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz)  $\delta$  7.71-7.69 (d,  $J = 8.36$  Hz, 2H), 7.59-7.56 (d,  $J = 8.08$  Hz, 2H), 4.76-4.74 (t,  $J = 6.32$  Hz, 1H), 3.64-3.61 (q, 2H), 3.44-3.42 (d,  $J = 7.04$  Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.30-1.28 (d,  $J = 7.04$  Hz, 3H).

LC/MS(方法A): 291.3 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC(方法A) Rt 2.95分(純度: 76.8%)。

【0352】

ステップ3: tert-ブチルN-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-シアノフェニル)エチル]-D-アラニナート

DCM(30ml)中tert-ブチルN-[1-(4-シアノフェニル)-2-ヒド

50

ロキシエチル] - D - アラニナート (2 g、0.0068 mol) の溶液に、イミダゾール (0.92 g、0.0136 mol) および tert - ブチルジメチルシリルクロライド (1.25 g、0.0082 mol) を RT で加えた。反応混合物を RT で 6 h 攪拌し、DCM と水との間で分配し、層を分離し、減圧下で濃縮した。

【0353】

粗原料を、溶離液として石油エーテルと酢酸エチルと (80 : 20) を使用するカラムクロマトグラフィで精製し、茶色油として表題の化合物を得た (2 g、74%)。

【数87】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ ,

10

400MHz)  $\delta$  7.80-7.77 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 4.86-4.85 (t,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.09-1.07 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.80 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), -0.12 (s, 3H).

LC / MS (方法 A) : 405.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 5.13 分 (純度 : 73.7%)。

【0354】

ステップ 4 : tert - ブチル N - (1 - {4 - [(Z) - アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] フェニル} - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - D - アラニナート

20

エタノール (40 ml) 中 tert - ブチル N - [2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } - 1 - (4 - シアノフェニル) エチル] - D - アラニナート (2 g、0.0049 mol) の溶液に、50% 水性ヒドロキシルアミン (1.63 ml、0.0247 mol) を RT で加えた。反応混合物を 70 ° で 6 h 加熱し、RT まで冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、蒸発させ、茶色油として表題の化合物を得た (2 g、90%)。

【0355】

【数88】

$^1\text{H}$

30

NMR: (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$  9.57 (s, 1H), 7.61-7.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.30-7.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.76-5.74 (d,  $J = 5.00$  Hz, 2H), 4.77-4.74 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 1.95-1.72 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.12 (s, 3H). LC/MS (Method A): 438.3 (M+H)<sup>+</sup>.

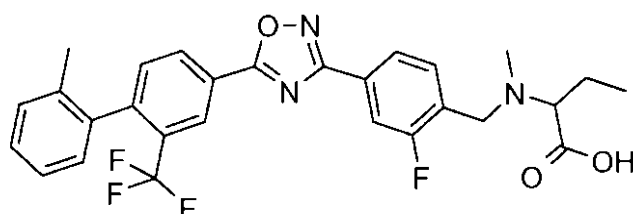
LC / MS (方法 A) : 438.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 3.82 分 (純度 : 71.1%)。

【0356】

例 1 : 2 - [(2 - フルオロ - 4 - {5 - [2' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} ベンジル) (メチル) アミノ] ブタン酸の塩酸塩

40

【化90】



50

中間体 1 および中間体 5 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) (メチル) アミノ ] ブタノアートを調製した。基本手順 8 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

【数 8 9】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.07 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J=10.4$  Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.68 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.71 (brs, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.00 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H).

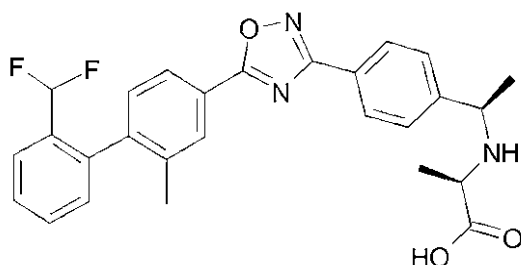
10

LC / MS (方法 B) : 528 . 3 (M + H) $^+$ 、526 . 3 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 48 分 (純度 : 99 . 7 %)。

【0357】

例 2 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

【化 9 1】



20

中間体 2 および中間体 6 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - (ジフルオロメチル) - 2 - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

30

【数 9 0】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.17 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.33 (m, 1H), 6.64 (t, 1H,  $J=54.6$  Hz), 4.50 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.40 (m, 3H).

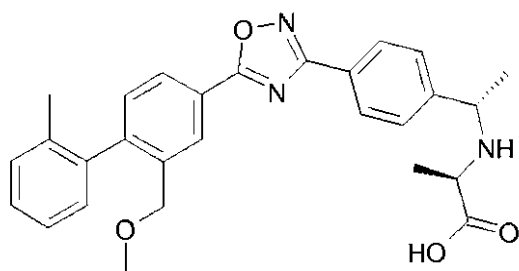
LC / MS (方法 B) : 479 . 4 (M + H) $^+$ 、477 . 5 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 15 分 (純度 : 98 . 3 %)。

【0358】

例 3 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

40

## 【化 9 2】



10

中間体 3 および中間体 10 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色の泡状物質として表題の化合物を得た。

## 【数 9 1】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.33 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.43 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.39-7.23 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.44 (m, 3H).

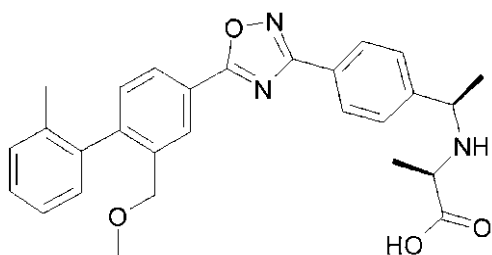
LC / MS (方法 B) : 471.9 (M + H) $^+$ 、469.9 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.08 分 (純度 : 99.2%)。

20

## 【0359】

例 4 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

## 【化 9 3】



30

中間体 3 および中間体 6 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従いそれを加水分解し、白色固体として表題の化合物を得た。

## 【数 9 2】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.77 (m, 2H), 7.43 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.62 (m, 3H), 1.43 (m, 3H).

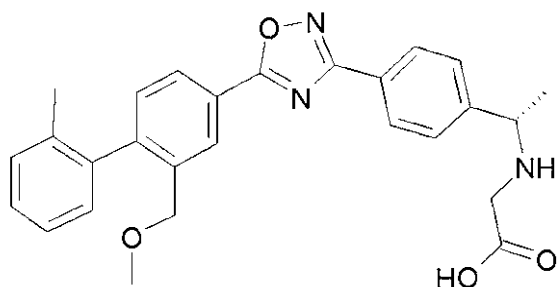
40

LC / MS (方法 B) : 472.2 (M + H) $^+$ 、470.2 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.07 分 (純度 : 99.3%)。

## 【0360】

例 5 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 9 4】



10

中間体 3 および中間体 8 から出発する基本手順 3 に従い、tert-ブチル N-[(1S)-1-(4-{5-[2-(メトキシメチル)-2'-メチルビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシナートを調製した。基本手順 8 に従いそれを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 9 3】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.32 (m, 1H), 8.18 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.64 (m, 3H).

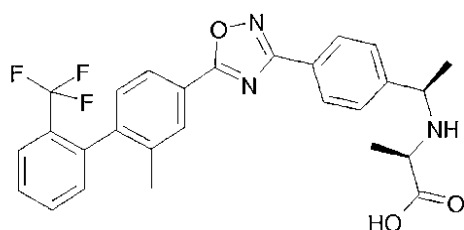
LC/MS (方法 B): 456.0 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.05 分 (純度: 97.1%)。

20

## 【0361】

例 6: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニンの塩酸塩

## 【化 9 5】



30

中間体 4 および中間体 6 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N-[(1R)-1-(4-{5-[2-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートを調製した。基本手順 9 に従いそれを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 9 4】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.18 (m, 3H), 8.06 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83-7.65 (m, 4H), 7.14 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.41 (m, 3H).

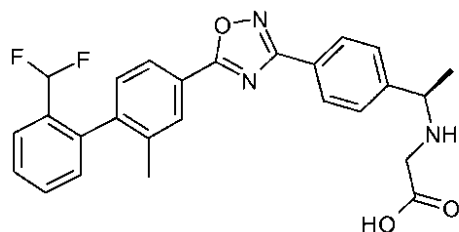
40

LC/MS (方法 B): 496.0 (M+H)<sup>+</sup>、494.0 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.76 分 (純度: 97.6%)。

## 【0362】

例 7: N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(ジフルオロメチル)-2-メチルビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシンの塩酸塩

## 【化 9 6】



中間体 2 および中間体 9 から出発する基本手順 3 に従い、tert-ブチル N-[(1R)-1-(4-{5-[2'-(ジフルオロメチル)-2-メチルビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシナートを調製した。基本手順 8 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 9 5】

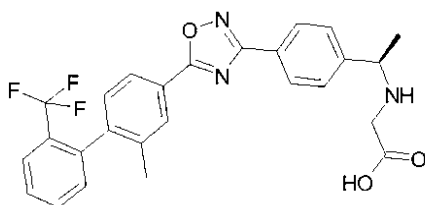
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.19 (m, 3H), 8.09 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 1H,  $J=7.9$  Hz), 7.33 (m, 1H), 6.64 (t, 1H,  $J=54.6$  Hz), 4.51 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.64 (m, 3H).

LC/MS (方法 B): 462.0 (M-H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.10 分 (純度: 99.3%)。

## 【0363】

例 8: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシンの塩酸塩

## 【化 9 7】



中間体 4 および中間体 9 から出発する基本手順 3 に従い、tert-ブチル N-[(1R)-1-(4-{5-[2-メチル-2'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシナートを調製した。基本手順 3 に従いそれを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 9 6】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.18 (m, 3H), 8.08 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.63 (m, 3H).

LC/MS (方法 B): 480.0 (M-H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.24 分 (純度: 99.6%)。

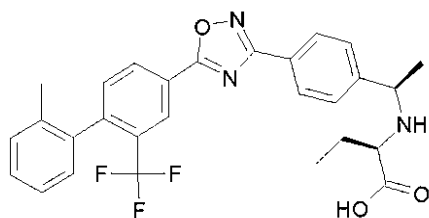
## 【0364】

例 9: N-[(1R)-1-(4-{5-[2-(メトキシメチル)-2'-メチルビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]グリシンの塩酸塩





## 【化 1 0 0】



中間体 1 および中間体 1 3 から出発する基本手順 3 に従い、エチル (2 R) - 2 - { [ (1 R) - 1 - (4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル) エチル ] アミノ } ブタノートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 9 9】

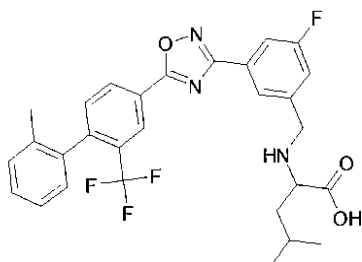
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (brs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.92-1.72 (m, 2H), 1.62 (m, 3H), 0.90 (t, 3H,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

LC / MS (方法 B) : 5 1 0 . 0 (M + H) $^+$ 、5 0 8 . 0 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 4 3 分 (純度 : 9 9 . 3 % )。

## 【0 3 6 7】

例 1 2 : N - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) ロイシンの塩酸塩

## 【化 1 0 1】



中間体 1 および中間体 1 4 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル N - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) ロイシナートを調製した。基本手順 8 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 1 0 0】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.45-7.22 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 3H), 0.93 (m, 6H).

LC / MS (方法 B) : 5 4 2 . 3 (M + H) $^+$ 、5 4 0 . 3 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 5 . 2 9 分 (純度 : 9 8 . 9 % )。

## 【0 3 6 8】

例 1 3 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - メチルバリンの塩酸塩

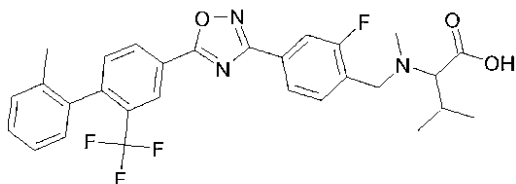
10

20

30

40

## 【化 1 0 2】



中間体 1 および中間体 1 5 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - メチルバリナートを調製した。基本手順 8 に従いそれを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

10

## 【数 1 0 1】

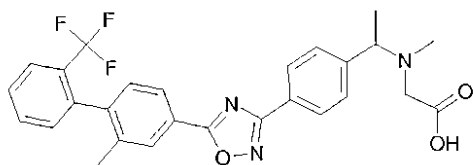
$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz)  $\delta$  8.63 (brs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.39-7.20 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.24 (m, 3H), 1.09 (m, 3H).  
LC / MS (方法 B) : 540 . 4 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 5 . 16 分 (純度 : 97 % )。

## 【0 3 6 9】

例 1 4 : N - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

20

## 【化 1 0 3】



中間体 4 および中間体 1 6 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル N - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを調製した。基本手順 8 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

30

## 【数 1 0 2】

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.19 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.87-7.75 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (m, 3H).

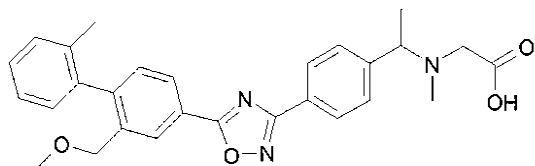
LC / MS (方法 B) : 496 . 2 (M + H)<sup>+</sup>、494 . 3 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4 . 78 分 (純度 : 99 % )。

40

## 【0 3 7 0】

例 1 5 : N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - N - メチルグリシンの塩酸塩

## 【化 1 0 4】



中間体 3 および中間体 1 6 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル) エチル ] - N - メチルグリシンを調製した。基本手順 8 に従いそれを加水分解して、無色油として表題の化合物を得た。

10

## 【数 1 0 3】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.33 (brs, 1H), 8.19 (m, 3H), 7.82 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.69 (m, 3H).

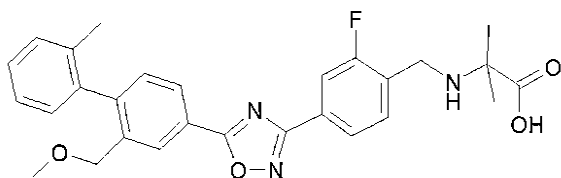
LC / MS (方法 B) : 472.2 (M + H) $^+$ 、470.3 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.05 分 (純度: 98.8%)。

## 【0 3 7 1】

例 1 6 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - 2 - メチルアラニンの塩酸塩

20

## 【化 1 0 5】



中間体 3 および中間体 1 7 から出発する基本手順 3 に従い、tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - 2 - メチルアラニナートを調製した。基本手順 8 に従い、それを加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

30

## 【数 1 0 4】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.33 (brs, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

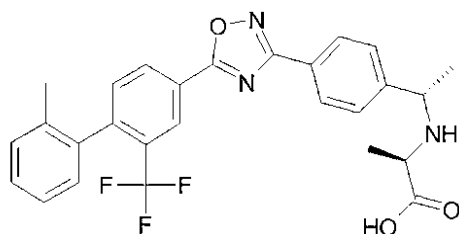
LC / MS (方法 B) : 490.2 (M + H) $^+$ 、488.3 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.08 分 (純度: 98.7%)。

40

## 【0 3 7 2】

例 1 7 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

## 【化 1 0 6】



中間体 1 および中間体 1 0 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色の泡状物質として表題の化合物を得た。

## 【数 1 0 5】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (brs, 1H),

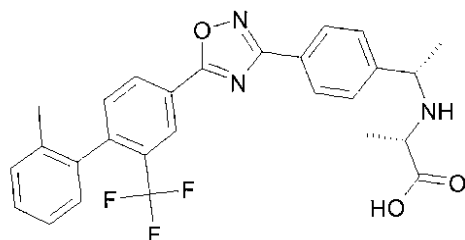
8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, J=7.1Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 496 . 4 ( M + H )  $^+$  . HPLC (方法 A) Rt 4 . 85 分 (純度 : 98 . 4 % ) 。

## 【0 3 7 3】

例 1 8 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニンの塩酸塩

## 【化 1 0 7】



中間体 1 および中間体 1 1 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色の泡状物質として表題の化合物を得た。

## 【数 1 0 6】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (brs, 1H), 8.50 (m,

1H), 8.21 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 496 . 4 ( M + H )  $^+$  . HPLC (方法 A) Rt 4 . 86 分 (純度 : 96 . 9 % ) 。

## 【0 3 7 4】

例 1 9 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニンの塩酸塩

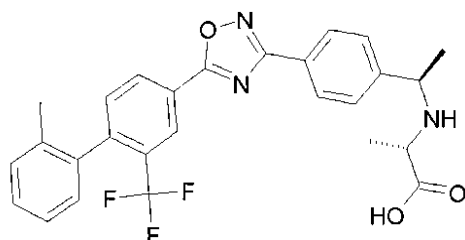
10

20

30

40

## 【化 108】



中間体 1 および中間体 7 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従い、それを加水分解し、白色の泡状物質として表題の化合物を得た。

10

## 【数 107】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (brs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.61 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

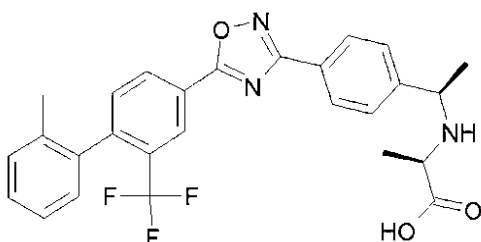
LC / MS (方法 B) : 496 . 5 (  $M + H$  )  $^+$ 、494 . 5 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 89 分 (純度 : 100 % )。

20

## 【0375】

例 20 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

## 【化 109】



30

中間体 1 および中間体 6 から出発する基本手順 3 に従い、メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを調製した。基本手順 9 に従いそれを加水分解し、白色固体として表題の化合物を得た。

## 【数 108】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.21 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.44-7.25 (m, 3H), 7.17 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 4.59 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.64 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H).

40

LC / MS (方法 B) : 496 . 5 (  $M + H$  )  $^+$ 、494 . 4 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 88 分 (純度 : 100 % )。

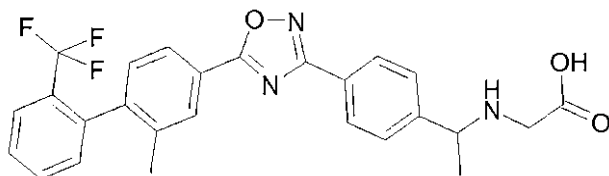
## 【0376】

例 21 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

50



## 【化 1 1 2】



ステップ 1: *tert*-ブチル [1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] カルバマート

10

表題の化合物を、中間体 4 および中間体 18 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、白色の泡状物質として単離した。LC / MS (方法 B): 524.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) Rt 6.31 分 (純度: 99.6%)。

## 【0379】

ステップ 2: 1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタンアミンの塩酸塩

表題の化合物を、*tert*-ブチル [1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] カルバマートから出発する基本手順 8 に従い調製し、白色の泡状物質として単離した (620 mg、定量的)。

20

## 【数 1 1 1】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.60

(brs, 3H), 8.18 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (d, J=8 Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B): n.d.p (M + H)<sup>+</sup>、n.d.p (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.22 分 (純度: 99.7%)。

## 【0380】

ステップ 3: N - [1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] グリシンの塩酸塩

30

*tert*-ブチル N - [1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] グリシナートを、1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタンアミンから出発する基本手順 11 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 1 1 2】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.18 (m, 3H),

40

8.08 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.90Hz, 1H), 7.77 (m, 3H), 7.69 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B): 482.2 (M + H)<sup>+</sup>、480.2 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.25 分 (純度: 99.9%)。

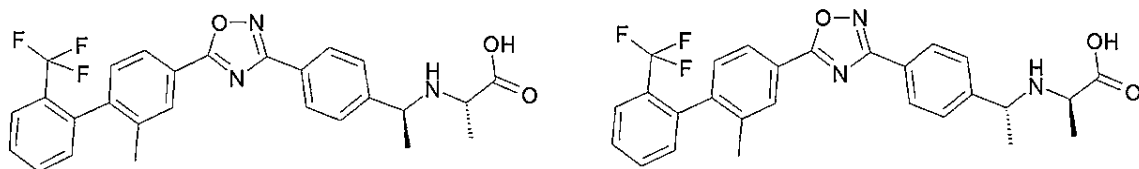
## 【0381】

例 24: N - [(1S) - 1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] - L - アラニンの塩酸塩および N - [(1R) - 1 - (4 - {5 - [2 - メチル - 2' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール

50



- 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩  
【化 1 1 3】



メチル N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - アラニナートを、1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニンの塩酸塩 ( 例 2 3、ステップ 2 ) およびメチル 2 - プロモプロピオナートから出発する基本手順 1 1 に従い調製した。得られた 2 つのジアステレオ異性体の対を、フラッシュクロマトグラフィ ( ヘプタン / E t O A c が 9 5 : 5 から最高 8 5 : 1 5 までの勾配 ) で分離し、1 つの画分として、N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよび N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナート ( 7 5 m g、2 7 % )、ならびに、2 つ目の画分として、N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートおよび N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナート ( 5 0 m g、1 8 % ) を得た。

【 0 3 8 2 】

メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートおよび  
メチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートを、基本手順 9 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

【 数 1 1 3 】

<sup>1</sup>H NMR:

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.15 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.83-7.64 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3H).

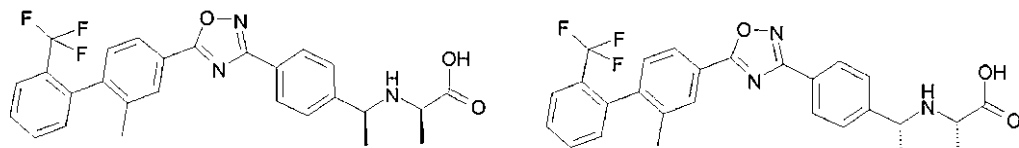
L C / M S ( 方法 B ) : 4 9 6 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>、4 9 4 . 3 ( M - H ) <sup>-</sup>。H P L C ( 方法 A ) R t 4 . 2 8 分 ( 純度 : 1 0 0 % )。メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートおよびメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートは、キラル H P L C 法によって分離することができる。

【 0 3 8 3 】

例 2 5 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンおよび N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (

トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] - L - アラニン

【化 1 1 4】



メチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンおよびメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニン ( 例 2 4 で調製した ) を、基本手順 9 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

【数 1 1 4】

<sup>1</sup>H NMR:

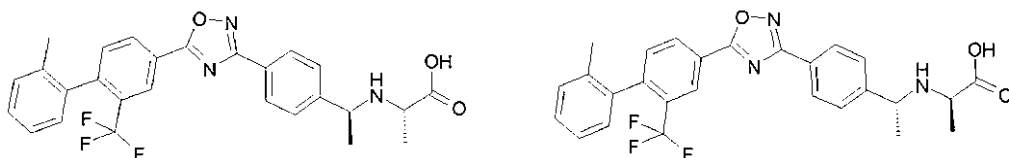
(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.15 (m, 3H), 8.07 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 4.34 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 496 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>、494 . 3 ( M - H ) <sup>-</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 4 . 29 分 (純度 : 86 . 5 % )。N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニナートおよびメチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニナートは、キラル HPLC 法によって分離することができる。

【0 3 8 4】

例 2 6 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - L - アラニンの塩酸塩および N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩

【化 1 1 5】



ステップ 1 : tert - ブチル [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] カルバマート

表題の化合物を、中間体 1 および中間体 1 8 から出発する基本手順 3 に従い調製し、白色の泡状物質として単離した。LC / MS (方法 B) : 524 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>、522 . 4 ( M - H ) <sup>-</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 6 . 43 分 (純度 : 99 . 6 % )。

【0 3 8 5】

ステップ 2 : 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタンアミンの塩酸塩。

表題の化合物を、tert - ブチル [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フ

10

20

30

40

50

エニル)エチル]カルバマートから出発する基本手順8に従い調製し、黄色の泡状物質を単離した。(880mg、91%)。

【数115】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.58-8.47

(m, 4H), 8.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.67 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J= 7.3 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.8 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 459.2 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.32分 (純度: 98.7%)。

【0386】

10

ステップ3: N-[ (1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニンの塩酸塩およびN-[ (1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニンの塩酸塩

メチルN-[1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-アラニナートを、1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エタンアミンの塩酸塩およびメチル2-ブロモプロピオナートから出発する基本手順11に従い調製した。

20

【0387】

得られた2つのジアステレオ異性体の対を、フラッシュクロマトグラフィ(95:5から最高85:15のヘプタン/EtOAcの勾配)で分離することができ、1番目の画分として、メチルN-[ (1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートおよびメチルN-[ (1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナート(90mg、33%)、ならびに2番目の画分として、メチルN-[ (1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナートおよびメチルN-[ (1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナート(85mg、31%)を得た。

30

【0388】

メチルN-[ (1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナートおよびメチルN-[ (1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートを、基本手順9に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

40

【数116】

<sup>1</sup>H NMR:

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.54 (brs, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.19 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.58 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 496.2 (M+H)<sup>+</sup>、494.3 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.36分 (純度: 97.8%)。N-[ (1S)-1-(4-{5-[

50

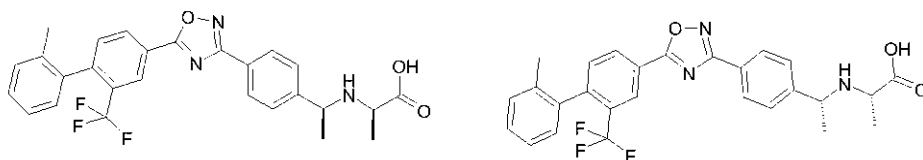
2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナートおよびメチルN-[(1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートは、例において前記した方法Jに従いキラルHPLCで分離することができる。

【0389】

例27：N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニンの塩酸塩およびN-[(1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニンの塩酸塩

10

【化116】



メチルN-[(1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートおよびメチルN-[(1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナート(例26で調製した)を、基本手順9に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

20

【数117】

<sup>1</sup>H NMR:

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.54 (brs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.20 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.75 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.41 (d, J=7.0 Hz, 3H).

30

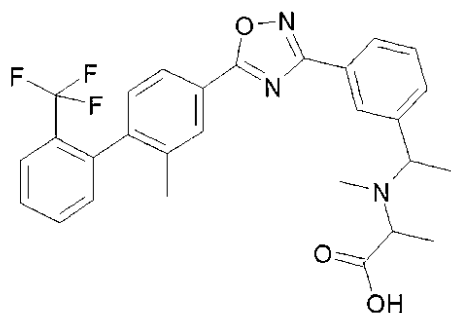
LC/MS(方法B): 496.2(M+H)<sup>+</sup>、494.3(M-H)<sup>-</sup>。HPLC(方法A)R<sub>t</sub> 4.34分(純度:91.1%)。N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートおよびメチルN-[(1R)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-L-アラニナートは、例において前記した方法Jに従いキラルHPLCで分離することができる。

【0390】

例28：N-メチル-N-[(1S)-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]アラニンの塩酸塩

40

## 【化 1 1 7】



N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] アラニナートを、中間体 4 および中間体 1 9 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 9 に従い加水分解し、無色油として表題の化合物を得た。

## 【数 1 1 8】

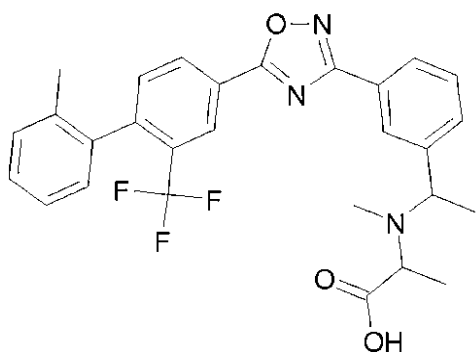
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.27 (m, 1H), 8.17 (brs, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.91 (d,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (m, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.54 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.37 (m, 3H).

LC / MS (方法 B) : 510.3 (M + H) $^+$ 、508.4 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.33 分 (純度 : 95.1%)。

## 【0391】

例 2 9 : N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] アラニンの塩酸塩

## 【化 1 1 8】



N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] アラニナートを、中間体 1 および中間体 1 9 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 9 に従い加水分解し、白色の泡状物質として表題の化合物を得た。

## 【数 1 1 9】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.54 (brs, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 2.57 (m, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.59 (m, 3H), 1.39 (m, 3H).

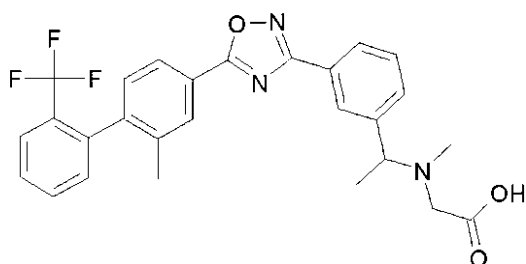
LC / MS (方法 B) : 510.3 (M + H) $^+$ 、508.4 (M - H) $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.41 分 (純度 : 96.1%)。

## 【0392】

例 3 0 : N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル )

エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 1 1 9】



tert - ブチル N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンを、中間体 4 および中間体 20 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 1 2 0】

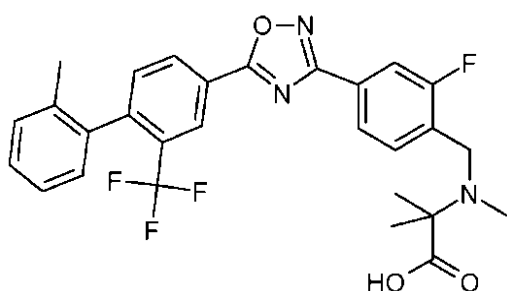
<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.33 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.08 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.81-7.65 (m, 3H), 7.42 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.71 (m, 3H).

LC/MS (方法B): 496.2 (M+H)<sup>+</sup>、494.3 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.28分 (純度: 98.6%)。

【 0 3 9 3 】

例 3 1 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N , 2 - ジメチルアラニンの塩酸塩

【化 1 2 0】



tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N , 2 - ジメチルアラニナートを、中間体 1 および中間体 2 1 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 1 2 1】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.56 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.69 (d, J=8Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.66 (brs, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.61 (brs, 6H).

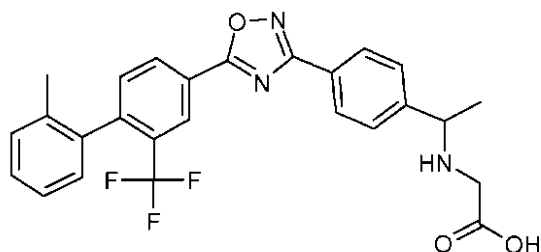
LC / MS (方法B) : 528.1 (M+H)<sup>+</sup>、526.3 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) R<sub>t</sub> 4.45分 (純度: 97.6%)。

【 0 3 9 4 】

例 3 2 : N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェ

ニル - 4 - イル } - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル } グリ  
シンの塩酸塩

## 【化 1 2 1】



tert - ブチル N - メチル - N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 1 および中間体 2 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

## 【数 1 2 2】

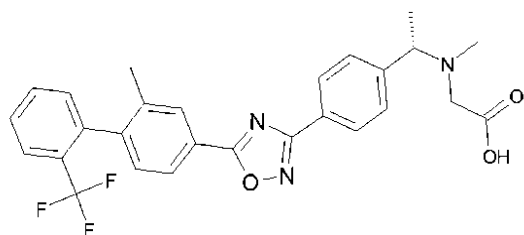
<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.55 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J=8Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.8 Hz, 3H).

LC/MS (方法B): 482.0 (M+H)<sup>+</sup>、480.1 (M-H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) R<sub>t</sub> 4.82分 (純度: 99.7%)。

【 0 3 9 5 】

例 33: N - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリ  
フルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル }  
フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 1 2 2】



tert - ブチル N - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 4 および中間体 2 3 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：217。

## 【数 1 2 3】

$$[\alpha]_D^{25} = -28.2 \text{ (c } 1.47,$$

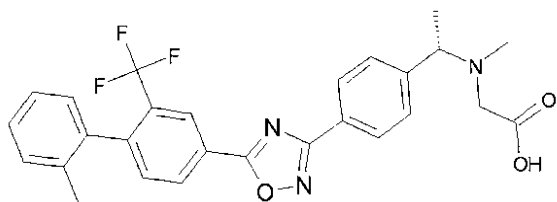
EtOH).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.25-8.14 (m, 3H), 8.07 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.68 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.76 (q,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

L C / M S (方法 B) : 4 9 4 . 3 ( M - H ) <sup>-</sup>、4 9 6 . 2 ( M + H ) <sup>+</sup>。H P L C (方法 A) R t 4 . 7 8 分 (純度 : 9 9 . 7 % )。元素分析 : [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub> - HCl · 0.2 H<sub>2</sub>O] 補正 : C 60.55% , H 4.78% , N 7.85% , Cl 6.62% ; 実測 : C 60.41% , H 4.83% , N 7.91% , Cl 6.71%。

## 【 0 3 9 6 】

例 3 4 : N - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【 化 1 2 3 】



10

tert - ブチル N - メチル - N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 1 および中間体 2 3 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：221。

## 【 数 1 2 4 】

$$[\alpha]_D^{25} = -27.4 \text{ (c 1.54, EtOH).}$$

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). LC/MS (Method A): 494.3 (M-H) $^-$ , 496.2 (M+H) $^+$ .

20

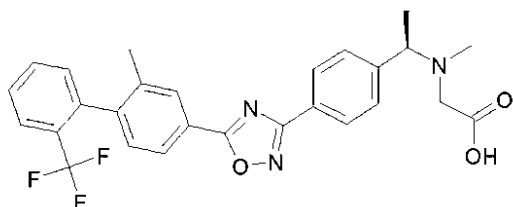
LC / MS (方法 A) : 494 . 3 ( M - H )  $^-$ 、496 . 2 ( M + H )  $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 85 分 (純度 : 99 . 8 % )。元素分析 : [C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub> - HCl - 0.2 H<sub>2</sub>O] 補正 : C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%; 実測 : C 60.52%, H 4.63%, N 7.90%, Cl 6.65%。

## 【 0 3 9 7 】

例 3 5 : N - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

30

## 【 化 1 2 4 】



tert - ブチル N - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 4 および中間体 2 4 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：217。

40



## 【数 1 2 5】

$[\alpha]_D^{25} = 28.1$  (c 1.41, EtOH).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.25-8.14 (m, 3H), 8.07 (dd,  $J = 8.0, 1.4$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.86-7.74 (m, 3H), 7.68 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 4.76 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.11-3.89 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.71 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H). LC/MS (Method B): 494.3 (M-H) $^-$ , 496.2 (M+H) $^+$ .

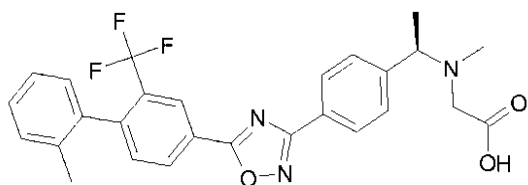
LC / MS (方法 B) : 494.3 (M - H) $^-$ 、496.2 (M + H) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.79 分 (純度 : 99.8%)。元素分析 :  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$  補正 : C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%; 実測 : C 60.44%, H 4.64%, N 7.89%, Cl 6.67%。

10

## 【0 3 9 8】

例 3 6 : N - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 1 2 5】



20

tert - ブチル N - メチル - N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 1 および中間体 2 4 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点 : 221。

## 【数 1 2 6】

$$[\alpha]_D^{25} = 26.1$$
 (c 1.44,

30

EtOH).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.50 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.16 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 4.75 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.10-3.88 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.70 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H). LC/MS (Method B): 494.3 (M-H) $^-$ , 496.2 (M+H) $^+$ .

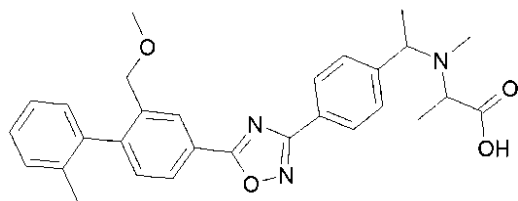
LC / MS (方法 B) : 494.3 (M - H) $^-$ 、496.2 (M + H) $^+$ 。HPLC (方法 A) Rt 4.87 分 (純度 : 99.8%)。元素分析 :  $[\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}]$  補正 : C 60.55%, H 4.78%, N 7.85%, Cl 6.62%; 実測 : C 60.37%, H 4.79%, N 7.84%, Cl 6.65%。

40

## 【0 3 9 9】

例 3 7 : N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - N - メチルアラニン

## 【化 1 2 6】



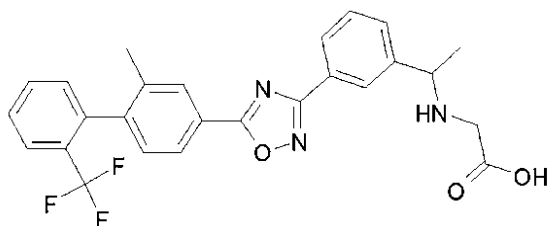
メチル N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - N - メチルアラニナートを、中間体 3 および中間体 2 5 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 9 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。LC / MS (方法 B) : 484 . 4 ( M - H ) <sup>-</sup>、486 . 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 4 . 62 分 (純度 : 98 . 3 % )。

10

## 【0400】

例 38 : N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 1 2 7】



20

tert - ブチル N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 4 および中間体 2 6 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い脱保護し、浅黄の粉末として表題の化合物を得た。融点 : 176 。

30

## 【数 1 2 7】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-

d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.33 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 8.08 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.70 (td, J = 7.7, 2.6 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

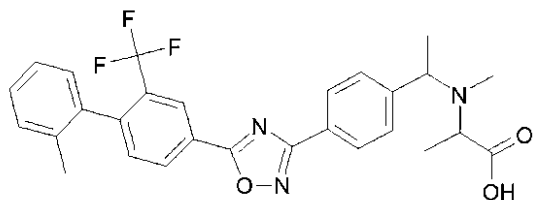
LC / MS (方法 A) : 484 . 5 ( M - H ) <sup>-</sup>、486 . 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。HPLC (方法 A) R<sub>t</sub> 4 . 76 分 (純度 : 96 . 3 % )。

40

## 【0401】

例 39 : N - メチル N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] アラニン

## 【化 1 2 8】



ステップ 1 : 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ベンゾニトリル

4 - アセチルベンゾニトリル ( 2 . 0 g ; 1 3 . 8 m m o l ) を、T H F ( 1 0 m L ) および M e O H ( 1 0 m L ) 中に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム ( 7 8 2 m g ; 2 0 . 7 m m o l ) を 0 で滴加し、反応物を R T で 4 0 分間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、E t O A c を加え、有機相を H<sub>2</sub>O で洗浄し、M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、無色油として表題の化合物を得た ( 2 . 3 g 、定量的 ) 。H P L C ( 方法 A ) R t 4 . 3 1 分 ( 純度 : 9 9 . 2 % ) 。

10

## 【 0 4 0 2】

ステップ 2 : N' - ヒドロキシ - 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシイミドアミド

表題の化合物を、ステップ 1 で得られた 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ベンゾニトリル ( 2 . 3 g ; 1 6 . 8 m m o l ) から出発する基本手順 1 に従い調製し、無色の泡状物質として 2 . 5 g ( 8 8 % ) を得た。L C / M S ( 方法 B ) : 1 8 1 . 0 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

## 【 0 4 0 3】

ステップ 3 : 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタノール

1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタノールを、中間体 1 およびステップ 2 で得られた N' - ヒドロキシ - 4 - ( 1 - ヒドロキシエチル ) ベンゼンカルボキシイミドアミドから出発する基本手順 3 に従い調製し、浅黄油として表題の化合物を得た ( 1 . 9 g 、8 0 % ) 。

## 【数 1 2 8】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.21 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.01 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

L C / M S ( 方法 B ) : 4 2 5 . 1 ( M + H )<sup>+</sup>。H P L C ( 方法 A ) R t 5 . 6 0 分 ( 純度 : 1 0 0 . 0 % ) 。

## 【 0 4 0 4】

ステップ 4 : 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタノール

40

- 6 8 で、無水 D C M ( 5 0 m L ) 中の塩化オキサリル ( 7 5 8 μ L ; 8 . 8 m m o l ) の攪拌溶液に、D C M ( 1 0 m L ) に溶解したジメチルスルホキシド ( 1 . 3 m L ; 1 7 . 7 m m o l ) の溶液を、5 分間にわたって加えた。反応混合物を 1 5 分間攪拌し、続いて、D C M ( 1 0 m L ) 中の、ステップ 3 で得られた 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エタノール ( 1 . 5 g ; 3 . 5 m m o l ) の溶液を、1 5 分以内に加えた。- 6 8 で 1 h 攪拌した後、反応物が - 3 0 に達し、1 5 分間攪拌した後、- 6 8 まで再冷却した。

## 【 0 4 0 5】

トリエチルアミン ( 1 . 8 m L ; 1 2 . 7 m m o l ) を加え、混合物を R T に到達させ

50

た。透明な黄色の溶液を、飽和水性重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配し、有機層をブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗混合物を、フラッシュクロマトグラフィで精製し、白色粉末として表題の化合物を得た。

【数 1 2 9】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.67-8.47 (m, 2H), 8.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.17 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

HPLC (方法 A)  $R_t$  6.00 分 (純度: 99.0%)。

【0 4 0 6】

ステップ 5: N - メチル - 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタンアミン

THF (5 mL) 中の、ステップ 4 で得られた 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタノン (515 mg; 1.2 mmol) の溶液に、メチルアミン (732  $\mu\text{L}$ ; 2.00 M; 1.5 mmol) およびチタンイソプロポキシド (199  $\mu\text{L}$ ; 0.67 mmol) を加えた。混合物を RT で終夜撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム (194 mg; 5.1 mmol) を加え、反応物を RT で 2 h 撹拌した。その後、20 mL の  $\text{NH}_4\text{OH}$  を加え、反応物を RT で 1 h 30 撹拌した。

【0 4 0 7】

その後、それをセライトのパッドに通してろ過し、EtOAc で洗浄した。有機相を、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液、ブラインで洗浄し、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、フラッシュクロマトグラフィで精製後、無色油として表題の化合物を得た。

【数 1 3 0】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.66 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 8.8$  Hz, 3H), 7.42-7.23 (m, 3H), 7.17 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 2.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.77 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

LC/MS (方法 B): 438.2 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A)  $R_t$  6.07 分 (純度: 78.6%)。

【0 4 0 8】

ステップ 6: メチル N - メチル - N - [1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] アラニナート

表題の化合物を、ステップ 5 で得られた N - メチル - 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エタンアミン (40 mg, 0.09 mmol) から出発する基本手順 10 に従い調製し、無色油として 46 mg (96%) を得た。LC/MS (方法 B): 524.3 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A)  $R_t$  4.61 分 (純度: 70.5%)。

【0 4 0 9】

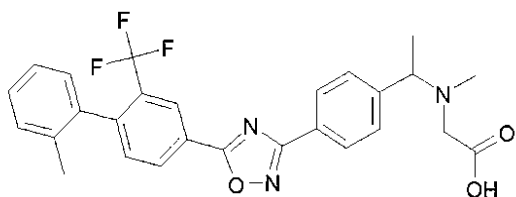
ステップ 7: N - メチル - N - [1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] アラニン

表題の化合物を、ステップ 6 で得られた メチル N - メチル - N - [1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] アラニナート (40 mg; 0.08 mmol) から出発する基本手順 9 に従い調製した。それを、質量基準自動分取で精製後、白色固体として単離した。LC/MS (方法 B): 508.3 (M - H)<sup>-</sup>、510.2 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A)  $R_t$  4.92 分 (純度: 99.8%)。

## 【 0 4 1 0 】

例 4 0 : N - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【 化 1 2 9 】



10

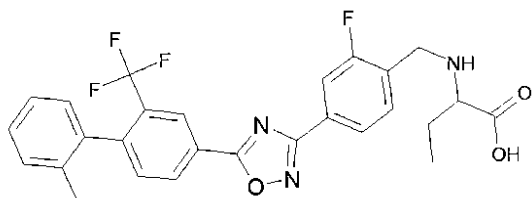
tert - ブチル N - メチル - N - [ 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナートを、中間体 1 および中間体 16 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：204。LC/MS (方法 B) : 494.0 (M - H)<sup>-</sup>、496.0 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.36 分 (純度：98.1%)。

## 【 0 4 1 1 】

例 4 1 : 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) アミノ ] ブタン酸の塩酸塩

20

## 【 化 1 3 0 】



tert - ブチル 2 - [ ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) アミノ ] ブタノアートを、中間体 1 および中間体 27 から出発する基本手順 4 に従い調製した。それを基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：214。

30

## 【 数 1 3 1 】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300

MHz) δ 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 10.2, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 5H), 0.97 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

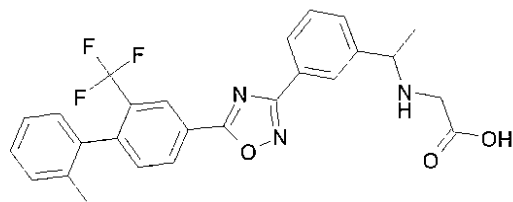
40

LC/MS (方法 B) : 512.2 (M - H)<sup>-</sup>、514.2 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.88 分 (純度：99.7%)。

## 【 0 4 1 2 】

例 4 2 : N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシンの塩酸塩

## 【化 1 3 1】



tert - ブチル N - [ 1 - ( 3 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
 ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチ  
 ル ] グリシナートを、中間体 1 および中間体 2 6 から出発する基本手順 4 に従い調製した。  
 それを、基本手順 8 に従い脱保護し、白色粉末として表題の化合物を得た。融点：177。

10

## 【数 1 3 2】

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300

MHz) δ 9.76 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19  
 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.42-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, J =  
 7.3 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.03  
 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

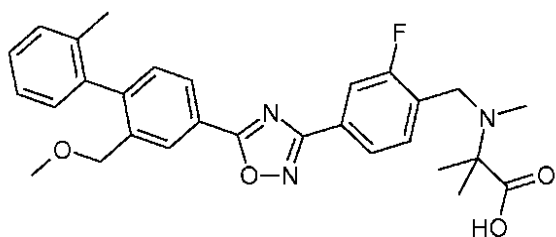
20

LC / MS (方法 B) : 480.2 (M - H)<sup>-</sup>、482.1 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.83 分 (純度：99.4%)。

## 【0 4 1 3】

例 4 3 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピ  
 フェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N , 2  
 - ジメチルアラニンの塩酸塩

## 【化 1 3 2】



30

tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' -  
 メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル )  
 - N , 2 - ジメチルアラニナートを、中間体 3 および中間体 2 9 から出発する基本手順 3  
 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を  
 得た。

40

## 【数 1 3 3】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 8.34 (m, 1H), 8.18 (dd,

J=8.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.0 Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.45 (d, J=8Hz, 1H), 7.40-7.26 (m,  
 3H), 7.15 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.38 (brs, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (s,  
 3H), 1.65 (s, 6H).

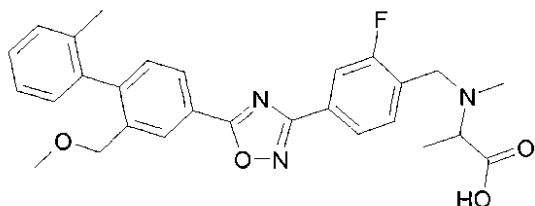
LC / MS (方法 B) : 504.3 (M + H)<sup>+</sup>、502.4 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.16 分 (純度：99.8%)。

## 【0 4 1 4】

50

例 4 4 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - ジメチルアラニンの塩酸塩

【化 1 3 3】



10

tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチルピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - ジメチルアラニナートを、中間体 3 & 中間体 3 0 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

【数 1 3 4】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.33 (m, 1H), 8.17 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.06 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 2H), 7.43 (d,  $J=8$ Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 3H), 7.14 (d,  $J=7.3$  Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.33-4.12 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H).

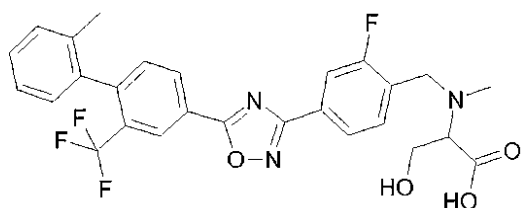
20

LC / MS (方法 B) : 504 . 3 (  $M + H$  )  $^+$ 、502 . 4 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 10 分 (純度 : 99 . 5 % )。

【0 4 1 5】

例 4 5 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - メチルセリンの塩酸塩

【化 1 3 4】



30

tert - ブチル O - ( tert - ブチル ) - N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - N - メチルセリナートを、中間体 1 および中間体 3 1 から出発する基本手順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

40

【数 1 3 5】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.97 (d,  $J=10.2$  Hz, 1H), 7.91 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.40 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

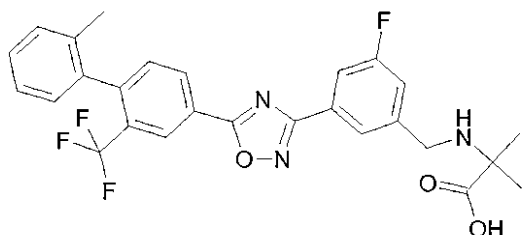
LC / MS (方法 B) : 530 . 2 (  $M + H$  )  $^+$ 、528 . 3 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC (方法 A) Rt 4 . 27 分 (純度 : 100 % )。

50

## 【 0 4 1 6 】

例 4 6 : N - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - 2  
- ジメチルアラニンの塩酸塩

## 【 化 1 3 5 】



10

tert - ブチル N - ( 3 - フルオロ - 5 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 オメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジ  
 ル ) - 2 - メチルアラニナートを、中間体 1 および中間体 3 2 から出発する基本手順 3 に  
 従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得  
 た。

## 【 数 1 3 6 】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.51 (brs, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.20 (brs, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

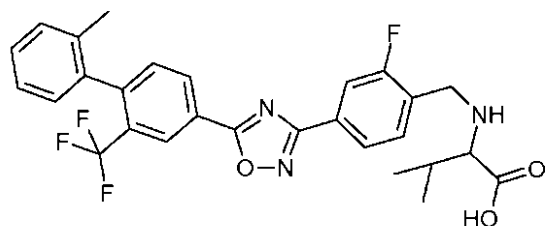
20

LC / MS (方法 B) : 5 1 4 . 3 ( M + H )<sup>+</sup>、5 1 2 . 3 ( M - H )<sup>-</sup>。HPLC (方法  
 A) Rt 4 . 4 4 分 (純度 : 9 9 . 2 % )。

## 【 0 4 1 7 】

例 4 7 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル )  
パリンの塩酸塩

## 【 化 1 3 6 】



30

tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオ  
 ロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジ  
 ル ) パリナートを、中間体 1 および中間体 3 3 から出発する基本手順 3 に従い調製した。  
 それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得た。

40

## 【 数 1 3 7 】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.08 (d, J=7 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 5 2 8 . 3 ( M + H )<sup>+</sup>、5 2 6 . 4 ( M - H )<sup>-</sup>。HPLC (方法  
 A) Rt 4 . 4 8 分 (純度 : 1 0 0 % )。

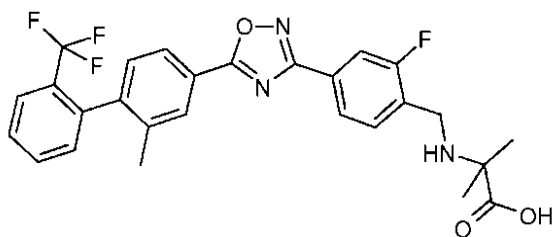
50



## 【 0 4 1 8 】

例 4 8 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロメチル )  
ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - 2  
- メチルアラニンの塩酸塩

## 【 化 1 3 7 】



10

tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 - メチル - 2 ' - ( トリフルオロ  
 オメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジ  
 ル ) - 2 - メチルアラニナートを、中間体 4 および中間体 3 4 から出発する基本手順 3 に  
 従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得  
 た。

## 【 数 1 3 8 】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.17 (brs, 1H), 8.06 (m,  
 2H), 8.01-7.89 (m, 3H), 7.79 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 4.27 (brs, 2H), 2.11 (s, 3H),  
 1.63 (s, 6H).

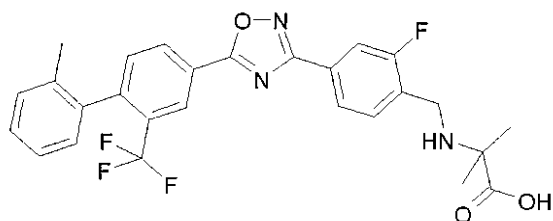
20

LC / MS ( 方法 B ) : 5 1 4 . 3 (  $M + H$  )  $^+$ 、5 1 2 . 4 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC ( 方法 A ) Rt 4 . 3 1 分 ( 純度 : 9 9 . 7 % )。

## 【 0 4 1 9 】

例 4 9 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル )  
ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジル ) - 2  
- メチルアラニンの塩酸塩

## 【 化 1 3 8 】



30

tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロ  
 オメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジ  
 ル ) - 2 - メチルアラニナートを、中間体 1 および中間体 3 4 から出発する基本手順 3 に  
 従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得  
 た。

40

## 【 数 1 3 9 】

$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  9.87 (m, 1H), 8.55 (brs,  
 1H), 8.50 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7.37 (m, 2H),  
 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.27 (brs, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

LC / MS ( 方法 B ) : 5 1 4 . 4 (  $M + H$  )  $^+$ 、5 1 2 . 4 (  $M - H$  )  $^-$ 。HPLC ( 方法 A ) Rt 4 . 3 7 分 ( 純度 : 1 0 0 % )。

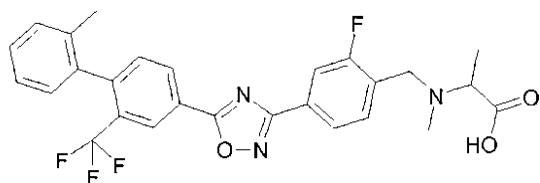
## 【 0 4 2 0 】

例 5 0 : N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル

50

）ピフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} ベンジル) - 2  
- メチルアラニンの塩酸塩

【化 1 3 9】



tert - ブチル N - ( 2 - フルオロ - 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオ  
ロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } ベンジ  
ル ) - N - メチルアラニナートを、中間体 1 および中間体 3 0 から出発する基本手順 3 に  
従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合物を得  
た。

【数 1 4 0】

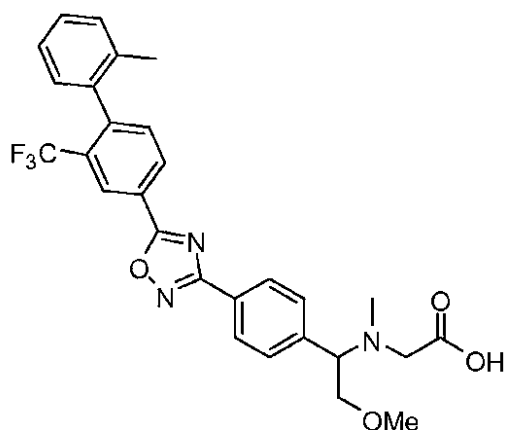
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  8.55 (brs, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.68 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.26 (brs, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.59 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 5 1 4 . 4 (  $M + H$  )  $^+$  , 5 1 2 . 4 (  $M - H$  )  $^-$  。 HPLC (方法 A) Rt 4 . 4 0 分 (純度 : 1 0 0 % ) 。

【0 4 2 1】

例 5 1 : 2 - ( ( 2 - メトキシ - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオ  
ロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) フェニ  
ル ) エチル ) ( メチル ) アミノ ) 酢酸

【化 1 4 0】



ステップ 1 : tert - ブチル N - [ 2 - メトキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル  
- 2 - ( トリフルオロメチル ) ピフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール  
- 3 - イル } フェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート

MeOH ( 2 mL ) 中の中間体 3 5 ( 0 . 1 4 1 g ; 0 . 4 2 mmol ) および中間体  
1 ( 0 . 1 2 9 mg ; 0 . 4 6 mmol ) の溶液に、EDC ( 0 . 1 2 1 g ; 0 . 6 3 mmol ) を加えた。反応混合物を、外気温で 1 8 h 撹拌した。反応混合物をピリジン ( 2 mL ) で希釈し、マイクロ波で 3 0 分間 1 5 0 ° で加熱した。

【0 4 2 2】

溶媒を真空で除去し、残渣をDCM中に溶解した。混合物を水で洗浄し、有機相を疎水性フリットに通した。溶媒を真空で蒸発させた。残渣を、イソ - ヘキサン / EtOAc ( 1 0 0 % / 0 ~ 4 : 1 ) で溶出するシリカ上のフラッシュクロマトグラフィで精製し、表

題の化合物を得た。

【数 1 4 1】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.63 (1 H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.40 (1 H, dd,  $J = 8, 1.7$  Hz), 8.17-8.15 (2 H, m), 7.55-7.53 (2 H, m), 7.48-7.46 (1 H, m), 7.34-7.16 (4 H, m), 4.11 (1 H, m), 3.74-3.68 (2 H, m), 3.44 (1 H,  $J = 17.2$  Hz), 3.33 (3 H, s), 3.25 (1 H, d,  $J = 17.2$  Hz), 2.45 (3 H, s), 2.07 (3 H, s), 1.47 (9 H, s).

【 0 4 2 3】

ステップ 2 : 2 - ( ( 2 - メトキシ - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) フェニル ) エチル ) ( メチル ) アミノ ) 酢酸

tert - ブチル N - [ 2 - メトキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - N - メチルグリシナート ( 0 . 0 7 8 g ; 0 . 1 3 mmol ) に、ジオキサン ( 4 M ; 4 mL ) 中 HCl 溶液を加え、反応混合物を外気温で 18 h、および 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空蒸発させた。残渣をエーテルで粉末にし、真空下で乾燥させた。その固体を DMSO -  $d_6$  中に溶解し、蒸発させ、無色の粘性物質として表題の化合物を得た ( 0 . 0 5 5 g , 7 5 % ) 。

【数 1 4 2】

$^1\text{H}$  NMR:

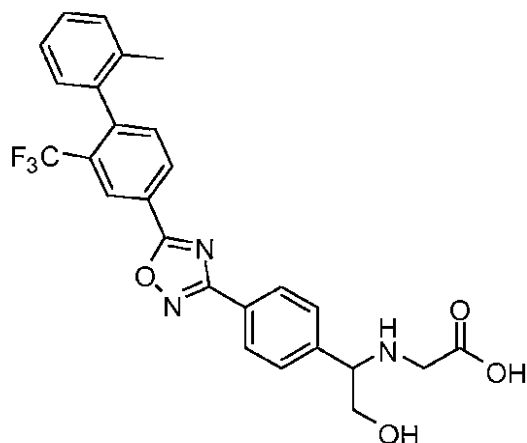
(DMSO- $d_6$ /D $_2$ O, 400MHz)  $\delta$  8.57 (1 H, s), 8.54-8.52 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 8.24 (2 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.79 (2 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.69 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.40-7.37 (2 H, m), 7.33-7.31 (1 H, m), 7.19 (1 H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.78 (1 H, m), 4.13-4.10 (1 H, m), 3.97 (1 H, m), 3.87-3.83 (2 H, m), 3.36 (3 H, s), 2.75 (3 H, s), 2.03 (3 H, s).

LC / MS ( 方法 B ) : 5 2 6 ( M + H )  $^+$  。 HPLC ( 方法 C ) Rt 9 . 1 3 分 ( 純度 : 9 8 . 2 % ) 。

【 0 4 2 4】

例 5 2 : 2 - ( ( 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) フェニル ) エチルアミノ ) 酢酸

【化 1 4 1】



ステップ 1 : tert - ブチル N - [ 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] グリシナート

MeOH (3 mL) 中の中間体 36 (0.563 g; 1.27 mmol) および中間体 1 (0.391 mg; 1.40 mmol) の溶液に、EDC (0.321 g; 1.67 mmol) を加えた。反応混合物を、外気温で 18 h 撹拌した。反応混合物をピリジン (2 mL) で希釈し、マイクロ波で 30 分間 150 ° に加熱した。

【0425】

溶媒を真空で除去し、残渣を DCM に溶解した。混合物を水で洗浄し、有機相を疎水性フリットに通した。溶媒を真空蒸発させた。残渣を、イソヘキサン/EtOAc (10:1) で溶出するシリカのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、表題の化合物を得た。

【数143】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.63 (1 H, s), 8.41-8.39 (1 H, dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz), 8.17 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.54-7.46 (3 H, m), 7.34-7.15 (4 H, m), 3.90-3.88 (1 H, m), 3.74-3.65 (2 H, m), 3.30 (1 H, d, *J* = 17.2 Hz), 3.13 (1 H, d, *J* = 17.2 Hz), 2.61 (1 H, br s), 2.07 (3 H, s), 1.46 (9 H, s), 0.91 (9 H, s), 0.06 (3 H, s), 0.05 (3 H, s).

10

【0426】

ステップ 2: 2 - (2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) エチルアミノ) 酢酸

tert - ブチル N - [2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル} フェニル) エチル] グリシナート (0.200 g; 0.13 mmol) に、ジオキサン (4 M; 4 mL) 中 HCl 溶液を加え、反応混合物を 80 ° で 1 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を真空蒸発させた。残渣を分取 HPLC で精製し、表題の化合物を得た。

20

【数144】

<sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.57 (1 H, d, *J* = 1.2 Hz), 8.54-8.52 (1 H, m), 8.14 (2 H, d, *J* = 8 Hz), 7.70 (1 H, d, *J* = 8 Hz), 7.63 (2 H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.44-7.38 (2 H, m), 7.34-7.30 (1 H, m), 7.21-7.20 (1 H, m), 3.94-3.91 (1 H, m), 3.65-3.56 (1 H, m), 3.52-3.47 (1 H, m), 3.20 (1 H, d, *J* = 16.8 Hz), 3.06 (1 H, d, *J* = 16.8 Hz), 2.06 (3 H, s).

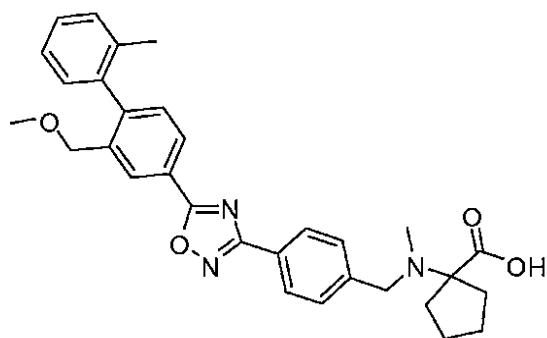
30

LC/MS (方法 B): 496 (M + H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 D) Rt 3.04 分 (純度: 94.9%)。

【0427】

例 53: 1 - ((4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) シクロペンタンカルボン酸

【化142】



40

ステップ 1: (4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール

50

表題の化合物を、中間体 3 および中間体 37 から出発する基本手順 5 に従い調製した。それを白色固体として単離した。

【数 145】

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.43 (1 H, s), 8.22-8.15 (3 H, m), 7.53 (2 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.36-7.24 (4 H, m), 7.13 (1 H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.81 (2 H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.23 (2 H, d,  $J = 1.8$  Hz), 3.33 (3 H, s), 2.08 (3 H, s), 1.80-1.75 (1 H, m).

LC / MS (方法 B) 387 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC (方法 E)  $R_t = 10.9$  分 (純度: 96.7%)。 10

【0428】

ステップ 2: 4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒド

表題の化合物を、ステップ 1 で得られた (4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール (750 mg; 1.94 mmol) から出発する基本手順 6 に従い調製した。それを、白色固体として単離した (732 mg; 98%)。

【数 146】

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.12 (1 H, s), 8.45 (1 H, s), 8.40 (2 H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.19 (1 H, dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz), 8.05 (2 H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.37-7.23 (4 H, m), 7.13 (1 H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.27-4.18 (2 H, m), 3.34 (3 H, s), 2.09 (3 H, s). 20

LC / MS (方法 B) 385 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC (方法 D)  $R_t = 4.71$  分 (純度: 95.9%)。

【0429】

ステップ 3: 1 - ((4 - (5 - 2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジル) (メチル) アミノ) シクロペンタンカルボン酸 30

表題の化合物を、1 - アミノシクロペンタン酸 (65 mg; 0.50 mmol) を使用して、ステップ 2 で得られた 4 - (5 - (2 - (メトキシメチル) - 2' - メチルビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒド (104 mg; 0.27 mmol) から出発する基本手順 7 に従い調製した。それを白色固体として単離した。

【数 147】

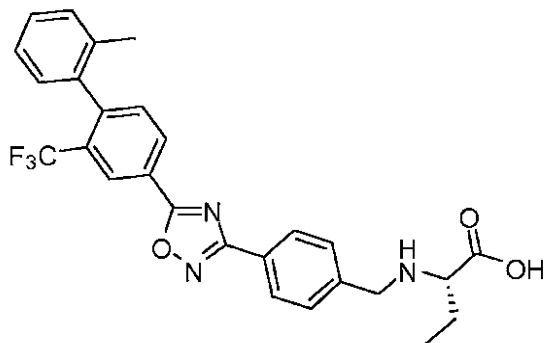
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12.2 (1 H, br s), 8.35 (1 H, d,  $J = 1.8$  Hz), 8.20 (1 H, dd,  $J = 7.9, 1.9$  Hz), 8.16-8.07 (2 H, m), 7.59 (2 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.45 (1 H, d,  $J = 8$  Hz), 7.40-7.29 (3 H, m), 7.18 (1 H, d,  $J = 7.4$  Hz), 4.27 (1 H, d,  $J = 12$  Hz), 4.22 (1 H, d,  $J = 12$  Hz), 3.76 (2 H, s), 3.28 (3 H, s), 2.26-2.21 (5 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.79-1.76 (4 H, m), 1.69-1.65 (2 H, m). 40

LC / MS (方法 B): 512 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>。HPLC (方法 D)  $R_t = 2.81$  分 (純度: 94.0%)。

【0430】

例 54: (2S) - 2 - (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンジルアミノ) ブタン酸

## 【化 1 4 3】



10

ステップ 1 : ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) フェニル ) メタノール

表題の化合物を、中間体 1 および中間体 37 から出発する基本手順 5 に従い調製した。粗生成物を EtOAc およびガソリンから再結晶化し、白色固体として表題の化合物を得た。

## 【数 1 4 8】

$^1\text{H NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  8.63 (1 H, s), 8.40 (1 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.20 (2 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.54 (2 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.47 (1 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.38-7.21 (3 H, m), 7.16 (1 H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.81 (2 H, d,  $J = 5.7$  Hz), 2.14-1.94 (3 H, m).

20

LC / MS (方法 B) : 411 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。HPLC (方法 G)  $R_t = 4.50$  分 (純度 : 97.9%)。

## 【0 4 3 1】

ステップ 2 : 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンズアルデヒド

表題の化合物を、ステップ 1 で得られた ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) フェニル ) メタノールから出発する基本手順 6 に従い調製した。粗生成物を、ガソリン / ジエチルエーテルの混合物で粉末にし、白色固体として表題の化合物を得た ( 5.72 g ; 97% )。

30

## 【数 1 4 9】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  10.13 (1 H, s), 8.64 (1 H, s), 8.43-8.36 (3 H, m), 8.06 (2 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (1 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.38-7.21 (3 H, m), 7.15 (1 H, d,  $J = 7.6$  Hz), 2.07 (3 H, s).

LC / MS (方法 B) : 409 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ 。HPLC (方法 G)  $R_t = 4.89$  分 (純度 : 95.7%)。

## 【0 4 3 2】

ステップ 3 : ( 2S ) - 2 - ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジルアミノ ) ブタン酸

40

シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 34.7 mg ; 0.55 mmol ) を、メタノール ( 3 mL )、DCM ( 3 mL ) および酢酸 ( 75  $\mu$ l ) の混合物中のステップ 2 で得られた 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンズアルデヒド ( 205 mg ; 0.50 mmol ) および ( S ) - 2 - アミノブタン酸 ( 103 mg ; 1.00 mmol ) の溶液を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した後、溶媒を真空で除去した。残渣を分取 HPLC で精製し、白色固体として表題の化合物を得た。

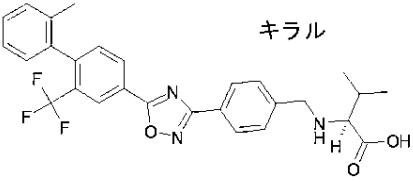
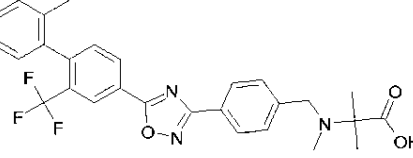
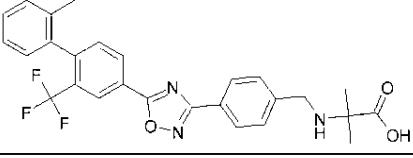
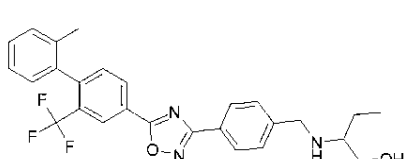
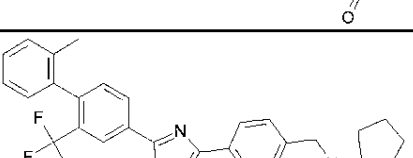
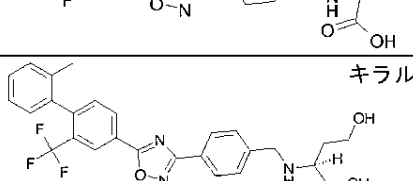
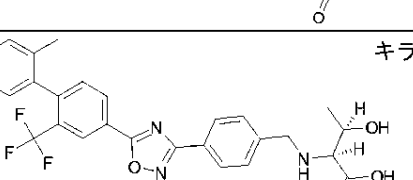
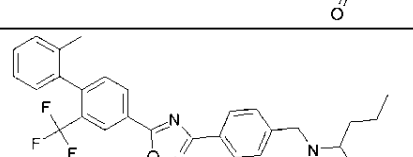
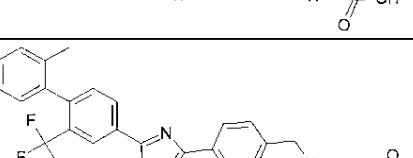
## 【数 1 5 0】

$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz)  $\delta$  8.58-8.52 (1 H, m), 8.53-8.48 (1 H, m), 8.12 (2 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.67 (1 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.62 (2 H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.41-7.35 (2 H, m), 7.33-7.27 (1 H, m), 7.18 (1 H, d,  $J = 7.5$  Hz), 3.96 (1 H, d,  $J = 14.1$  Hz), 3.78 (1 H, d,  $J = 14.0$  Hz), 3.07-3.00 (1 H, m), 2.03 (3 H, s), 1.69-1.58 (2 H, m), 0.94-0.88 (3 H, m).  
LC / MS (方法 B) : 496 (M + H) $^+$ 。HPLC (方法 D) R<sub>t</sub> = 3.16 分 (純度 : 99.6%)。

## 【0 4 3 3】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例 5 4 と同じプロトコルによって調製した：

【表 1】

例 番号	構造	H P L C 法	純度 (%)	RT [ 分 ]	質量 ピーク [M] <sup>+</sup>	質量 ピーク [M] <sup>-</sup>
55	 キラル	方法 D	99.8	3.23	510	508
56		方法 D	99.8	3.34	510	508
57		方法 H	99.4	8.94	496	494
58		方法 H	96.3	9.03	496	494
59		方法 D	99.1	3.13	522	520
60	 キラル	方法 D	98.1	3.11	512	510
61	 キラル	方法 D	96.6	3.14	512	510
62		方法 D	98.1	3.24	510	508
63		方法 H	99.0	8.66	496	494

【 0 4 3 4 】



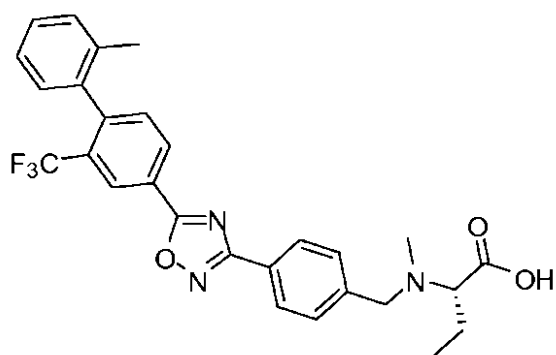
【表 2】

64		方法 D	98.6	3.14	512	510
65		方法 H	99.8	3.12	512	510
66		方法 D	98.1	3.1	508	506
67	 キラル	方法 H	95.1	3.12	482	480
68	 キラル	方法 D	99.3	3.11	482	-

## 【 0 4 3 5 】

例 6 9 : ( 2 S ) - 2 - ( メチル ( 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンジル ) アミノ ) ブタン酸

## 【 化 1 4 4 】



シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 1 8 m g ; 0 . 2 8 m m o l ) を、メタノール ( 3 m L )、DCM ( 3 m L ) および酢酸 ( 3 8 μ l ) の混合物中 4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル ) ベンズアルデヒド ( 例 5 4、ステップ 2、1 0 3 m g ; 0 . 2 5 m m o l ) および ( S ) - 2 - アミノブタン酸 ( 5 2 m g ; 0 . 5 0 m m o l ) の溶液を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、陽圧下でフリットに通してろ過した。ろ過物に、ホルムアルデヒド ( 3 7 % 水溶液 ; 2 0 4 m g、2 . 5 1 m m o l ) を加え、続いて、pH が 3 ~ 4 の範囲になるまで AcOH を加えた ( 2 4 0 m L )。

## 【 0 4 3 6 】

得られた混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ( 7 9 m g 、 1 . 2 6 m m o l ) を加え、混合物を 1 6 時間攪拌し、溶媒を真空で除去し、残渣を逆相 H P L C で精製し、表題の化合物として白色固体を得た。

【数 1 5 1】

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.57-8.53 (1 H, m), 8.52-8.48 (1 H, m), 8.10 (2 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.67 (1 H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.57 (2 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.40-7.35 (2 H, m), 7.32-7.27 (1 H, m), 7.18 (1 H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 3.86 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.72 (1 H, d,  $J$  = 14.3 Hz), 3.15 (1 H, t,  $J$  = 7.4 Hz), 2.24 (3 H, s), 2.03 (3 H, s), 1.76-1.60 (2 H, m), 0.95 (3 H, t,  $J$  = 7.3 Hz).

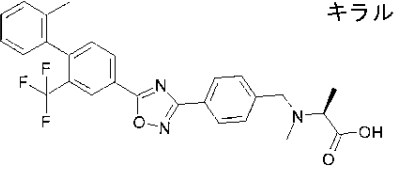
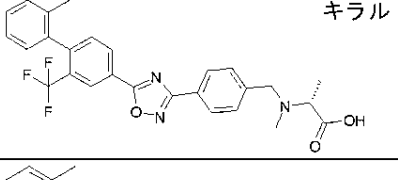
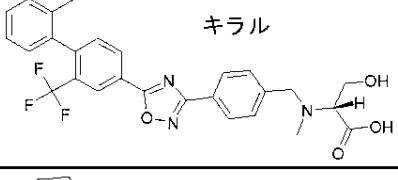
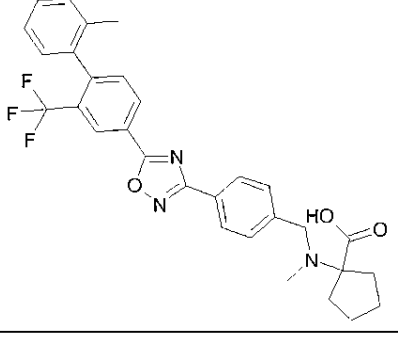
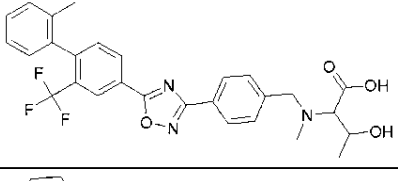
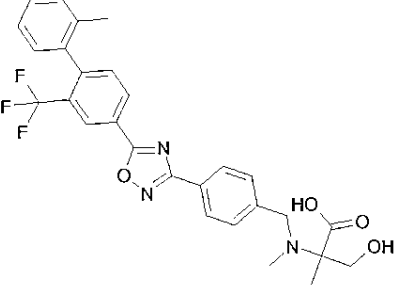
10

L C / M S ( 方法 B ) : 5 1 0 ( M + H ) + 。 H P L C ( 方法 D ) R t 3 . 3 9 分 ( 純度 : 9 9 . 8 % ) 。

【 0 4 3 7 】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例 6 9 と同じプロトコルによって調製した：

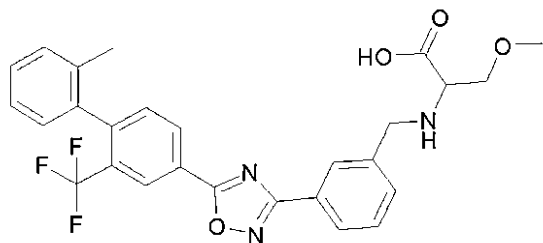
【表 3】

例 番号	構造	精製法	純度	RT	質量 ピーク [M] <sup>+</sup>	質量 ピーク [M] <sup>-</sup>
70	キラル 	方法 G	98.7	3.23	496	494
71	キラル 	方法 D	99.8	3.29	496	494
72	キラル 	方法 D	99.9	3.24	512	510
73		方法 D	99.8	3.46	536	534
74		方法 G	90.7	2.8	526	524
75		方法 D	99.5	3.29	526	524

【 0 4 3 8 】

例 76 : 3 - メトキシ - 2 - { 3 - [ 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - トリフルオロメチル -  
 ビフェニル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベンジルアミ  
 ノ } - プロピオン酸

## 【化 1 4 5】



ステップ 1 : ( 3 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール

10

表題の化合物を、中間体 1 および中間体 3 8 から出発する基本手順 5 に従い調製し、白色固体として単離した。

## 【数 1 5 2】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.65-8.58

(2 H, m), 8.40 (1 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.22 (1 H, s), 8.13 (1 H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.60-7.50 (2 H, m), 7.47 (1 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.37-7.20 (2 H, m), 7.15 (1 H, d,  $J = 7.5$  Hz), 4.83 (2 H, d,  $J = 4.2$  Hz), 2.07 (3 H, s), 1.93-1.81 (1 H, m).

LC / MS (方法 B) : 411 ( $M + H$ ) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 4.54 分 (純度 : 96.8%)。

20

## 【0 4 3 9】

ステップ 2 : 3 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒド

表題の化合物を、( 3 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) メタノール ( 452 mg ; 1.10 mmol ) から出発する基本手順 6 に従い調製し、白色固体として単離した ( 392 mg ; 87% )。

## 【数 1 5 3】

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  10.16 (1

30

H, s), 8.72-8.71 (1 H, m), 8.68-8.62 (1 H, m), 8.48 (1 H, dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz), 8.43-8.40 (1 H, m), 8.09 (1 H, dt,  $J = 7.7, 1.4$  Hz), 7.73 (1 H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.49 (1 H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.35-7.24 (3 H, m), 7.16 (1 H, d,  $J = 7.5$  Hz), 2.07 (3 H, s).

LC / MS (方法 B) : 409 ( $M + H$ ) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 4.68 分 (純度 : 97.4%)。

## 【0 4 4 0】

ステップ 3 : 3 - メトキシ - 2 - { 3 - [ 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベンジルアミノ } - プロピオン酸

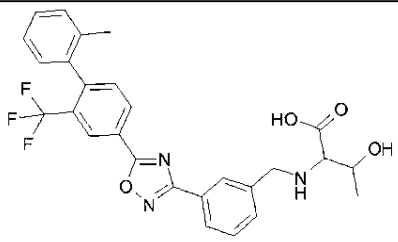
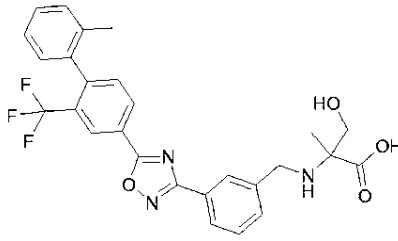
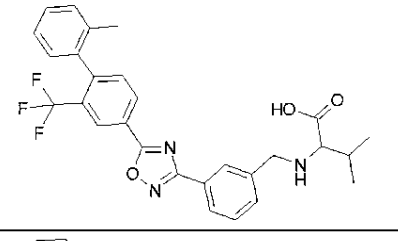
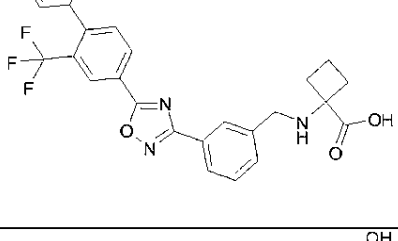
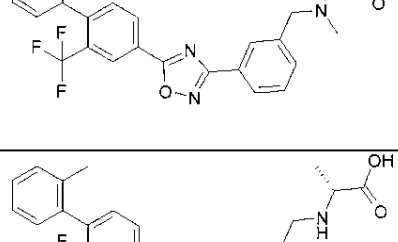
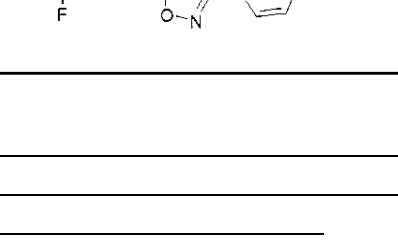
40

表題の化合物を、4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒドおよび O - メチルセリンから出発する、例 5 4 のステップ 3 で記載したのと同じプロトコルに従い調製した。それを、灰白色の固体として単離した。LC / MS (方法 B) : 512 ( $M + H$ ) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 6.75 分 (純度 : 97.3%)。

## 【0 4 4 1】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例 7 6 と同じプロトコルによって調製した：

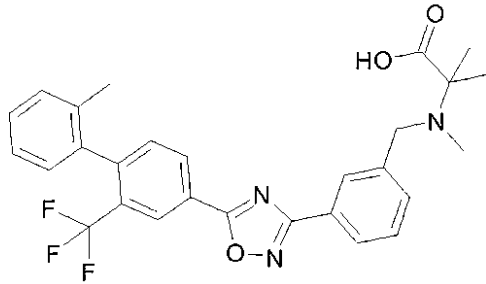
【表 4】

例 番号	構造	精製法	純度 (%)	RT	質量 ピーク [M] <sup>+</sup>	質量 ピーク [M] <sup>-</sup>
77		方法 I	98.2	17.2 <sub>1</sub>	512	510
78		方法 E	97.2	15.9 <sub>7</sub>	512	510
79		方法 D	99.7	3.24	510	508
80		方法 D	98.9	3.07	508	506
81		方法 D	96.5	3.28	496	-
82		方法 E	97.5	15.8 <sub>9</sub>	482	480

【 0 4 4 2 】

例 8 3 : 2 - メチル - 2 - ( メチル - { 3 - [ 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - トリフルオロ  
メチル - ビフェニル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベン  
ジル } - アミノ ) - プロピオン酸

## 【化 1 4 6】



表題の例を、4 - ( 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) ベンズアルデヒドおよび 2 - メチルアラニンから出発する、例 6 9 で記載したのと同じプロトコルに従い調製した。それを、灰白色の固体として単離した。LC / MS (方法 B) : 5 0 8 ( M - H ) - 。 5 1 0 ( M + H ) + 。 HPLC (方法 D) R t 3 . 3 5 分 (純度 : 9 9 . 8 % ) 。

## 【 0 4 4 3】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例 8 3 と同じプロトコルによって調製した :

【表 5】

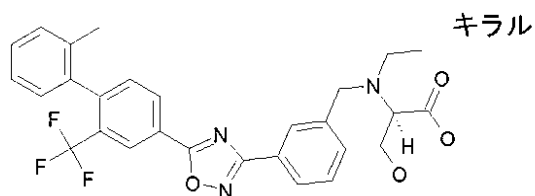
例 番号	構造	精製法	純度 (%)	RT	質量 ピーク [M] <sup>+</sup>	質量 ピーク [M] <sup>-</sup>
84		方法 D	99.9	3.3	526	524
85		方法 D	97.2	4.01	524	522
86		方法 D	99.2	3.4	510	508

## 【 0 4 4 4】

例 8 7 : ( R ) - 2 - ( エチル - { 3 - [ 5 - ( 2 ' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベンジル

}-アミノ)-3-ヒドロキシ-プロピオン酸

【化147】

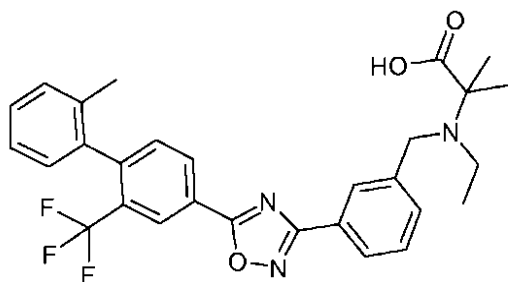


表題の化合物を、4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアルデヒド、アセトアルデヒドおよびD-セリンから出発する、例69に記載したのと同じプロトコルで調製した。それを、灰白色の固体として単離した。LC/MS(方法B): 524(M-H)-。526(M+H)+。HPLC(方法D) Rt 3.35分(純度: 99.0%)。

【0445】

例88: 2-(エチル-{3-[5-(2'-メチル-2-トリフルオロメチル-ビフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル]-ベンジル}-アミノ)-2-メチル-プロピオン酸

【化148】

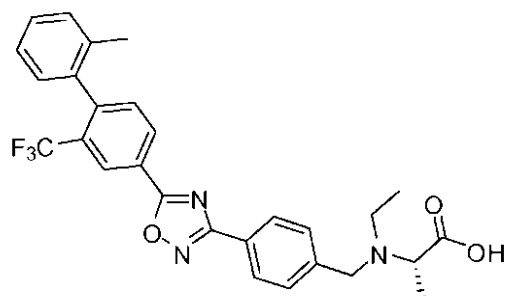


表題の化合物を、D-セリンを2-メチルアラニンに置き換えて、例87に記載したのと同じプロトコルに従い調製した。それを、淡黄色油として単離した。LC/MS(方法B): 522(M-H)-。524(M+H)+。HPLC(方法D) Rt 3.49分(純度: 99.1%)。

【0446】

例89: (2S)-2-(エチル(4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンジル)アミノ)プロピオン酸

【化149】



表題の化合物を、例69に記載したのと同じであるが、アセトアルデヒド(134mg; 3.06mmol)および(S)-2-アミノプロパン酸(55mg; 0.62mmol)を使用するプロトコルに従い調製した。それを白色固体として単離した。

## 【数 1 5 4】

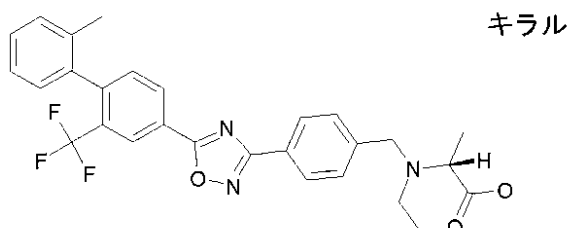
was isolated as a white solid.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.56 (1 H, s), 8.52 (1 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 8.11 (2 H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.68 (1 H, d,  $J$  = 7.9 Hz), 7.63 (2 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.44-7.37 (2 H, m), 7.34-7.29 (1 H, m), 7.20 (1 H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 3.92 (1 H, d,  $J$  = 15.0 Hz), 3.79 (1 H, d,  $J$  = 15.1 Hz), 3.55-3.44 (1 H, m), 2.72-2.57 (2 H, m), 2.05 (3 H, s), 1.26 (3 H, d,  $J$  = 7.0 Hz), 1.06-0.97 (3 H, t,  $J$  = 7.0 Hz).

LC / MS (方法 B) : 510 (M + H) +。HPLC (方法 D) R<sub>t</sub> 3.38 分 (純度 : 98.6%)。

## 【0 4 4 7】

例 90 : (R) - 2 - (エチル - { 4 - [ 5 - (2' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル) - [ 1, 2, 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベンジル } - アミノ) - 2 - メチル - プロピオン酸

## 【化 1 5 0】

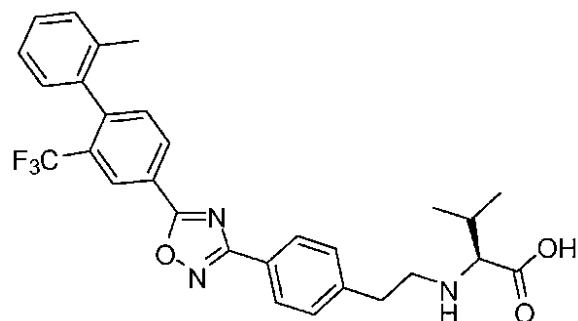


表題の化合物を、(S) - 2 - アミノプロパン酸を D - アラニンに置き換えて、例 89 で記載したのと同じプロトコルに従い調製した。それを、無色油として単離した。LC / MS (方法 B) : 508 (M - H) -。510 (M + H) +。HPLC (方法 D) R<sub>t</sub> = 3.39 分 (純度 : 99.08%)。

## 【0 4 4 8】

例 91 : (2S) - 3 - メチル - 2 - (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェネチルアミノ) ブタン酸

## 【化 1 5 1】



ステップ 1 : (4 - (5 - (2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) フェニル) エタノール

表題の化合物を、中間体 1 および中間体 39 から出発する基本手順 5 に従い調製した。それを、白色固体として単離した。

## 【数 1 5 5】

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.63 (1 H, s), 8.40 (1 H, dd,  $J$  = 8.0, 1.7 Hz), 8.15 (2 H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.47 (1 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.41 (2 H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.39-7.22 (3 H, m), 7.15 (1 H, d,  $J$  = 7.6 Hz), 3.94 (2 H, s), 2.97 (2 H, t,  $J$  = 6.5 Hz), 2.06 (3 H, s), 1.44 (1 H, s).



LC/MS (方法B) : 425 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (方法G) Rt 4.31分 (純度: 99.3%).

【0449】

ステップ2: (2S)-tert-ブチル3-メチル-2-(4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)ブタノアート

DCM (2 mL) 中 (4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール (84 mg; 0.2 mmol) に、0 で、DIEA (71  $\mu$ L; 0.4 mmol) および塩化メシル (17  $\mu$ L; 0.22 mmol) を加えた。得られた混合物を0 で10分間攪拌し、RTまで温め、2時間攪拌した。混合物をDCM (20 mL) で希釈し、NaHCO<sub>3</sub> 飽和水溶液を加えた。水層をDCM (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空で除去した。粗残渣を、さらに精製せずに、次のステップですべて使用した。それをジオキサン (2 mL) に溶解した。

【0450】

炭酸カリウム (165 mg, 1.2 mmol) および (S)-tert-ブチル2-アミノ-3-メチルブタノアート (104 mg; 0.60 mmol) を加えた。混合物を130 で72時間加熱し、DCM (5 mL) および水 (5 mL) で希釈した。水層をDCM (3 x 20 mL) で抽出し、合わせた有機画分を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を真空で除去した。残渣を、量が増加していくEtOAcを含むガソリンで溶出するフラッシュクロマトグラフィで精製し、無色の粘性物質として表題の化合物を得た (86 mg; 72%).

【数156】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.63 (1 H, s), 8.39 (1 H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 8.12 (2 H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.43-7.21 (5 H, m), 7.16 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 2.99-2.68 (5 H, m), 2.07 (3 H, s), 1.94-1.79 (1 H, m), 1.46 (9 H, s), 0.94 (6 H, dd, J = 6.8, 3.7 Hz).

LC/MS (方法B) : 580 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (方法D) Rt 3.7分 (純度: 94.9%).

【0451】

ステップ3: (2S)-3-メチル-2-(4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)ブタン酸

(2S)-tert-ブチル3-メチル-2-(4-(5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)ブタノアート (86 mg; 0.15 mmol) に、ジオキサン中4 MのHClを加え、混合物を管中で、70 で3時間加熱した。その後、溶媒を真空で除去し、残渣を分取HPLCで精製し、白色固体として表題の化合物を得た。

【数157】

<sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.56 (1 H, s), 8.50 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 8.08 (2 H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1 H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.40-7.38 (2 H, m), 7.31 (1 H, td, J = 7.0, 2.3 Hz), 7.18 (1 H, d, J = 7.6 Hz), 3.09-2.80 (5 H, m), 2.16 (3 H, s), 1.99-1.90 (1 H, m), 0.96 (6 H, dd, J = 6.8, 2.1 Hz).

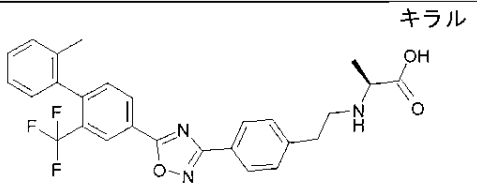
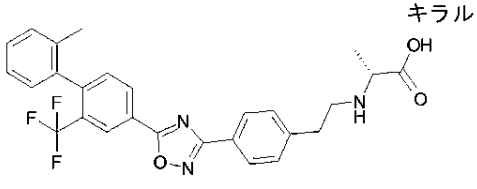
LC/MS (方法B) : 524 (M+H)<sup>+</sup>. HPLC (方法H) Rt 9.20分 (純度: 97.7%).

【0452】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例91と同じプロトコ

ルによって調製した：

【表 6】

例 番号	構造	精製法	純度 (%)	RT	質量 ピーク [M] <sup>+</sup>	質量 ピーク [M] <sup>-</sup>
92		方法 D	99.7	2.54	496	494
93		方法 G	99.4	2.93	496	494

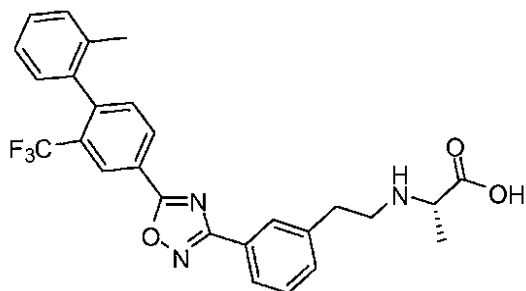
10

【 0 4 5 3 】

例 9 4：(2S)-2-((3-((5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)プロパン酸

20

【化 1 5 2】



30

ステップ 1：(3-((5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール

表題の化合物を、中間体 1 および中間体 40 から出発する基本手順 5 に従い調製し、白色固体として単離した(1.03 g、80%)。

【数 1 5 8】

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400

MHz) δ 8.66 (s, 1H), 8.42 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.54-7.21 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 12.1, 6.0 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.50-1.43 (m, 1H).

40

LC/MS (方法 B)：425 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC (方法 G) Rt 4.30 分(純度：95.8%)。

【 0 4 5 4 】

ステップ 2：(2S)-2-((3-((5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェネチルアミノ)プロパン酸

表題の化合物を、例 9 1 で使用したプロトコルであるが、(3-((5-(2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)エタノール(84 mg、0.2 mmol)および(S)-ter

50

t - ブチル 2 - アミノプロパノエート ( 87 mg、0.6 mmol ) から出発する該プロトコルに従い調製した。それを、白色固体として単離した ( 133 mg、96% )。

【数 159】

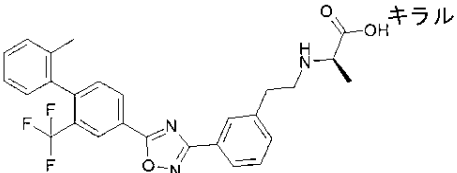
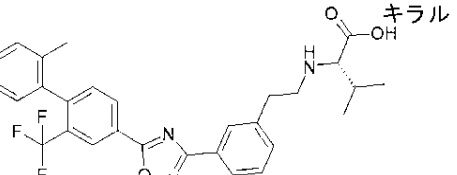
$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.53 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.33 (td,  $J$  = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 3.18-3.02 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.33 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

LC / MS (方法 B) : 496 (M + H) $^+$ 。HPLC (方法 G) Rt 3.24 分 (純度 : 99.1%)。

【0455】

以下の表に示した例は、各例において適切なアミノ酸を使用し、例 94 と同じプロトコルによって調製した：

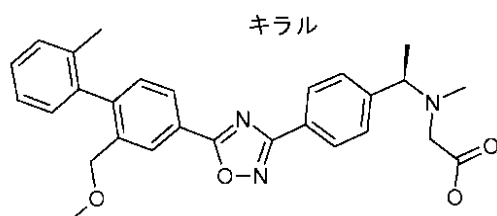
【表 7】

例 番号	構造	精製法	純度 (%)	RT	質量 ピーク [M] $^+$	質量 ピーク [M] $^-$
95		方法 D	99.9	2.79	496	494
96		方法 F	93.5	9.07	524	522

【0456】

例 97 : N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' - メチル  
ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
] - N - メチルグリシンの塩酸塩

【化 153】



tert - ブチル N - [ ( 1 R ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2 ' -  
- メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル )  
エチル ] - N - メチルグリシナートを、中間体 24 および中間体 3 から出発する基本手  
順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化  
合物を得た。

【数 1 6 0】

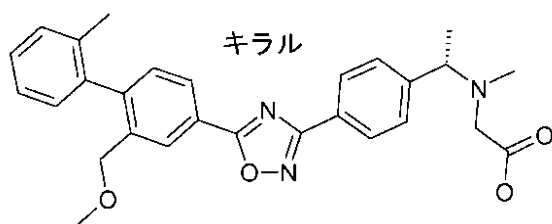
$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.31(s, 1H), 8.20–8.14 (m, 3H) 7.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 2H), 7.29 (q,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 7.13 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 4.00–3.92 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.68 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

LC / MS (方法 A) : 472.3 (M + H)<sup>+</sup>、526.3 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.62 分 (純度 : 97.8%)。

【0457】

例 98 : N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2' - メチル  
 ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル  
 ] - N - メチルグリシンの塩酸塩

【化 1 5 4】



tert - ブチル N - [ ( 1 S ) - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2 - ( メトキシメチル ) - 2' -  
 - メチルビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル  
 ) エチル ] - N - メチルグリシナートを、中間体 23 および中間体 3 から出発する基本手  
 順 3 に従い調製した。それを、基本手順 8 に従い加水分解し、白色粉末として表題の化合  
 物を得た。

【数 1 6 1】

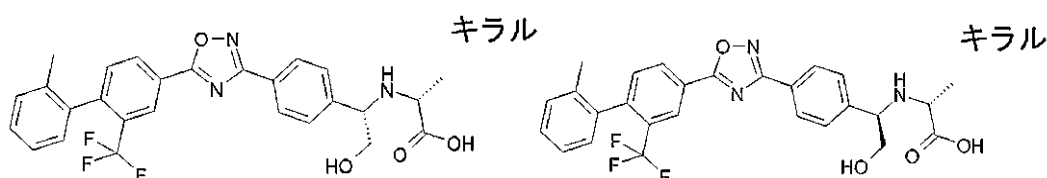
$^1\text{H}$  NMR: (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.31(s, 1H), 8.21–8.15 (m, 3H), 7.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 7.30–26 (m, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 4.72 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 1H), 4.23–4.14 (dd,  $J$  = 12.7 Hz, 2H), 3.97–3.96 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.02(s, 3H), 1.68 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H).

LC / MS (方法 A) : 472.3 (M + H)<sup>+</sup>、526.3 (M - H)<sup>-</sup>。HPLC (方法 A) Rt 4.64 分 (純度 : 98.8%)。

【0458】

例 99 および例 100 : N - [ ( 1 S ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' -  
 メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジア  
 ザール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D - アラニンの塩酸塩および N - [ ( 1 R ) -  
 2 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - { 5 - [ 2' - メチル - 2 - ( トリフルオロメチル ) ビフェ  
 ニル - 4 - イル ] - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 3 - イル } フェニル ) エチル ] - D  
 - アラニンの塩酸塩

【化 1 5 5】



ステップ 1 : tert - ブチル N - [ 2 - { [ tert - ブチル ( ジメチル ) シリル ]

10

20

30

40

50

オキシ}-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナート

DMF(30 ml)中の中間体(2 g、0.0045 mmol)の溶液に、RTで、中間体1(1.54 g、0.0054 mol)、トリエチルアミン(2.5 ml、0.018 mol)およびT<sub>3</sub>P(3.57 g、0.0112 mol)を加えた。反応混合物を70℃で15 h加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルにより溶解し、水および10% NaHCO<sub>3</sub>溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥、蒸発させて、茶色油として表題の化合物を得た(1.2 g、38%)。その後、この粗材料を精製せずに次のステップに用いた。LC/MS(方法A): 682.3 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC(方法A) Rt 7.1分(純度: 70.3%)。

10

#### 【0459】

ステップ2: N-[ (1S)-2-ヒドロキシ-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニンの塩酸塩およびN-[ (1R)-2-ヒドロキシ-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニンの塩酸塩

THF(25 ml)中tert-ブチルN-[2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナート(1.2 g、0.0017 mol)の溶液を、RTで、TBAF(50 mg、0.1 eq)に加えた。反応混合物をRTで30分間攪拌し、水で急冷し、酢酸エチルで抽出し、減圧下で濃縮した。

20

#### 【0460】

粗原料を、溶離液としてクロロホルムとメタノール(90:10)とを使用するカラムクロマトグラフィーで精製し、茶色油としてtert-ブチルN-[2-ヒドロキシ-1-(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ピフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)エチル]-D-アラニナートを、2つのジアステレオ異性体の混合物として得た(0.7 g、77%)。2つのジアステレオ異性体を、クロマトグラフィー(Chiralpak ADHのSFC、20%の共溶媒: エタノール中0.5% DEA、全体のフロー: 3 ml/分)で、Rt 4.06分で最初に溶出した異性体とRt 5.25分で次に溶出した異性体とに分離した。

30

#### 【0461】

各ジアステレオ異性体をジオキサン(4 ml)中4 MのHClに溶解した。得られた混合物をRTで10 h攪拌した後、80℃で2 h加熱した。その後、それを減圧下で濃縮した。粗原料を、溶離液としての水/アセトニトリルにより分取HPLCで精製し、灰白色固体として表題の化合物を得た。

#### 【0462】

最初に溶出したジアステレオ異性体、加水分解後: 50 mg、43%

40

#### 【数162】

<sup>1</sup>H NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 8.50-8.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.12-8.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.17-7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 1H), 3.03-2.97 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.30-1.26 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

LC/MS(方法A): 512.3 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC(方法A) Rt 4.83分(純度: 99.2%)。

#### 【0463】

50

次に溶出したジアステレオ異性体、加水分解後：50 mg、43%

【数163】

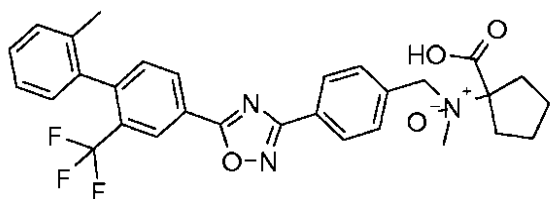
$^1\text{H NMR}$ : (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.51 (s, 1H), 8.50-8.45 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 8.12-8.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.66-7.58 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.17-7.13 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 4.97-4.94 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.31-1.27 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

LC/MS (方法A) : 512.3 (M+H)<sup>+</sup>。HPLC (方法A) Rt 4.90分 (純度：99.4%)。

【0464】

例101：1-[メチル(4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ベンジル)ニトリル]シクロペンタンカルボン酸

【化156】



表題の化合物を、例53(95.7 mg; 0.18 mmol)から出発する基本手順12に従い調製した。溶媒蒸発後、粗混合物を、DMSO/MeOH 1:1混合物(2 mL)で粉末にし、ろ過し、MeCNで洗浄し、白色固体として表題の化合物を得た(69.50 mg; 70.5%)。

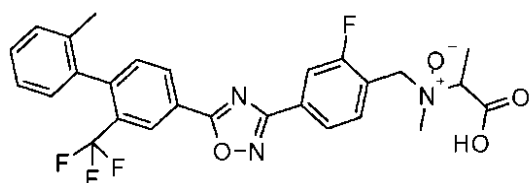
【数164】

$^1\text{H NMR}$ : (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  8.65 (br d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.43 (br dd,  $J = 1.4, 8.0$  Hz, 1H), 8.35-8.28 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.17 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.97 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.48 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.96-2.70 (m, 1H), 2.70-2.32 (m, 2H), 2.20-1.66 (m, 5H), 2.08 (s, 3H).  
LC/MS (方法A) : 552.5 (M+H)<sup>+</sup>。550.5 (M+H)<sup>-</sup>。HPLC (方法A) Rt 5.15分 (純度：98.4%)。

【0465】

例102：2-[(2-フルオロ-4-{5-[2'-メチル-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル}ベンジル)(メチル)ニトロリル]プロパン酸

【化157】



例50(100 mg; 0.18 mmol)をEtOAcに溶解し、NaHCO<sub>3</sub>のsat溶液で洗浄した。氷酢酸(1 mL)を加え、得られた溶液を水およびブラインで洗浄した。それをMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、蒸発させた。その後、例50(92.4 mg; 0.18 mmol)を元にして(as parent)始める基本手順12に従った。溶媒の蒸発後、粗混合物を、DMSO/MeCNの1:1混合物(1 mL)に溶解し、MD-自動分取で精製した。

## 【 0 4 6 6 】

白色固体としての表題の化合物を、47 : 53 のジアステレオ異性体の混合物として単離した ( L C / M S 方法 A )。

## 【 数 1 6 5 】

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.64 (br d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.42 (br dd,  $J = 1.5, 8.0$  Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.99-7.84 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 3H), 7.16 (br d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.87 and 4.81 (2 br s, 2H), 4.47-4.31 and 4.24-4.07 (2 m, 1H), 3.28 and 3.19 (2 s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.92 and 1.80 (2 d,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

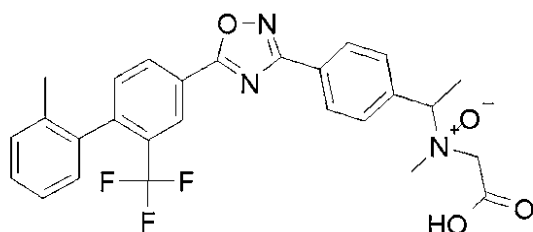
10

L C / M S (方法 A) : R t 1.87 分でのジアステレオ異性体 (47%) および 1.94 分でのジアステレオマー (53%) : 530.4 (M + H) +。H P L C (方法 A) R t 4.84 分 (純度 : 94.1%)。

## 【 0 4 6 7 】

例 103 : {メチル [1 - (4 - {5 - [2' - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル}フェニル) エチル] ニトロリル} 酢酸

## 【 化 1 5 8 】



20

例 40 (50 mg ; 0.09 mmol) を EtOAc に溶解し、NaHCO<sub>3</sub> の sat 溶液で洗浄した。氷酢酸 (1 mL) を加え、得られた溶液を水およびブラインで洗浄した。それを MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、ろ過して、蒸発させた。その後、例 40 (44.6 mg ; 0.90 mmol) を元にして始める基本手順 12 に従った。溶媒の蒸発後、粗混合物を DMSO / MeCN 1 : 1 の混合物 (1 mL) に溶解し、MD - 自動分取で精製した。

30

## 【 0 4 6 8 】

白色固体としての表題の化合物を、22 : 78 のジアステレオ異性体の混合物として単離した ( L C / M S 方法 A )。

## 【 数 1 6 6 】

$^1\text{H}$  NMR: ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8.68-8.61 (m, 1H), 8.50-8.08 (m, 3H), 7.84-7.56 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 3H), 7.17 (br d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 5.47-5.27 (m, 1H), 4.80 (br d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.62 (br d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.90 and 3.48 (2 s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.02-1.88 (m, 3H).

40

L C / M S (方法 A) : R t 1.87 分 (22%) および 1.94 分 (78%) でのジアステレオ異性体の 2 対 : 512.5 (M + H) +。H P L C (方法 A) R t 5.15 分 (純度 : 98.4%)。

## 【 0 4 6 9 】

例 104 : インビトロアッセイ

膜の調製 : 膜を、リガンド結合研究で使用するために、S1P1 または S1P3 を発現する CHO 細胞から調製した。細胞を、50 mM の TRIS、pH 7.4、2 mM の EDTA、250 mM のスクロース (緩衝液 A) および 1 × Complete protease inhibitor cocktail (Roche) に懸濁し、cell disruption bomb (Parr Instrument) を使用して N<sub>2</sub> 減

50

圧により4 で破壊した。4 で10分間1000RPMでの遠心分離に続き、上清を緩衝液Aで希釈(2×)し、4 で75分間19000RPMで再度遠心分離した。その後、ペレットを、10mMのHEPES、pH7.4、1mMのEDTA、250mMのスクロース(緩衝液B)および1×Complete EDTA-free protease inhibitor cocktailに懸濁し、ポッター(potter)を使用してホモジナイズした。膜を、液体N<sub>2</sub>で急速冷凍し、-80 で保存した。

#### 【0470】

受容体結合アッセイ:[33P]スフィンゴシン1-ホスフェート(3000Ci/mol; American Radiolabeled Chemicals, Inc.)を、20%DMSO中の試験化合物に、競合して加えた。30pMまたは15pMの[33P]スフィンゴシン1-ホスフェート(S1P1またはS1P3のそれぞれ)、50mMのHEPES、pH7.5、5mMのMgCl<sub>2</sub>、100mMのNaCl、0.4%の脂肪酸フリーBSA、96ウェルプレート中1~5μgのタンパク質/ウェルvs384ウェルプレート中0.6~1μgのタンパク質/ウェルおよび96ウェルプレート中100μgのWGA SPAビーズ/ウェルvs384ウェルプレート中75μgのWGA SPAビーズ/ウェルのアッセイ濃度を用いて、膜およびWGA SPAビーズ(GE Healthcare)を、96ウェルプレート中100μlまたは384ウェルプレート中50μlの最終体積になるように加えた。振盪器上RTで60分間、結合を行わせ、結合した放射能を、PerkinElmer 1450 MicroBeta計数器で測定した。3通りの試料を平均化し、結合全体(ウェル中DMSOのみ)および非特異的結合(1000倍過剰の非標識S1P1)に対する阻害の百分率で標準化した。結合データを、GraphPad PrismプログラムまたはGenedataソフトウェアを使用して分析した。

#### 【0471】

細胞機能アッセイ:Cell Imaging分析を使用する、384ウェルフォーマットでのヒト細胞株(U2OS)中のスフィンゴシン-1-ホスフェート受容体1(S1P<sub>1</sub>)の内在化。

Jo, E.; Sanna, M. G.; Gonzalez-Cabrera, P. J.; Thangada, S.; Tigyi, S.; Osborne, D. A.; Hla, T.; Parrill, A. L.; Rosen, H. Chem. Biol. 2005, 12, 703

S1P<sub>1</sub>内在化アッセイを、BioImage(C039A)のS1P<sub>1</sub>-U2OS細胞、ヒト上皮細胞株(Human Bone Osteosarcoma Epithelial Cells)を使用して、384ウェルプレート(Corning(登録商標)384 black with clear bottom 3712)中で実施した。これらの細胞は、緑色蛍光タンパク質(EGFP)と融合したヒトS1P<sub>1</sub>受容体を発現した。S1P1-EGFPの発現は標準CMVプロモータ(サイロメガロウイルスプロモータ)により制御されており、連続発現が、培養培地へのジェネテシンの添加により維持された。

#### 【0472】

S1P<sub>1</sub>受容体の脱感作は、膜に局在化するS1P<sub>1</sub>-EGFP融合タンパク質のエンドソームへの内在化を誘導し、それは細胞画像分析により監視することができる。低血清培地(Glutamax-1および高グルコース、1%のペニシリン/ストレプトマイシン、1%のウシ胎仔血清(FCS)、0.5mg/mlのジェネテシンを有するDulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM))中、細胞を終夜播種した。

#### 【0473】

翌日、S1P<sub>1</sub>-U2OS細胞を、20μlの血清フリー培地(Glutamax-1および高グルコース、0.1%の脂肪酸フリーウシ血清アルブミン(BSA)、10mMのN'-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2エタンスルホン酸(HEPES)1Mを有するDMEM)中、37/5%CO<sub>2</sub>で2時間インキュベートする。その後、細胞を、24μlの全体積に対して4μlの化合物/アゴニスト(6×/3%DMSO)で処理し、プレートを37/5%CO<sub>2</sub>で1時間インキュベートする。S1P<sub>1</sub>-U2OS細胞を、25μlのパラホルムアルデヒド8%で固定し、ヘキスト33345染料(1:1000)で20分間染色する。

#### 【0474】

その後、それらを、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)で3回洗浄し、プレートに封をす

10

20

30

40

50



る。受容体  $S_1P_1$  - EGFP の内在化を、「対象あたりのスポット計数」（「対象」は核に相当し、「スポット」は  $S_1P_1$  - EGFP 受容体に相当する）を算出することにより、Cellomics で測定した。内在化データは、vHCS View の結果により得られ、Genedata（登録商標）ソフトウェアを使用して分析した。

【0475】

前述のアッセイで測定したように、式（I）の化合物は、 $S_1P_1$  受容体の強力なアゴニストとしてのそれらの活性によって実証された免疫調節剤として有用性がある。 $S_1P_1$  に対する式（I）の化合物および従属式の  $K_i$  は、 $0.1 \mu M$  を下回る。式（I）の好ましい化合物は、 $S_1P_1$  受容体に対して、 $0.01 \mu M$  を下回る  $K_i$  を示す。式（I）のより好ましい化合物は、 $S_1P_1$  に対して、 $0.001 \mu M$  を下回る  $K_i$  を示す。式（I）の化合物は、前述の結合アッセイで評価した  $S_1P_3$  受容体の  $K_i$  に対する  $S_1P_1$  受容体の  $K_i$  の比率により測定された、 $S_1P_3$  受容体に対する  $S_1P_1$  受容体の選択性を示す。 $S_1P_3$  の  $K_i$  に対する  $S_1P_1$  の  $K_i$  の比率は 20 以上、好ましくは 50 以上、より好ましくは 100 以上、さらにより好ましくは 1000 以上である。

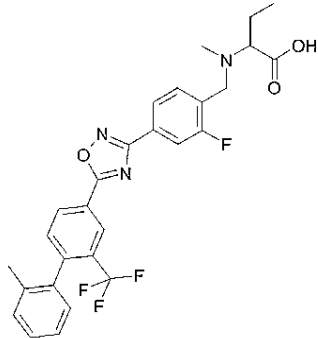
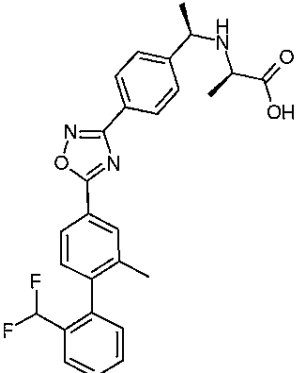
【0476】

化合物の「効能」または「活性」を、96 または 384 ウェルプレートの前述の結合アッセイの 1 つで評価した  $K_i$  値により決定する。本発明に従い、最も小さい  $K_i$  値は、最も強力または活性のある化合物を特徴付ける。

【0477】

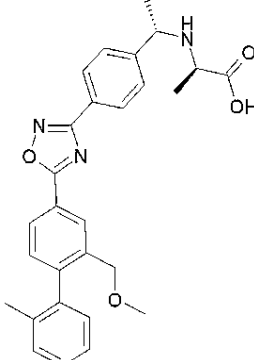
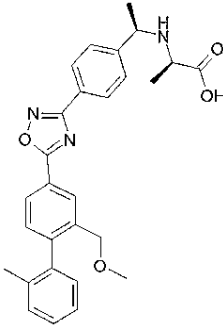
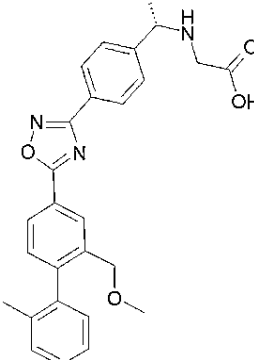
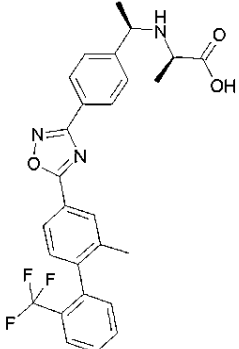
以下の結果が得られた：

【表 8】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	$K_i$ [M] (384 ウェル プレート)	$K_i$ [M] (384 ウェル プレート)	$K_i$ [M] (96 ウェル プレート)	$K_i$ [M] (96 ウェル プレート)
1		4.33E-08	2.81E-09	1.77E-06	---	---
2		1.03E-08	1.42E-09	> 2.000E-05	2.800E-10	---

【0478】

【表 9】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
3		8.19E-09	2.00E-09	2.59E-06	3.400E-10	---
4		2.00E-09	9.18E-10	8.63E-07	1.450E-10	2.200E-06
5		4.33E-09	1.27E-09	1.23E-06	---	---
6		7.57E-09	2.18E-09	> 2.000E-05	9.920E-10	> 2.000E-05

10

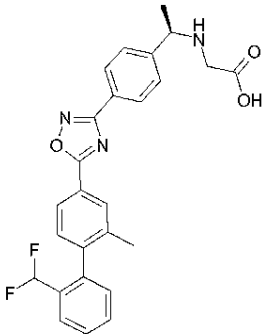
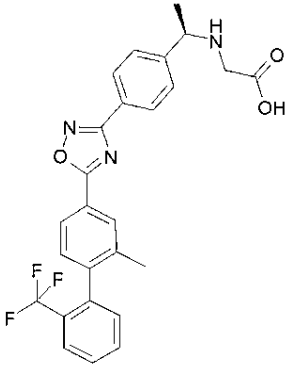
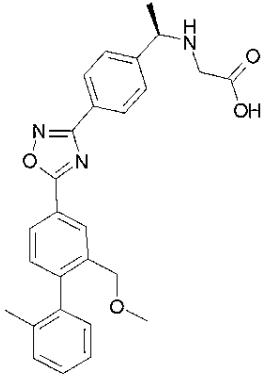
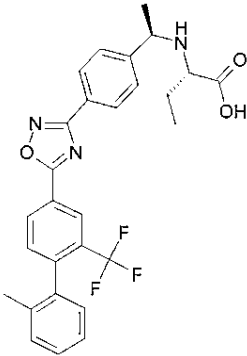
20

30

40

【 0 4 7 9 】

【表 10】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
7		1.79E-08	1.64E-09	5.24E-06	3.700E-10	> 2.000E-05
8		2.69E-08	3.68E-09	6.38E-06	9.130E-10	> 2.000E-05
9		4.34E-09	1.11E-09	4.94E-07	1.750E-10	7.700E-07
10		1.87E-07	1.94E-08	---	---	---

10

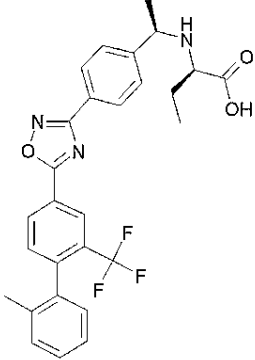
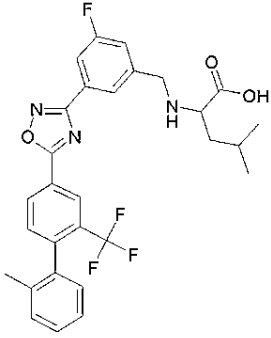
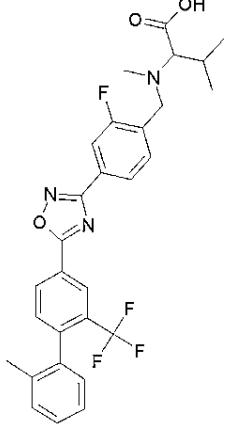
20

30

40

【 0 4 8 0 】

【表 1 1】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
11		2.60E-08	3.96E-09	2.32E-06	---	---
12		2.89E-08	2.58E-09	6.43E-07	---	---
13		2.83E-07	5.23E-09	1.53E-06	---	---

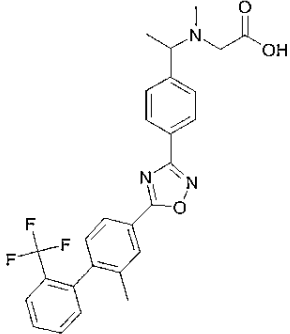
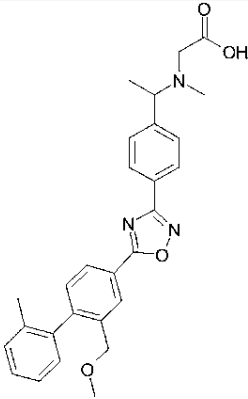
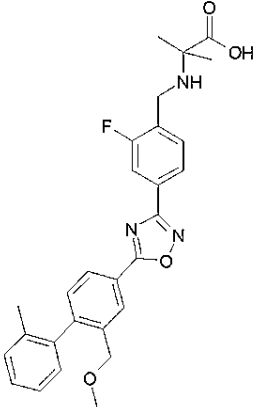
10

20

30

【 0 4 8 1 】

【表 1 2】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
14		8.62E-08	4.78E-09	> 2.000E-05	---	---
15		8.93E-08	1.98E-09	5.68E-07	---	---
16		8.43E-09	1.23E-09	7.20E-07	---	---

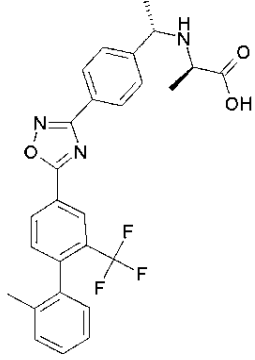
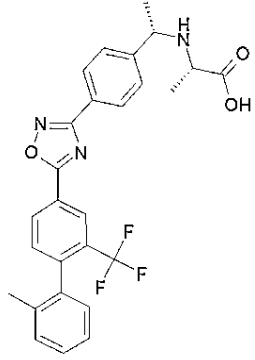
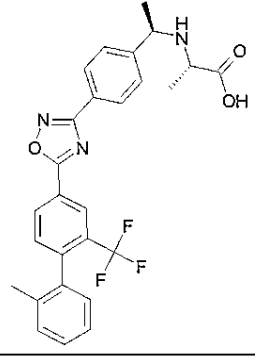
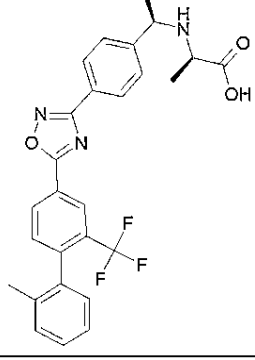
10

20

30

【 0 4 8 2 】

【表 1 3】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
17		2.10E-08	2.01E-09	2.25E-06	---	---
18		1.16E-07	1.03E-08	3.65E-06	---	---
19		4.56E-08	3.98E-09	2.56E-06	---	---
20		7.57E-09	1.63E-09	2.27E-06	8.670E-10	6.830E-06

10

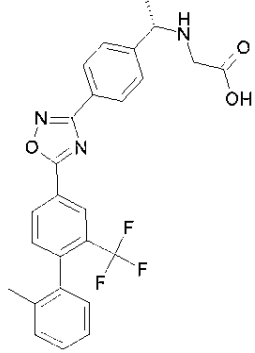
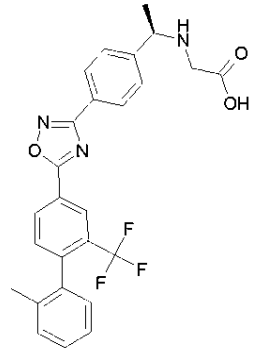
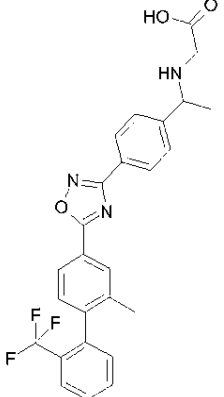
20

30

40

【 0 4 8 3 】

【表 1 4】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
21		1.12E-08	2.19E-09	1.21E-06	---	---
22		6.51E-09	1.72E-09	4.70E-07	4.140E-10	5.980E-07
23		2.13E-08	1.71E-09	7.05E-06	---	---

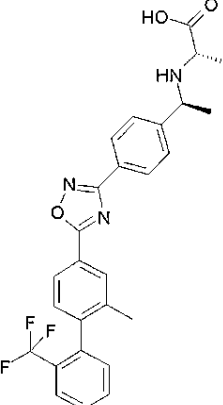
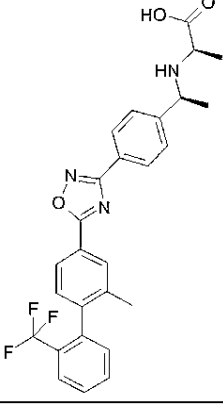
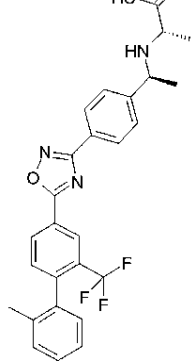
10

20

30

【 0 4 8 4 】

【表 15】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
24		8.94E-08	4.29E-09	---	---	---
25		2.81E-08	2.59E-09	> 2.000E-05	----	----
26		2.16E-08	2.24E-09	1.65E-06	---	---

10

20

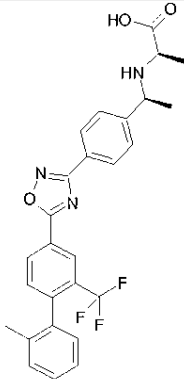
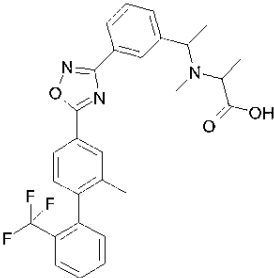
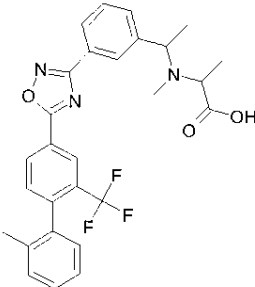
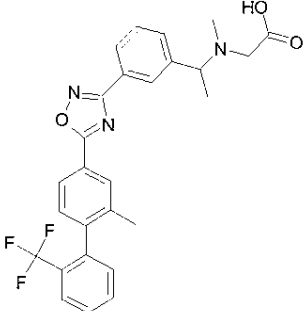
30

【 0 4 8 5 】

40

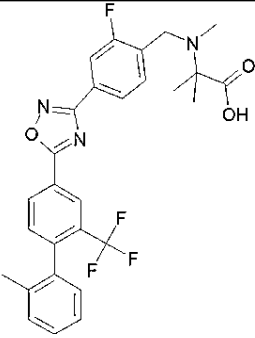
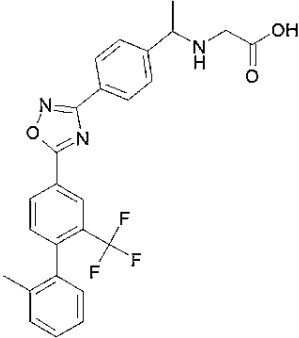
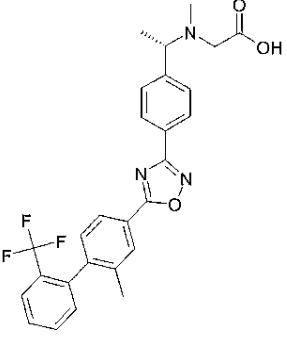
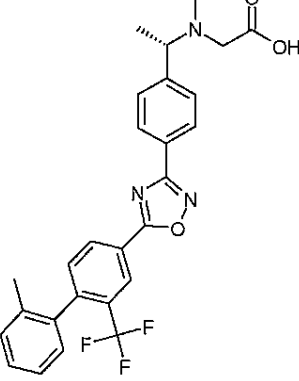


【表 16】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
27		7.84E-09	2.21E-09	1.33E-06	---	---
28		5.17E-06	1.38E-08		---	---
29		4.60E-08	5.95E-10	5.84E-08	---	---
30		4.10E-07	1.43E-08	---	---	---

【 0 4 8 6 】

【表 17】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
31		3.66E-08	5.32E-09	2.54E-06	---	---
32		7.58E-09	1.69E-09	4.33E-07	---	---
33		9.10E-08	5.77E-09	---	---	---
34		2.63E-08	4.47E-09	6.00E-06	---	---

10

20

30

40

【 0 4 8 7 】

【表 18】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
35		2.11E-07	6.14E-09	---	---	---
36		3.36E-08	2.55E-09	7.93E-07	---	---
37		1.51E-08	1.44E-09	3.40E-06	---	---
38		7.79E-08	2.84E-09	1.43E-06	---	---

10

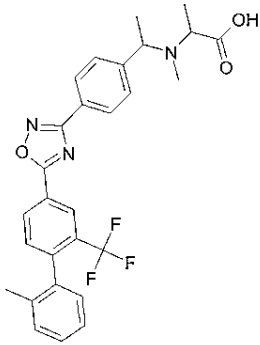
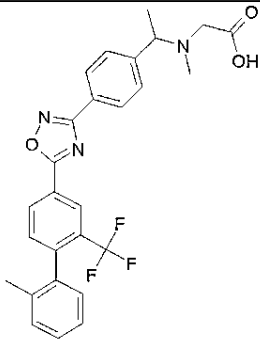
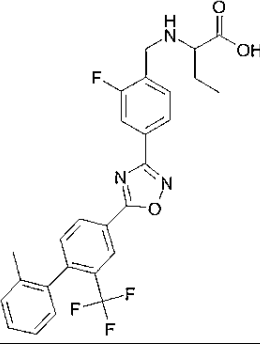
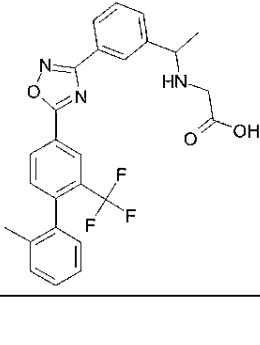
20

30

40

【 0 4 8 8 】

【表 19】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
39		2.09E-08	4.34E-09	3.18E-06	---	---
40		1.78E-08	2.17E-09	5.32E-07	---	---
41		1.28E-08	4.88E-09	8.72E-06	---	---
42		7.17E-09	1.02E-09	1.06E-07	---	---

10

20

30

40

【 0 4 8 9 】

【表 20】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
43		2.41E-08	2.32E-09	8.40E-07	6.300E-10	3.150E-06
44		6.29E-09	1.58E-09	8.69E-07	---	---
45		3.08E-08	2.68E-09	4.36E-07	---	---
46		9.34E-09	7.94E-10	9.55E-08	---	---
47		3.91E-08	4.26E-09	1.95E-05	---	---

10

20

30

40

【 0 4 9 0 】

【表 2 1】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
48		2.38E-08	4.68E-09	> 2.000E-05	---	---
49		1.38E-08	1.06E-09	9.71E-07	---	---
50		2.58E-08	3.02E-09	6.61E-07	---	---
51		2.98E-08	7.52E-09	---	---	---

【 0 4 9 1 】

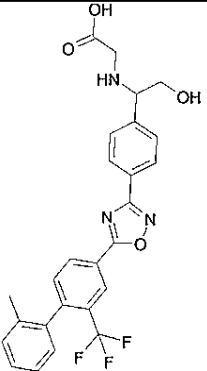
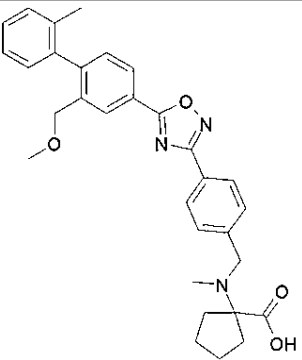
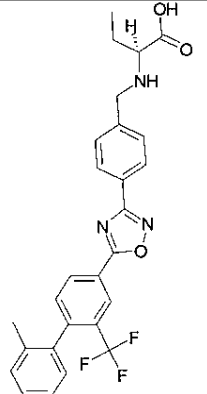
10

20

30

40

【表 2 2】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
52		1.02E-08	3.76E-09	1.08E-06	---	---
53		4.22E-08	3.97E-09	3.64E-06	---	---
54		3.97E-08	7.95E-09	6.69E-06	---	---

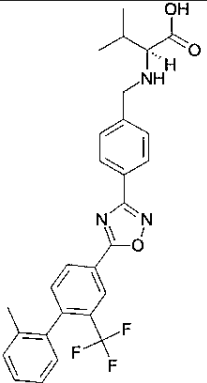
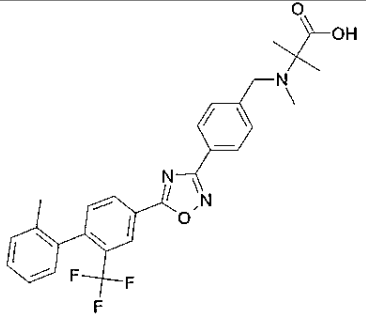
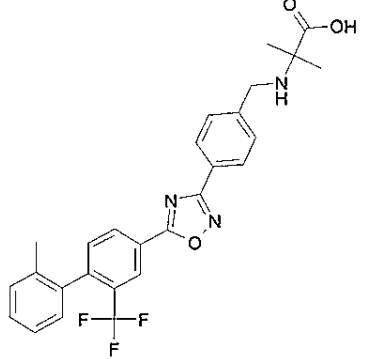
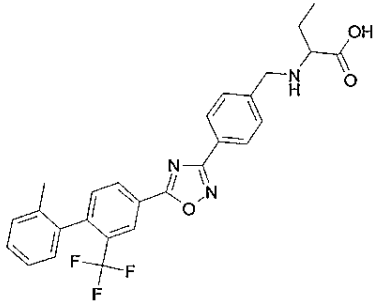
10

20

30

【 0 4 9 2 】

【表 2 3】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
55		1.68E-08	2.20E-09	8.02E-07	---	---
56		5.78E-08	4.13E-09	8.54E-06	---	---
57		1.99E-08	5.69E-09	> 2.000E-05	---	---
58		4.87E-09	3.39E-09	5.22E-06	---	---

10

20

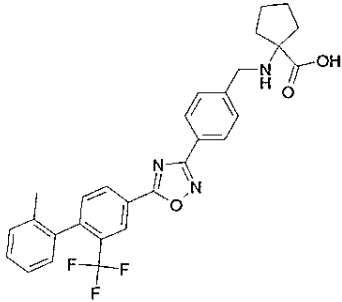
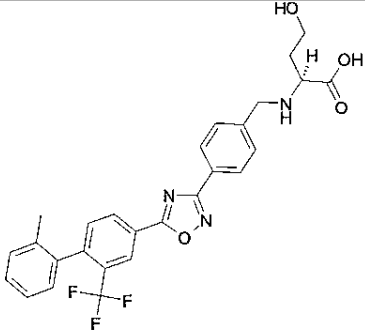
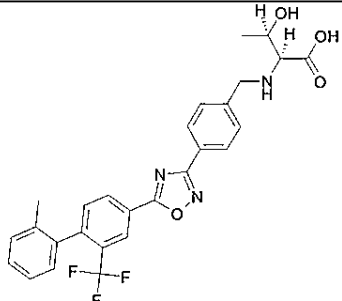
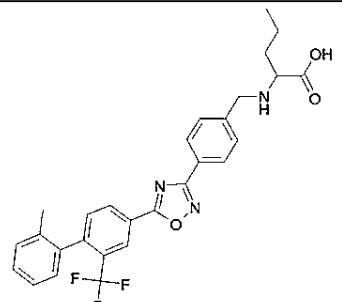
30

40

【 0 4 9 3 】



【表 2 4】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
59		4.44E-08	6.83E-09	> 2.000E-05	---	---
60		2.42E-08	3.46E-09	1.03E-06	---	---
61		2.33E-08	4.27E-09	1.15E-06	---	---
62		7.33E-08	3.81E-09	---	---	---

【 0 4 9 4 】

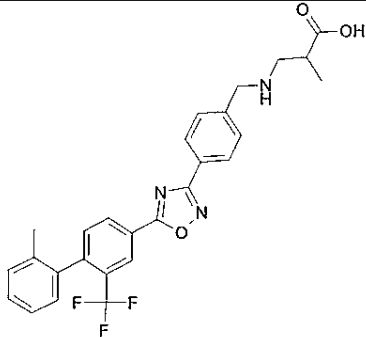
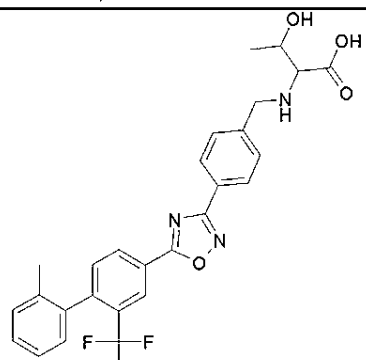
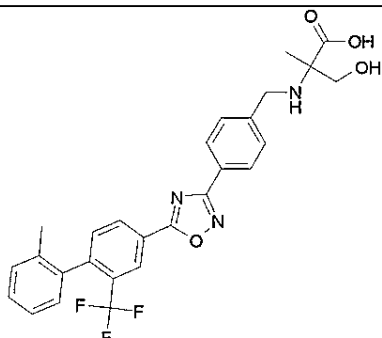
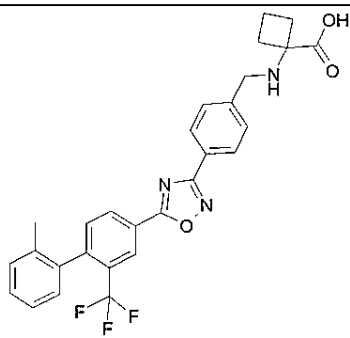
10

20

30

40

【表 25】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
63		3.47E-09	1.15E-09	2.02E-07	---	---
64		4.59E-08	6.78E-09	1.99E-06	---	---
65		7.53E-09	4.82E-09	2.56E-06	---	---
66		2.76E-08	3.86E-09	9.31E-07	---	---

10

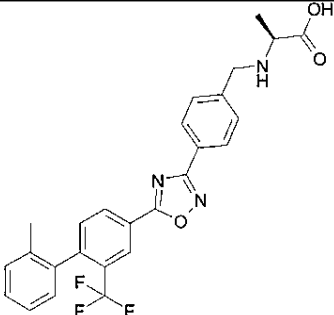
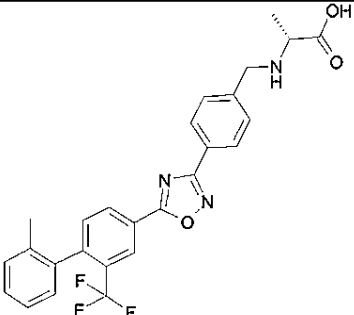
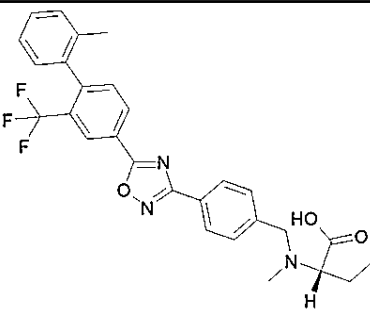
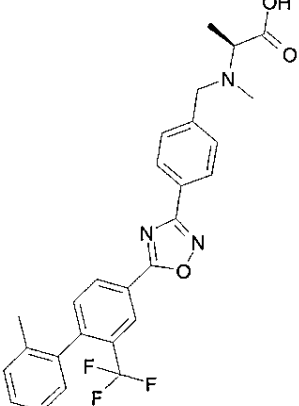
20

30

40

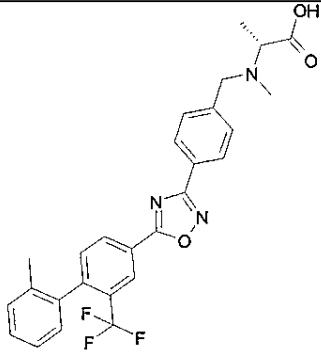
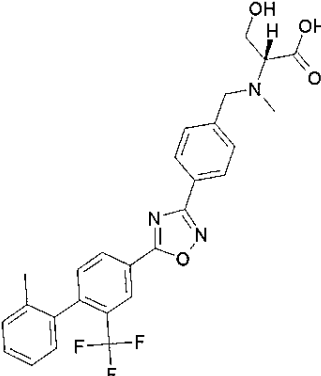
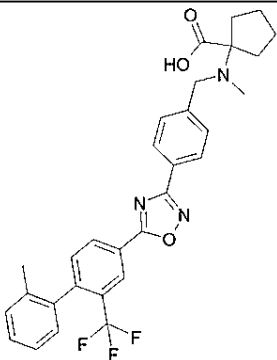
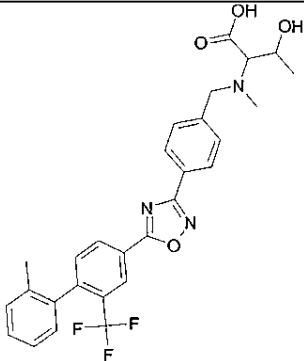
【 0 4 9 5 】

【表 2 6】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
67		2.85E-08	3.45E-09	4.49E-06	---	---
68		2.05E-08	2.47E-09	7.57E-06	---	---
69		4.91E-08	5.20E-09	4.07E-06	---	---
70		1.88E-08	2.98E-09	7.53E-07	---	---

【 0 4 9 6 】

【表 27】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
71		5.66E-09	2.00E-09	7.70E-07	---	7.010E-07
72		3.19E-08	3.94E-09	2.66E-06	---	---
73		2.98E-08	2.27E-09	5.42E-06	---	---
74		1.06E-07	8.53E-09	---	---	---

10

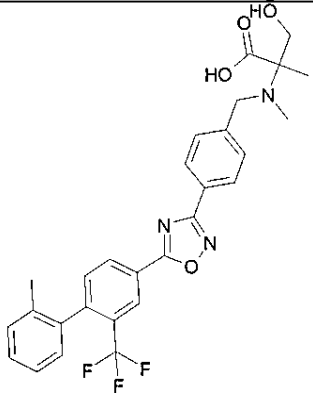
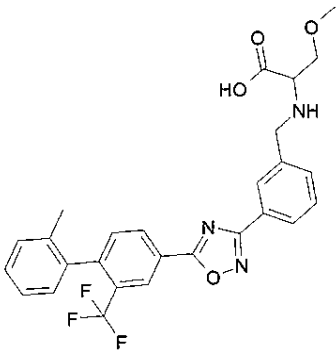
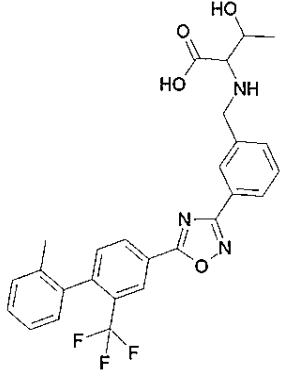
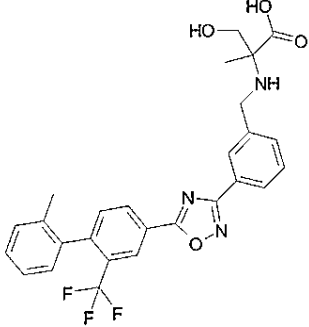
20

30

40

【 0 4 9 7 】

【表 28】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
75		3.02E-08	5.30E-09	2.30E-06	---	---
76		1.33E-07	1.50E-08	---	---	---
77		3.99E-08	5.47E-09	---	---	---
78		2.23E-08	2.16E-09	2.78E-07	---	---

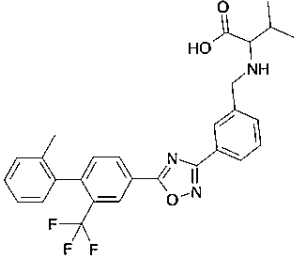
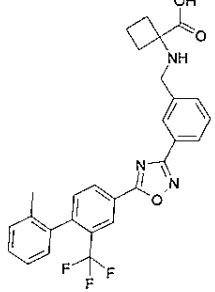
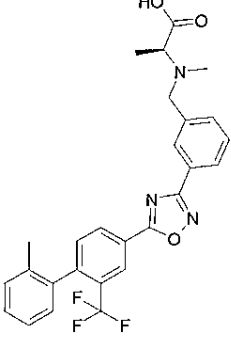
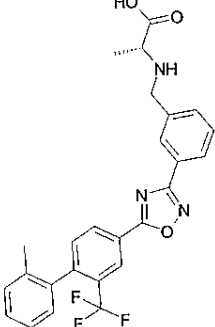
10

20

30

40

【表 2 9】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
79		1.51E-08	1.07E-09	2.67E-07	---	3.320E-08
80		1.22E-09	3.18E-10	3.51E-08	---	---
81		4.95E-08	1.72E-09	1.72E-07	---	---
82		2.51E-08	1.01E-09	1.17E-07	---	---

【 0 4 9 9 】

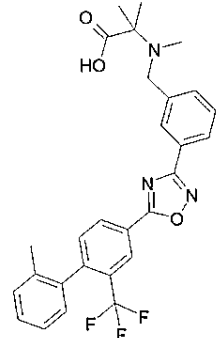
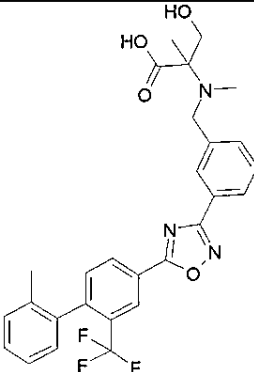
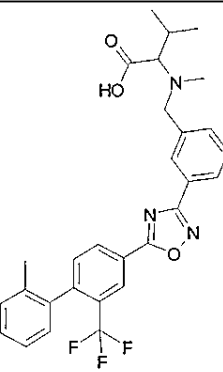
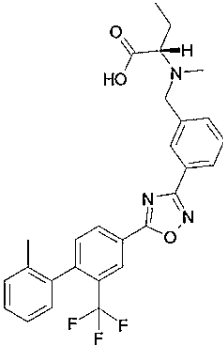
10

20

30

40

【表 3 0】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
83		7.55E-08	3.56E-09	---	---	---
84		8.46E-08	4.25E-09	---	---	---
85		4.79E-08	5.26E-09	7.93E-07	---	---
86		3.97E-08	5.88E-09	5.55E-07	---	---

10

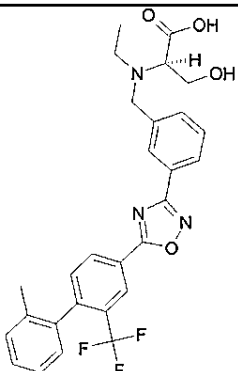
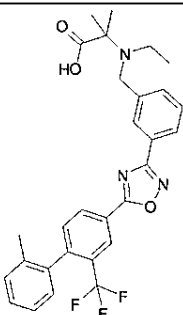
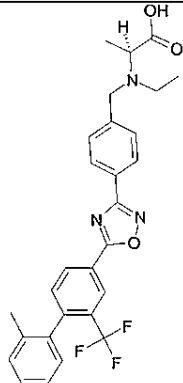
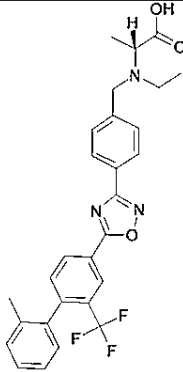
20

30

40

【 0 5 0 0 】

【表 3 1】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
87		2.49E-08	2.29E-09	4.68E-07	---	---
88		6.97E-08	2.85E-09	---	---	---
89		3.22E-08	2.56E-09	2.03E-06	---	---
90		7.92E-09	2.48E-09	9.48E-07	---	---

10

20

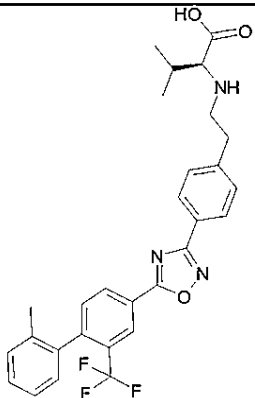
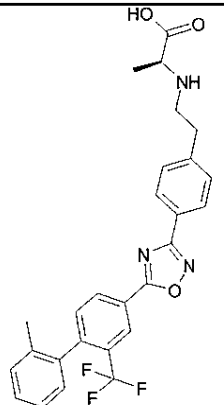
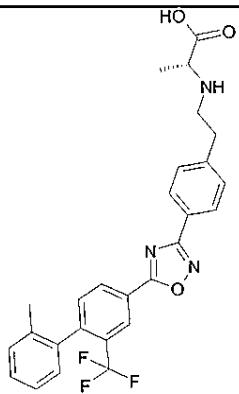
30

40

【 0 5 0 1 】



【表 3 2】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
91		3.45E-08	8.12E-09	7.36E-06	---	---
92		2.95E-08	6.94E-09	1.24E-06	---	---
93		2.86E-08	1.22E-08	4.67E-06	---	---

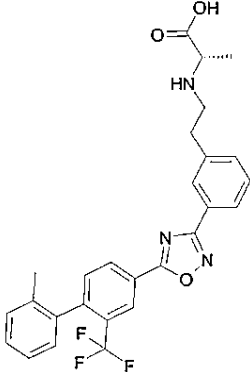
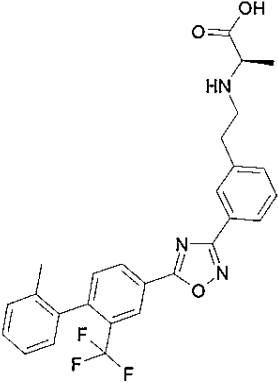
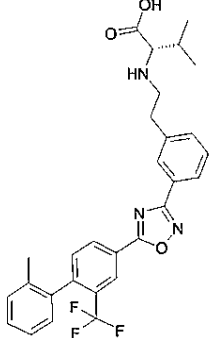
【 0 5 0 2 】

10

20

30

【表 3 3】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
94		2.91E-09	1.01E-09	7.40E-08	1.850E-10	---
95		4.25E-09	8.46E-10	1.12E-07	2.150E-10	---
96		3.73E-09	5.33E-10	1.78E-07	---	---

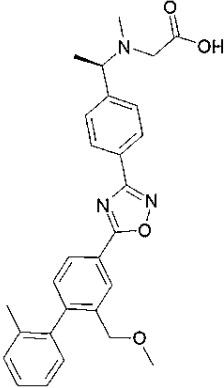
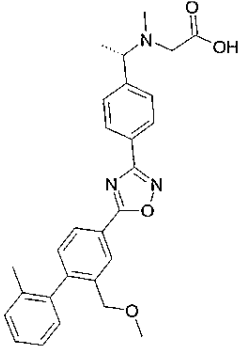
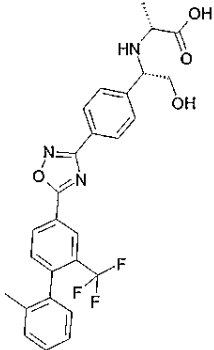
10

20

30

【 0 5 0 3 】

【表 3 4】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
97		---	---	---	7.800E-10	4.800E-07
98		---	---	---	6.200E-10	> 2.000E-05
99		---	---	---	8.850E-10	2.300E-06

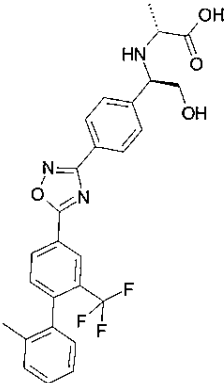
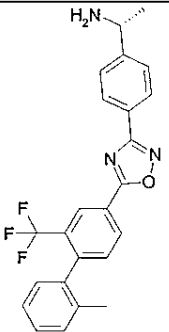
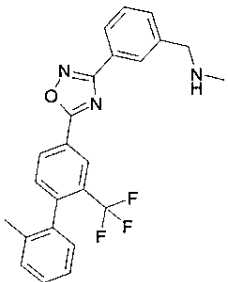
10

20

30

【 0 5 0 4 】

【表 3 5】

		S1P1 内在化	S1P1 結合	S1P3 結合	S1P1 結合	S1P3 結合
例 番号	式	EC50	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (384 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)	Ki [M] (96 ウェル プレート)
100		---	---	---	1.090E-09	2.450E-06
M1		---	---	---	4.050E-10	1.450E-06
M2		---	---	---	5.600E-10	2.400E-08

10

20

30

## 【 0 5 0 5 】

例 1 0 5 : S 1 P アゴニストのインピボでの効率を評価する動物モデル

S 1 P アゴニストにより誘導されたマウスのリンパ球減少症のモデル

メスの C 5 7 B L / 6 マウス (Elevage Janvier) ( 8 週齢 ) に、経口で S 1 P アゴニストを与える。薬物処理後、2 ~ 1 2 0 h r のイソフルラン麻酔下で心臓内または眼窩後に穿刺することによって、ヘパリン添加 ( 1 0 0 I U / k g , i p ) マウスから、血液を試料採取する。Beckman/Coulter 計数器を使用して、白血球 (リンパ球および好中球) を計数する。試料採取血液の品質を、赤血球および血小板を計数することによって査定する。

40

## 【 0 5 0 6 】

M O G により誘導された実験的自己免疫性脳脊髄炎 ( E A E ) のマウスのモデル

M O G に対して免疫付与することによって 9 週齢メスマウス (C57BL/6、Elevage Janvier) に E A E を誘導した。i p 経路により百日咳毒素 (Alexis、P B S 2 0 0 μ l 中 3 0 0 n g / マウス)、および、背中からの皮下注射により完全フロイントアジュバント (D I F C O) 中の M O G 3 5 - 5 5 ペプチド (NeoMPS、2 0 0 μ g / マウス)、ヒト型結核菌 ( 0 . 2 5 m g / マウス) を含む 1 0 0 μ l のエマルジョンを、マウスに与えた。2 日後、

50

百日咳毒素 (Alexis、PBS 200  $\mu$ l 中 300 ng / マウス) の追加注射を i p 経路により行った。EAE 誘導後、連日マウスの重さを量り、神経学的障害を、麻痺 (尾、後肢および前肢)、失禁および死を査定する 15 ポイントの臨床スケールを使用して定量化した。

#### 【0507】

薬物動態データ：

例 31 の化合物である 2 - ( { 2 - フルオロ - 4 - [ 5 - ( 2' - メチル - 2 - トリフルオロメチル - ビフェニル - 4 - イル ) - [ 1 , 2 , 4 ] オキサジアゾール - 3 - イル ] - ベンジル } - メチル - アミノ ) - 2 - メチル - プロパン酸の薬物動態特性は次のとおりである：

#### 【表 36】

48 h でのマウスのリンパ球減少症 (%)	67+/-6
リンパ球減少症 (マウス) の PK パラメータ	PK-PD (30mpk)
血漿 AUC $\infty$ (h*ng/ml)	74978
Cmax (ng/ml)	7423
Tmax(h)	2
T1/2 (h)	6.3
Cl/F (L/kg/h)	0.4
脳/血漿の比率 : AUCZ (h*ng/ml)	3.5
リンパ節/血漿の比率 : 24h / 48h	2.5 / 2.7

#### 【0508】

臨床スコア

- 1 - 尾：

- スコア = 0 移動時の正常なマウスはその尾を直立させた状態にする。
- スコア = 1 尾の先端がたるみ、下がる傾向を示す場合。
- スコア = 2 尾が完全にたるみ、テーブル上を引きずる場合。

#### 【0509】

- 2 - 後肢：

- スコア = 0 正常なマウスが精力的に歩行し、足を引きずらない。
- スコア = 1 以下の試験のいずれか 1 つが陽性である：
  - a - フリップ試験：親指と人さし指との間に尾を保持させながら、動物をひっくり返し、元に戻るまでに要する時間を観測する。健常なマウスはすぐに元に戻る。遅れは後肢の弱さを示唆する。
  - b - ワイヤージの上でマウスを置き、一方の側から他の側へ横断するのを観測する。1 つまたは両方の肢がバーの間で頻繁に滑る場合、我々は部分的な麻痺があると見なす。

- スコア = 2 先の両方の試験が陽性である。

- スコア = 3 1 つまたは両方の後肢が麻痺の兆候を示すが、いくつかの動作は持続する；例えば：解放する前の短時間に動物がワイヤージの上の下面を掴み、持ちこたえることができる。

- スコア = 4 両方の後肢が麻痺し、マウスが移動の際それらをひきずる場合。

#### 【0510】

- 3 - 前肢：

- スコア = 0 正常マウスは、握るため、および歩くために、活発にその足を使い、その頭を直立した状態に維持する。

- スコア = 1 1 つまたは両方の足が弱いため、歩行は可能であるが、困難を伴う。例

10

20

30

40

50

えば、マウスがワイヤーケージの上の下面を握るのが困難である場合、前足が弱いと見なす。弱さの他の兆候は、頭が垂れ下がることである。

- スコア = 2 前肢の1つが麻痺している場合（握ることが不可能であり、マウスは麻痺した肢を回転させる。）このとき、頭部もまた、その筋緊張の大部分を失っている。

- スコア = 3 マウスは動くことができず、食餌および水に届かない。

【0511】

- 4 - 膀胱：

- スコア = 0 正常なマウスは、その膀胱を完全に制御する。

- スコア = 1 マウスのより下側の胴体が尿で濡れた状態である場合、マウスは失禁したと見なす。

- 5 - 死：

スコア = 15

各動物の最終スコアを、前記カテゴリーすべての加算から決定する。生きている動物の最高スコアは10である。

12日（麻痺の最初の兆候）に、臨床スコアおよび体重減少に従い、マウスを実験グループ（ $n = 10$ ）に階層化した。半治療的処理を14日に開始した。

【0512】

例106：医薬製剤の調製

製剤1 - 錠剤：式（I）の化合物を、乾燥ゼラチン結合剤と、約1：2の重量比で、乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加えた。混合物を打錠機中240～270mgの錠剤（錠剤あたり80～90mgの本発明の活性化合物）に形成した。

製剤2 - カプセル：式（I）の化合物を、デンプン希釈剤と、約1：1の重量比で、乾燥粉末として混合する。混合物を250mgのカプセル内に充填する（カプセルあたり125mgの本発明の活性化合物）。

【0513】

製剤3 - 液体：式（I）の化合物（1250mg）、スクロース（1.75g）およびキサンタンガム（4mg）を混ぜ合わせ、No. 10メッシュU.S.ふるいに通した後、先に調製した、水中の微結晶性セルロースおよびカルボキシメチル・セルロース・ナトリウム（11：89、50mg）の溶液と混合する。ナトリウムベンゾエート（10mg）、香料および染料を水で希釈し、攪拌しながら加えた。その後、十分な水を加え、全量5mLを生成する。

【0514】

製剤4 - 錠剤：式（I）の化合物を、乾燥ゼラチン結合剤と、約1：2の重量比で、乾燥粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを潤滑剤として加える。混合物を、打錠機中450～900mgの錠剤（150～300mgの本発明の活性化合物）に形成した。

製剤5 - 注射：式（I）の化合物を、緩衝滅菌生理食塩水の注射可能な水性培地中に、約5mg/mLの濃度に溶解する。

10

20

30

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	21/02	(2006.01)	A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
			A 6 1 K	45/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1

(72)発明者 ドルベ, ジェローム  
フランス国 7 4 0 0 0 アヌシー、リュ ブルガ - シャルピヨン 5

(72)発明者 ナイト, クリス  
イギリス国 エセックス シービー 1 0 1 エックスエル、サフロン ワルデン、チェスターフ  
ォード リサーチ パーク、シーノオー バイオフォーカス ディーピーアイ リミティド

(72)発明者 ベイカー - グレン, チャールズ  
イギリス国 エセックス シービー 1 0 1 エックスエル、サフロン ワルデン、チェスターフ  
ォード リサーチ パーク、シーノオー バイオフォーカス ディーピーアイ リミティド

審査官 前田 憲彦

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 3 8 8 9 (WO, A 1)  
米国特許出願公開第 2 0 0 8 / 0 2 0 0 5 3 5 (US, A 1)  
国際公開第 2 0 0 9 / 1 5 4 7 7 5 (WO, A 1)  
特表 2 0 0 9 - 5 2 6 0 5 3 (JP, A)  
特表 2 0 0 9 - 5 2 3 1 6 5 (JP, A)  
特表 2 0 0 8 - 5 4 5 7 6 7 (JP, A)  
特表 2 0 1 0 - 5 0 4 9 3 2 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 2 7 1 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y (STN)