

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-165653

(P2017-165653A)

(43) 公開日 平成29年9月21日(2017.9.21)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 277/56 (2006.01)	C O 7 D 277/56	4 C O 3 3
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
審査請求 未請求 請求項の数 18 O L (全 137 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2014-155026 (P2014-155026)	(71) 出願人	503369495
(22) 出願日	平成26年7月30日 (2014.7.30)		帝人ファーマ株式会社
			東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
		(74) 代理人	100169085
			弁理士 為山 太郎
		(72) 発明者	河名 旭
			東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
			ファーマ株式会社 東京研究センター内
		(72) 発明者	金澤 親志
			東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人
			ファーマ株式会社 東京研究センター内
		(72) 発明者	寺 正行
			大阪府高槻市庄所町14番3号メゾン・ラ
			・ポール201号室
		最終頁に続く	

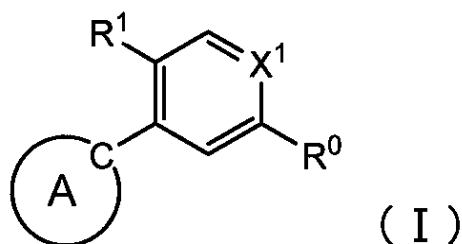
(54) 【発明の名称】 アゾールカルボン酸誘導体

(57) 【要約】

【課題】優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物を提供すること、および痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬を提供すること。

【解決手段】式(I)で表される化合物、もしくはその製薬学的に許容される塩、またはそれらを有効成分として含有する医薬もしくは医薬組成物。

【化1】



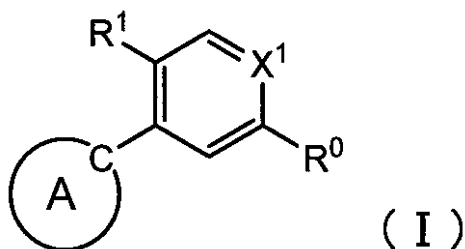
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【化 1】

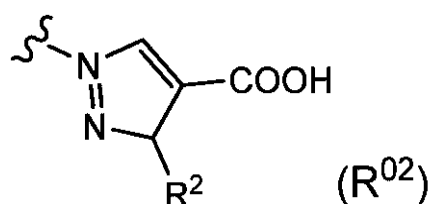
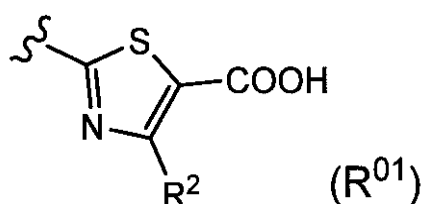


10

[式中、

R^0 は、次の R^{01} または R^{02} を表す。

【化 2】



20

R^1 は、1もしくは複数の炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、OR、環を形成していてもよい NRR', または SR を表し、ここで、R および R' は独立して、水素原子、1もしくは複数の炭素数 1～8 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、1もしくは複数の炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基、または 1もしくは複数の炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

R^2 は、水素原子、アミノ基、または 1もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキル基を表す。

30

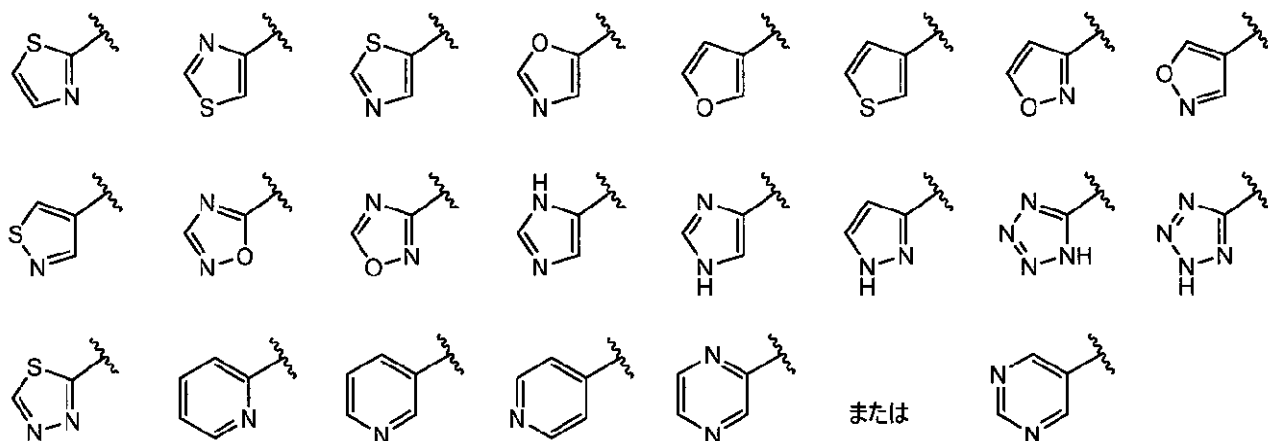
X^1 は、CR³ または窒素原子を表し、ここで、R³ は水素原子、またはハロゲン原子を表す。

環 A は、1もしくは複数の炭素数 1～3 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、1もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群より選択される 1～4 個の基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環性のヘテロアレーンを表す。]

【請求項 2】

環 A におけるヘテロアレーンが、

【化 3】



10

である、請求項 1 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

X^1 が CR^3 であり、 R^3 が水素原子またはフッ素原子である、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

X^1 が窒素原子である、請求項 1 または 2 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

20

【請求項 5】

R^0 が R^{01} である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^2 がメチル基である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^2 が水素原子である、請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^0 が R^{02} である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

30

【請求項 9】

R^2 が水素原子またはアミノ基である、請求項 8 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^1 が OR である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R が 1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 8 のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキル基である、請求項 10 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

40

【請求項 12】

R が 1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 3 のアルキル基、炭素数 1 ～ 3 のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基である、請求項 10 記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^1 が 1 もしくは複数の炭素数 1 ～ 3 のアルキル基、炭素数 1 ～ 3 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

50

【請求項 14】

以下の(1)～(175)より選択されるいずれかの化合物またはその製薬学的に許容される塩。

- (1) 2-[4-イソブトキシ-3-(2-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (2) 2-[4-イソブトキシ-3-(3-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (3) 2-[4-イソブトキシ-3-(4-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (4) 2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-2-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 10
- (5) 2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-4-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (6) 2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (7) 2-(4-イソブトキシ-3-ピラジン-2-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (8) 2-[4-イソブトキシ-3-(3-チエニル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (9) 2-[3-(3-フリル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 20
- (10) 2-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (11) 2-[4-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (12) 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (13) 2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (14) 2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 30
- (15) 2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (16) 2-[3-(3-フリル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (17) 2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(3-フリル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (18) 2-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (19) 2-[4-イソブトキシ-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 40
- (20) 2-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-4-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (21) 2-[4-イソブトキシ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (22) 2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (23) 2-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (24) 2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェニル] 50

-] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (25) 2 - [4 - イソブトキシ - 3 - (1 - メチルピラゾール - 4 - イル) フェニル]
 - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (26) 2 - (4 - イソブトキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 4 - メチル
 - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (27) 2 - [4 - イソブトキシ - 3 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル]
 - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (28) 2 - [3 - (1, 2 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル) - 4 - イソブトキシフ
 ェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (29) 2 - [3 - (2, 3 - ジメチルイミダゾール - 4 - イル) - 4 - イソブトキシフ 10
 ェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (30) 2 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2, 2 -
 ジメチルプロポキシ) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (31) 2 - [4 - (シクロペンチルメトキシ) - 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾ
 ール - 4 - イル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (32) 2 - [4 - (シクロペンチキシ) - 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール -
 4 - イル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (33) 2 - [4 - (シクロヘキサオキシ) - 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール
 - 4 - イル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (34) 2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 3 - (3, 5 - ジメチルイソオキ 20
 サゾール - 4 - イル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (35) 2 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - イソプロポ
 キシフェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (36) 2 - (4 - イソプロポキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 4 - メチ
 ル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (37) 2 - [4 - (2, 2 - ジメチルプロポキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェ
 ニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (38) 2 - [4 - (2, 2 - ジフルオロエトキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェ
 ニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (39) 4 - メチル - 2 - (4 - フェノキシ - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル) - 30
 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (40) 2 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - フェノキシ
 フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (41) 2 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - フル
 オロフェノキシ) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (42) 2 - [3 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) - 4 - (2 - メト
 キシフェノキシ) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (43) 2 - [4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - (3, 5 - ジメチルイソオ
 キサゾール - 4 - イル) フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (44) 4 - メチル - 2 - [4 - (2 - メチルフェノキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル 40
 - フェニル] - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (45) 2 - [4 - (2 - フルオロフェノキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フェニル
] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (46) 2 - [4 - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェノキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イ
 ル - フェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (47) 2 - [4 - (2, 5 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フ
 ェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (48) 2 - [4 - (2, 6 - ジフルオロフェノキシ) - 3 - ピリミジン - 5 - イル - フ
 ェニル] - 4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - カルボン酸
 (49) 4 - メチル - 2 - [4 - フェノキシ - 3 - (3 - ピリジル) フェニル] - 1, 3 50

ーチアゾールー5ーカルボン酸

(50) 4ーメチルー2ー[4ーフェノキシー3ー(4ーピリジル)フェニル]ー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(51) 4ーメチルー2ー(4ーフェノキシー3ーチアゾールー5ーイルーフェニル)ー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(52) 2ー[4ー(2, 2ージフルオロエトキシ)ー3ーチアゾールー5ーイルーフェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(53) 4ーメチルー2ー[3ーチアゾールー5ーイルー4ー(2, 2, 2ートリフルオロエトキシ)フェニル]ー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(54) 4ーメチルー2ー[4ー[(3R)ーテトラヒドロフランー3ーイル]オキシー3ーチアゾールー5ーイルーフェニル]ー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(55) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(3ーフルオロフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(56) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(2ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(57) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(3ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(58) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(4ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(59) 2ー[4ー(2ークロロフェノキシ)ー3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(60) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(4ーフルオロー3ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(61) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(4ーフルオロー2ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(62) 2ー[4ー(2, 4ージフルオロフェノキシ)ー3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(63) 2ー[4ー(2, 5ージフルオロフェノキシ)ー3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(64) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(2ーフルオロー5ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(65) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(3ーフルオロー5ーメチルフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(66) 2ー[3ー(3, 5ージメチルイソオキサゾールー4ーイル)ー4ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェノキシ)フェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(67) 2ー(4ーイソブトキシー3ーオキサゾールー5ーイルーフェニル)ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(68) 2ー(2ーフルオロー4ーイソブトキシー5ーオキサゾールー5ーイルーフェニル)ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(69) 2ー[4ー(シクロブチルメトキシ)ー3ーオキサゾールー5ーイルーフェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(70) 2ー[4ー(シクロペンチルメトキシ)ー3ーオキサゾールー5ーイルーフェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

(71) 2ー[4ー(シクロブトキシ)ー3ーオキサゾールー5ーイルーフェニル]ー4ーメチルー1, 3ーチアゾールー5ーカルボン酸

10

20

30

40

50

(72) 2-[4-(シクロペントキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(73) 2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(74) 4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロボキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(75) 2-[4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(76) 4-メチル-2-[3-オキサゾール-5-イル-4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(77) 2-[4-[(1R, 2R)-2-フルオロシクロヘキサオキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(78) 2-[4-(1-シクロプロピルエトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(79) 2-[4-(1, 2-ジメチルプロボキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(80) 4-メチル-2-[4-[(2-メチルシクロプロピル)メトキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(81) 2-[4-(2, 2-ジメチルプロボキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(82) 4-メチル-2-[4-[(3-メチルオキセタン-3-イル)メトキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(83) 2-[4-イソブトキシ-3-(4-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(84) 2-[4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(85) 2-[4-イソブトキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(86) 2-[4-イソブトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(87) 2-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(88) 2-[3-(2-エチルテトラゾール-5-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(89) 2-[3-(1-エチルテトラゾール-5-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(90) 2-[4-(2, 2-ジメチルプロボキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(91) 4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロボキシ]-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(92) 4-メチル-2-[4-[(1S)-1-メチルプロボキシ]-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(93) 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(94) 2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(95) 2-[4-(シクロペントキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(96) 2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

50

(97) 2-[4-(2, 2-ジメチルプロポキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(98) 4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(99) 4-メチル-2-[4-[(1S)-1-メチルプロポキシ]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(100) 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(101) 2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(102) 2-[4-(シクロペントキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(103) 2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(104) 2-[2-フルオロ-4-イソブトキシ-5-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(105) 2-[2-フルオロ-4-イソブトキシ-5-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(106) 4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(107) 4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(108) 2-[4-(2-メトキシフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(109) 2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(110) 4-メチル-2-[4-(4-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(111) 2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(112) 2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(113) 2-[4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(114) 2-[4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(115) 2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(116) 4-メチル-2-[4-(3-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(117) 4-メチル-2-[4-(4-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(118) 2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(119) 2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(120) 2-[4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

(121) 2-[4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

50

- (1 2 2) 2- [4- (3-フルオロフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 3) 4-メチル- 2- [4- (2-メチルフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 4) 4-メチル- 2- [4- (3-メチルフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 5) 2- [4- (2-クロロフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 6) 2- [4- (4-フルオロ- 3-メチルフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸 10
- (1 2 7) 2- [4- (4-フルオロ- 2-メトキシフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 8) 2- [4- (4-フルオロ- 2-メチルフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 2 9) 2- [4- (2, 4-ジフルオロフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 0) 2- [4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 1) 2- [4- (2-メトキシフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸 20
- (1 3 2) 2- [4- (3-フルオロフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 3) 4-メチル- 2- [4- (2-メチルフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 4) 2- [4- (2-クロロフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 5) 2- [4- (4-フルオロ- 3-メチルフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 6) 2- [4- (4-フルオロ- 2-メトキシフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸 30
- (1 3 7) 2- [4- (4-フルオロ- 2-メチルフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 8) 2- [4- (2, 4-ジフルオロフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 3 9) 2- [4- (2, 6-ジフルオロフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 0) 2- [4- (2-シアノフェノキシ)- 3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 1) 2- [4- (2-シアノフェノキシ)- 3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸 40
- (1 4 2) 4-メチル- 2- [3- (1-メチルテトラゾール- 5-イル) - 4-フェニルフェニル] - 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 3) 4-メチル- 2- [3- (2-メチルテトラゾール- 5-イル) - 4-フェニルフェニル] - 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 4) 2- [4-イソブトキシ- 3- (5-メチル- 1, 2, 4-オキサジアゾール- 3-イル) フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 5) 2- (4-イソブトキシ- 3-イソオキサゾール- 3-イル-フェニル) - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸
- (1 4 6) 2- [4-イソブトキシ- 3- [5- (メトキシメチル) イソオキサゾール- 3-イル] フェニル] - 4-メチル- 1, 3-チアゾール- 5-カルボン酸 50

- (147) 2-[4-イソブトキシ-3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (148) 2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (149) 1-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (150) 3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (151) 1-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (152) 1-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (153) 3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (154) 1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (155) 1-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシ-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (156) 1-(4-イソブトキシ-3-ピリミジン-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (157) 3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-ピリミジン-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (158) 3-アミノ-1-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (159) 3-アミノ-1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (160) 3-アミノ-1-[3-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシ-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (161) 1-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (162) 3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (163) 1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (164) 1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (165) 3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (166) 1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
- (167) 2-[5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (168) 4-メチル-2-[5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (169) 2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (170) 4-メチル-2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
- (171) 2-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

50

(172) 2-(5-イソブトキシ-4-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(173) 2-[4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-イソブトキシ-2-ピリジル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(174) 2-(5-イソブトキシ-4-イソチアゾール-4-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

(175) 1-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【請求項15】

請求項1～14のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

10

【請求項16】

請求項1～14のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、キサンチンオキシダーゼ阻害剤。

【請求項17】

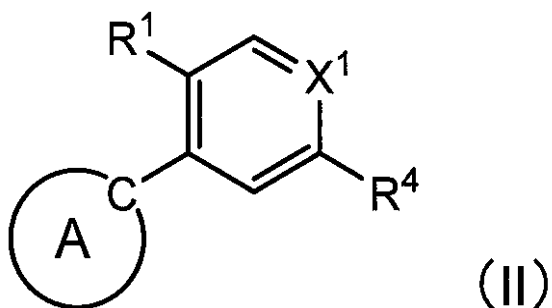
請求項1～14のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患の治療薬または予防薬。

【請求項18】

20

式(II)で表される化合物。

【化4】

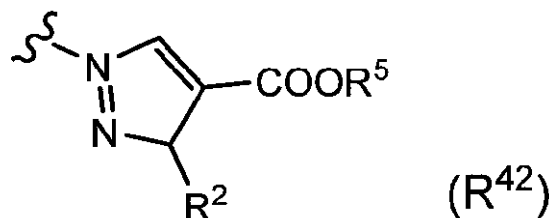
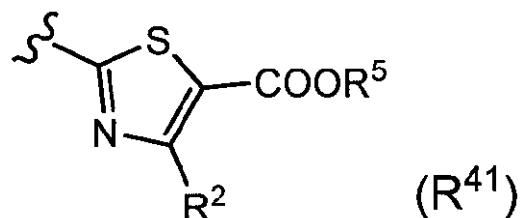


30

〔式中、

R⁴は、次のR⁴¹またはR⁴²を表す。

【化5】



40

R⁵は、カルボキシル基の保護基を表す。

R¹、R²、X¹、環Aの定義は式(I)と同じである。]

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する新規化合物、およびその製造方法、ならびに該化合物を有効成分として含有するキサンチンオキシダーゼ阻害剤に関する。

特に、本発明は、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの

50

関与する疾患の治療薬または予防薬として有益なアゾールカルボン酸誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

キサンチンオキシダーゼは核酸代謝においてヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への変換を触媒する酵素である。

キサンチンオキシダーゼの作用に対して、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は尿酸合成を阻害することで血中尿酸値を低下させる。すなわち、高尿酸血症およびこれに起因する各種疾患の治療に有効である。一方、高尿酸血症が持続して尿酸塩結晶が沈着した結果として起こる病態として、痛風と呼ばれる痛風関節炎、痛風結節がある。また、高尿酸血症は肥満、高血圧、脂質異常症および糖尿病などに関連した生活習慣病やメタボリックシンドロームの因子として重要視されており、最近では疫学調査により腎障害、尿路結石、心血管疾患の危険因子であることが明らかにされつつある（日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会編，「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版」，メディカルレビュー社，2010）。また、キサンチンオキシダーゼ阻害剤は、その活性酸素種発生阻害活性により、活性酸素種が関与する疾患の治療への有用性、例えば、血管機能改善作用を通じた心血管疾患の治療への有用性が期待されている（C i r c u l a t i o n . 2 0 0 6 ; 1 1 4 : 2 5 0 8 - 2 5 1 6 ）。

【0003】

臨床では、高尿酸血症の治療薬としてアロプリノール、フェブキソスタットが使用されているが、アロプリノールには、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症、肝障害、腎機能障害等の副作用が報告されている（N i p p o n R i n s h o , 2 0 0 3 ; 6 1 , S u p p u l . 1 : 1 9 7 - 2 0 1 ）。

キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物としては、例えば、2-フェニルチアゾール誘導体（特許文献1～3）、フェニルピラゾール誘導体（特許文献4～6）、トリアリールカルボン酸誘導体（特許文献7～10）が報告されている。また、6-インドールチアゾール誘導体（特許文献11および12）、6-インドールピラゾール誘導体（特許文献12）等、中央2環性の複素環であるカルボン酸誘導体が報告されている。

一方、特許文献13および特許文献14には、中央にベンゼン環を有するジチアゾールカルボン酸誘導体が報告されている。また、特許文献15および特許文献16には、ビフェニルチアゾールカルボン酸誘導体が報告されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】国際公開第92/09279号

【特許文献2】特開2002-105067号

【特許文献3】国際公開第96/31211号

【特許文献4】特開昭59-95272号

【特許文献5】国際公開第98/18765号

【特許文献6】特開平10-310578号

【特許文献7】国際公開第2007/043457号

【特許文献8】国際公開第2007/097403号

【特許文献9】国際公開第2008/126770号

【特許文献10】国際公開第2008/126772号

【特許文献11】国際公開第2010/044404号

【特許文献12】国際公開第2010/093191号

【特許文献13】国際公開第2011/139886号

【特許文献14】国際公開第2011/101867号

【特許文献15】国際公開第2010/018458号

【特許文献16】国際公開第2010/128163号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

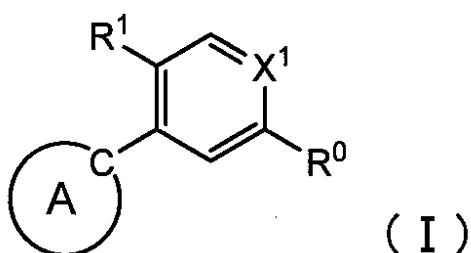
本発明が解決しようとする課題は、新規のキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物を提供することである。更に、本発明の課題は、優れた尿酸低下作用を有する化合物を提供することである。また、本発明の別の課題は、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0006】

発明者らはキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する化合物について鋭意研究を行った結果、下記式（I）

【化1】



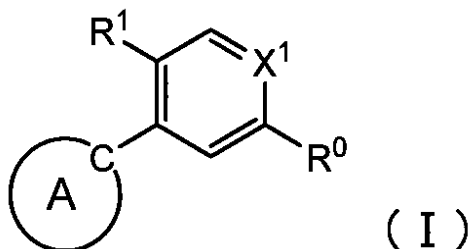
で表される化合物が、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有すること、更には、優れた尿酸低下作用を伴うキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有すること、更には、特に優れた長時間にわたる尿酸低下作用を可能とする持続的なキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有することを見出して本発明を完成した。更に、このアゾールカルボン酸誘導体は、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等の良好な治療薬または予防薬になりうることを見出して本発明を完成した。

【0007】

すなわち、本発明は

〔1〕 式（I）で表される化合物またはその製薬学的に許容される塩：

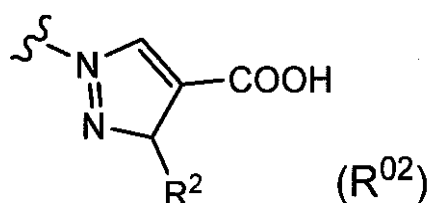
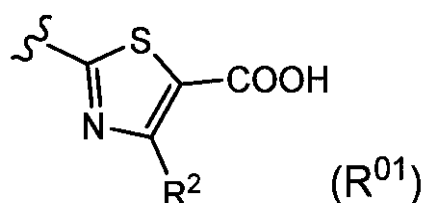
【化2】



〔式中、

R^0 は、次の R^{01} または R^{02} を表す。

【化3】



R^1 は、1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基もし

くはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、OR、環を形成していてもよいNRR'、またはSRを表し、ここで、RおよびR'は独立して、水素原子、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基、または1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。

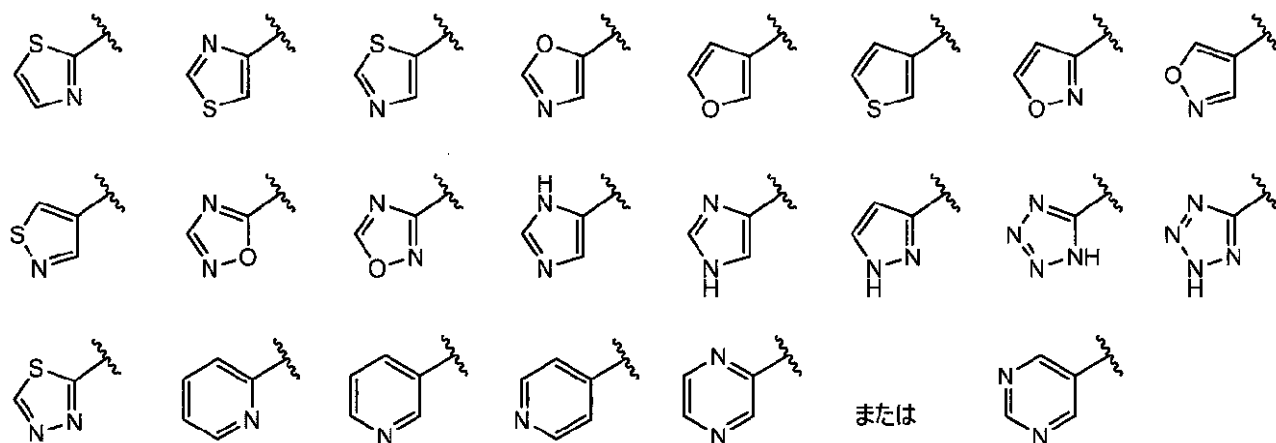
R²は、水素原子、アミノ基、または1もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基を表す。

X¹は、CR³または窒素原子を表し、ここで、R³は水素原子、またはハロゲン原子を表す。

環Aは、1もしくは複数の炭素数1～3のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群より選択される1～4個の基で置換されていてもよい5または6員の単環性のヘテロアレーンを表す。]

[2] 環Aにおけるヘテロアレーンが、

【化4】



である、[1]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[3] X¹がCR³であり、R³が水素原子またはフッ素原子である、[1]または[2]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[4] X¹が窒素原子である、[1]または[2]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[5] R⁰がR^{0 1}である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[6] R²がメチル基である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[7] R²が水素原子である、[1]～[5]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[8] R⁰がR^{0 2}である、[1]～[4]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[9] R²が水素原子またはアミノ基である、[8]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[10] R¹がORである、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[11] Rが1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基である、[10]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[12] Rが1もしくは複数の炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ

基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基である、[10]記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[13] R^1 が1もしくは複数の炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である、[1]～[9]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩；

[14] 化合物番号(1)～(175)の化合物またはその製薬学的に許容される塩。

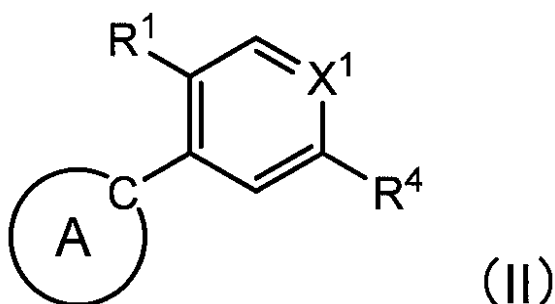
[15] [1]～[14]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物；

[16] [1]～[14]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、キサントシンオキシダーゼ阻害剤；

[17] [1]～[14]のいずれかに記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、腎疾患、呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患の治療薬または予防薬；および

[18] 式(II)で表される化合物。

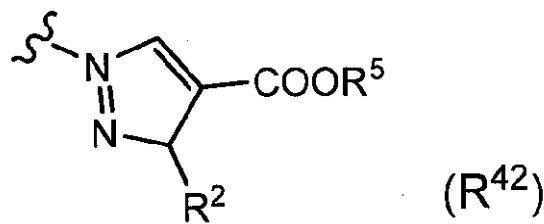
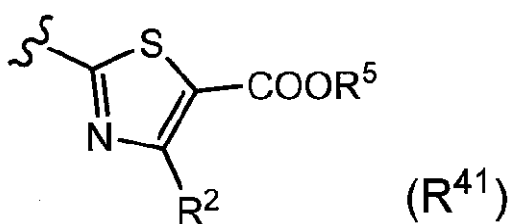
【化5】



〔式中、

R^4 は、次の R^{41} または R^{42} を表す。

【化6】



R^5 は、カルボキシル基の保護基を表す。

R^1 、 R^2 、 X^1 、環Aの定義は式(I)と同じである。]

である。

【発明の効果】

【0008】

本発明は、高いキサントシンオキシダーゼ阻害活性を有する新規化合物、およびその製造方法を提供する。さらに本発明化合物は、特に、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサントシンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本明細書で単独または組み合わせて用いられる用語を以下に説明する。特段の記載がない限り、各置換基の説明は、各部位において共通するものとする。なお、いずれかの変数が、任意の構成要素においてそれぞれ存在するとき、その定義はそれぞれの構成要素において独立している。また、置換基および変数の組み合わせは、そのような組み合わせが化

10

20

30

40

50

学的に安定な化合物をもたらす限り許される。

【0010】

「キサンチンオキシダーゼ」は、一般に、ヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への酸化反応を触媒する酵素という広義と、同反応を触媒する酵素の1つであるオキシダーゼ型のキサンチンオキシドレダクターゼという狭義で用いられるが、本発明において、「キサンチンオキシダーゼ」とは、特に断りのない限り、ヒポキサンチンからキサンチン、さらに尿酸への酸化反応を触媒する酵素を総称する。この反応を担うキサンチンオキシドレダクターゼには、オキシダーゼ型とデヒドロゲナーゼ型の2つの型が存在するが、いずれの型も本発明のキサンチンオキシダーゼに含まれる。「キサンチンオキシダーゼ阻害活性」、「キサンチンオキシダーゼ阻害剤」等においても、特に断りのない限り、「キサンチンオキシダーゼ」は上記定義と同じ意味を有する。

10

【0011】

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

【0012】

本発明において「アルキル基」とは、1価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素基を意味する。「炭素数1～8のアルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、*t*-ペンチル基、イソヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、およびシクロヘブチルメチル基等が挙げられる。「炭素数1～6のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソプロピル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。「炭素数1～3のアルキル基」としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基等が挙げられる。

20

30

【0013】

本発明において「アルキレン基」とは、前記「アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味する。「炭素数1～6のアルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、*n*-プロピレン基、イソプロピレン基、*n*-ブチレン基、イソブチレン基、*n*-ペンチレン基、*n*-ヘキシレン基、シクロプロピレン基、シクロブチレン基、シクロヘキシレン基等が挙げられる。

40

【0014】

本発明において「アルコキシ基」とは、1価の飽和の直鎖、環状または分岐状脂肪族炭化水素オキシ基を意味する。「炭素数1～8のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*n*-ペンチロキシ基、*n*-ヘキサオキシ基、イソプロポキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、シクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘブ

50

チルオキシ基、シクロプロピルメトキシ基、シクロブチルメトシキ基、シクロペンチルメトキシ基、およびシクロヘキシルメトキシ基等が挙げられる。「炭素数1～3のアルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基等が挙げられる。

【0015】

本発明において「アリール基」とは、炭素数が6～10個の単環性または二環性の芳香族炭化水素基を意味する。アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、インデニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、およびアズレニル基等が挙げられる

本発明において「ヘテロアレーン」とは、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子より選択される1～5個のヘテロ原子を有する単環性または二環性の芳香族複素環を意味する。10
ピリジン、ピラジン、ピリミジン、フラン、チオフェン、ピロール、イソオキサゾール、イソチアゾール、ピラン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、ピラゾール、トリアジン、トリアゾール、テトラゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール等が挙げられる。「5または6員の単環性のヘテロアレーン」とは、上記「ヘテロアレーン」のうち、5または6員の単環性のものを意味する。

【0016】

本発明において「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子、および窒素原子より選択される1～5個のヘテロ原子を有する単環性または二環性の芳香族複素環基を意味する。20
ヘテロアリール基としては、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピラニル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、トリアジニル基、トリアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基等が挙げられる。

【0017】

本発明において「置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を表す。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。「置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基」、「置換されていてもよい炭素数1～3のアルキル基」30
等も同様の意味を表す。

【0018】

本発明において「置換されていてもよい炭素数1～8のアルコキシ基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基を表す。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。「置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基」、「置換されていてもよい炭素数1～3のアルコキシ基」等も同様の意味を表す。

【0019】

本発明において、アルキル基がアルコキシ基で置換されている場合、アルキル基とアルコキシが一緒になって含酸素飽和環を形成していてもよい。かかる環としては、オキシラン、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられる。

【0020】

本発明において「置換されていてもよいアリール基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよいアリール基を意味する。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0021】

本発明において「置換されていてもよいヘテロアレーン」、「置換されていてもよいヘテロアリール基」とは、置換可能な位置に1または複数の置換基を有していてもよいヘテロアレーン、ヘテロアリール基をそれぞれ意味する。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

10

20

30

40

50

【0022】

本発明において「カルボキシル基の保護基」とは、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley & Sons, Inc. に記載の一般的なカルボキシル基の保護基であり、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ヘプチル基、トープチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、メトキシエトキシメチル基、メトキシエチル基、ベンジル基、トープチルジメチルシリル基等を挙げることができる。

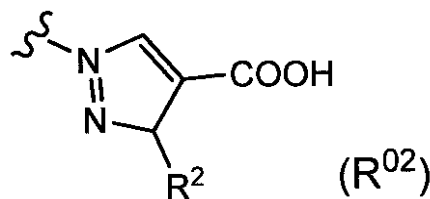
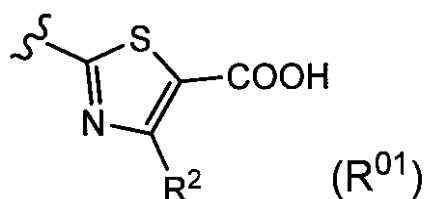
【0023】

本発明において「フェノール性水酸基の保護基」とは、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley & Sons, Inc. に記載の一般的なフェノール性水酸基の保護基であり、例えば、メチル基、イソプロピル基、アリル基、トープチル基、メトキシメチル基、メチルチオメチル基、メトキシエトキシメチル基、1-エトキシエチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、アセチル基、トリメチルシリル基、トープチルジメチルシリル基等を挙げることができる。

R^0 は、次の R^{01} または R^{02} を表す。

【0024】

【化7】



【0025】

式(I)中、 R^1 は、1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基、OR、環を形成していてもよいNRR'、またはSRを表す。ここで、R及びR'は独立して、水素原子、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基、または1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいヘテロアリール基を表す。 R^1 が環を形成していてもよいNRR'において、「NRR'が環を形成する」とは、RおよびR'が、それらが結合する窒素原子と一緒にあって含窒素飽和環を形成することをいう。 R^1 は、好ましくは、ORである。 R^1 がORまたはSRのとき、Rは、好ましくは、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくは水酸基で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基、または1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基である。より好ましくは、1もしくは複数の炭素数1～8のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～8のアルキル基である。特に好ましくは、イソプロピル基、イソブチル基、ネオペンチル基である。

【0026】

R^1 が1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子もしくはシアノ基で置換されていてもよいアリール基のとき、好ましくは、1もしくは複数の炭素数1～3のアルキル基、炭素数1～3のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であり、より好ましくは、フッ素原子で置換されていてもよいフェニル基である。

【0027】

式(I)中、 R^2 は、水素原子、アミノ基、または1もしくは複数のハロゲン原子で置

換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキル基を表す。好ましくは、水素原子または炭素数 1～3 のアルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。より好ましくは、水素原子およびメチル基である。特に好ましくは、メチル基である。

【0028】

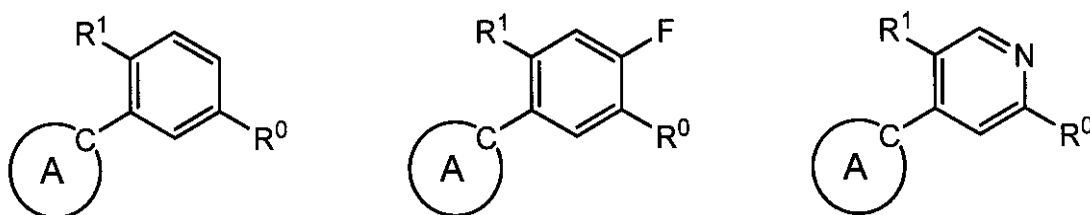
R^0 が R^{01} の場合の、好ましい基は上記のとおりである。 R^0 が R^{02} の場合、上記の好ましい R^2 に加えて、アミノ基および 1 もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～3 のアルキル基も好ましい基として挙げることができる。 R^0 が R^{02} のとき、より好ましい R^2 は水素原子およびアミノ基である。

【0029】

式 (I) 中、 X^1 は CR^3 または窒素原子を表し、 R^3 は水素原子またはフッ素原子を表し、例えば、以下の構造式で表すことができる。

【0030】

【化 8】

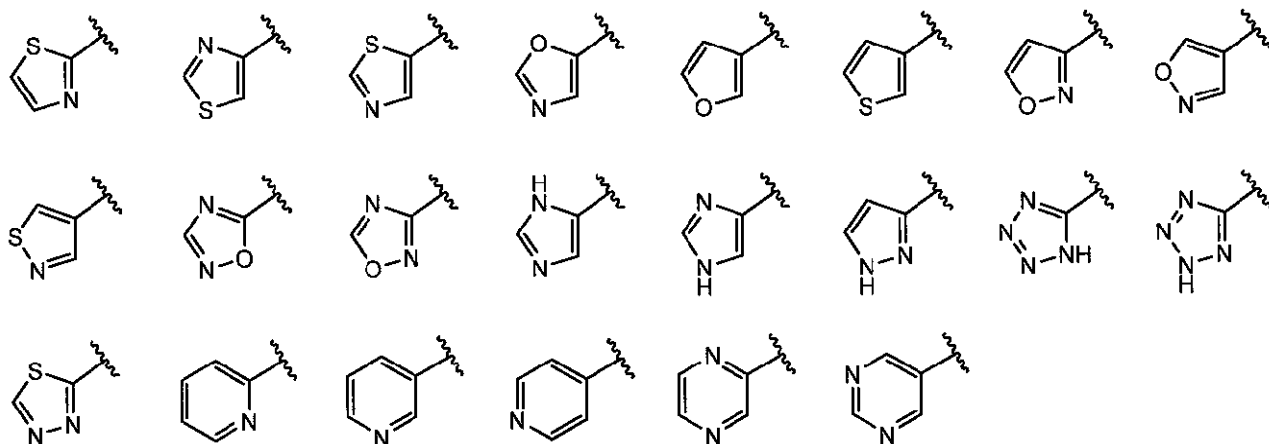


【0031】

式 (I) 中、環 A は、環 A 上の炭素原子により、 X^1 を含むベンゼンまたはピリジン環と結合する。環 A は、1 もしくは複数の炭素数 1～3 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基、1 もしくは複数のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群より選択される 1～4 個の基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環性のヘテロアレーンを表す。環 A における 5 または 6 員の単環性のヘテロアレーンとしては、次のような構造を挙げるができる。

【0032】

【化 9】

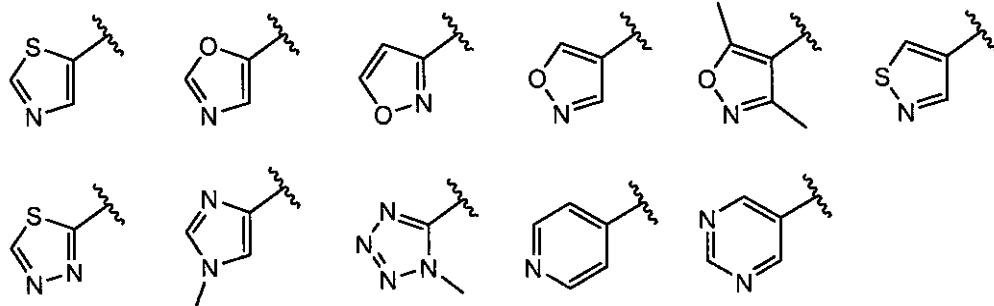


【0033】

環 A は、好ましくは、1 または 2 個の炭素数 1～3 のアルコキシ基で置換されていてもよい 1 または 2 個の炭素数 1～3 のアルキル基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環性のヘテロアレーンを表す。より好ましくは、1 または 2 個のメチル基で置換されていてもよい 5 または 6 員の単環性のヘテロアレーンを表す。好ましい環 A の具体例は、例えば、以下のとおりである。

【0034】

【化 1 0】



10

【0 0 3 5】

本発明の化合物は優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を示す化合物である。また、本発明の化合物は、優れた尿酸低下作用を有する。

好ましい化合物の具体例としては、以下の化合物を挙げることができる。

【0 0 3 6】

【化 1 1】

化合物番号	構造	名称
<u>1</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(2-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>2</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(3-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>3</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(4-ピリジル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>4</u>		2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-2-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>5</u>		2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-4-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>6</u>		2-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>7</u>		2-(4-イソブトキシ-3-ピラジン-2-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【化 1 2】

化合物番号	構造	名称
<u>8</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(3-チエニル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>9</u>		2-[3-(3-フリル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>10</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>11</u>		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>12</u>		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>13</u>		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>14</u>		2-[4-(シクロペントキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0038】

10

20

30

40

50

【化 1 3】

化合物番号	構造	名称
<u>15</u>		2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-チアゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>16</u>		2-[3-(3-フリル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>17</u>		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(3-フリル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>18</u>		2-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>19</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>20</u>		2-(4-イソブトキシ-3-イソキサゾール-4-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>21</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0039】

10

20

30

40

50

【化 1 4】

化合物番号	構造	名称
<u>22</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>23</u>		2-[3-(1H-イミダゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>24</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチルイミダゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>25</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(1-メチルピラゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>26</u>		2-(4-イソブトキシ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>27</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>28</u>		2-[3-(1,2-ジメチルイミダゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

【0040】

50

【化 1 5】

化合物番号	構造	名称
<u>29</u>		2-[3-(2, 3-ジメチルイミダゾール-4-イル)-4-イソプロトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>30</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2, 2-ジメチルプロポキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>31</u>		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>32</u>		2-[4-(シクロペントキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>33</u>		2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>34</u>		2-[4-(2, 2-ジフルオロエトキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>35</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-イソプロポキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

【0041】

10

20

30

40

50

【化 16】

化合物番号	構造	名称
<u>36</u>		2-(4-イソプロポキシ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>37</u>		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-ピリミジン-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>38</u>		2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-ピリミジン-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>39</u>		4-メチル-2-(4-フェノキシ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>40</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>41</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2-フルオロフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>42</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2-メトキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0042】

10

20

30

40

50

【化 17】

化合物番号	構造	名称
<u>43</u>		2-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>44</u>		4-メチル-2-[4-(2-メチルフェノキシ)-3-ピリミジン-5-イル-フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>45</u>		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-ピリミジン-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>46</u>		2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-ピリミジン-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>47</u>		2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-ピリミジン-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>48</u>		2-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-3-ピリミジン-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>49</u>		4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-(3-ピリジル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

【0043】

10

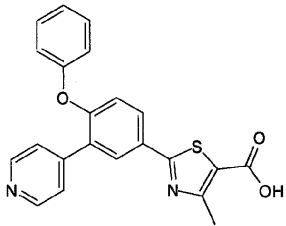
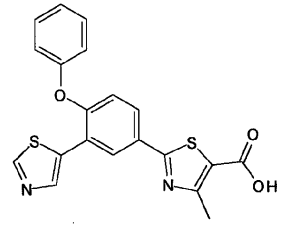
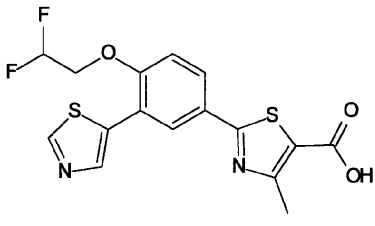
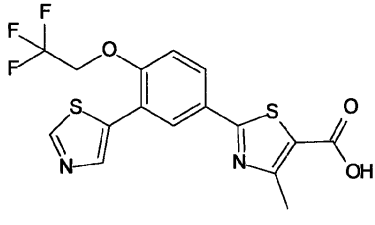
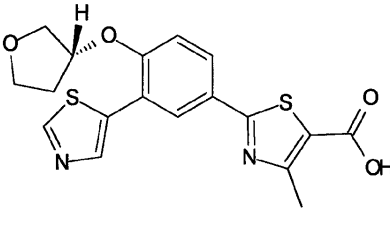
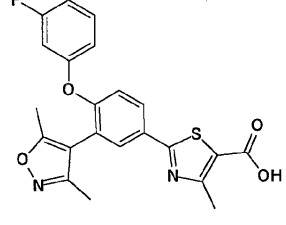
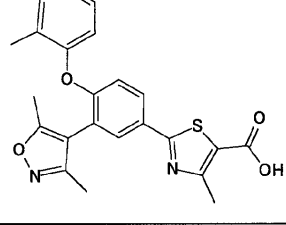
20

30

40

50

【化 1 8】

化合物番号	構造	名称
<u>50</u>		4-メチル-2-[4-フェノキシ-3-(4-ピリジル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>51</u>		4-メチル-2-(4-フェノキシ-3-チアゾール-5-イルフェニル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>52</u>		2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-チアゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>53</u>		4-メチル-2-[3-チアゾール-5-イル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>54</u>		4-メチル-2-[4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシ-3-チアゾール-5-イルフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>55</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(3-フルオロフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>56</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2-メチルフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0044】

10

20

30

40

50

【化 19】

化合物番号	構造	名称
<u>57</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(3-メチルフエノキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>58</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(4-メチルフエノキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>59</u>		2-[4-(2-クロロフェノキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>60</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(4-フルオロ-3-メチルフエノキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>61</u>		2-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(4-フルオロ-2-メチルフエノキシ)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>62</u>		2-[4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>63</u>		2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

【0045】

10

20

30

40

50

【化 20】

化合物番号	構造	名称
<u>64</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>65</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>66</u>		2-[3-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>67</u>		2-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>68</u>		2-(2-フルオロ-4-イソブトキシ-5-オキサゾール-5-イル-フェニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>69</u>		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>70</u>		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0046】

10

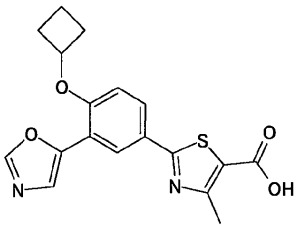
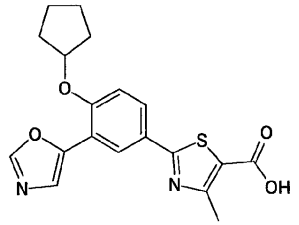
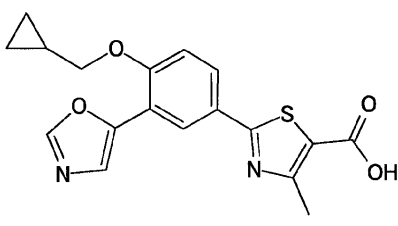
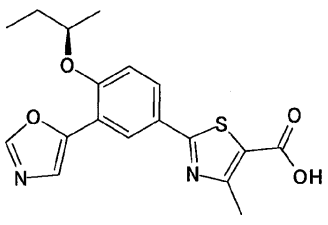
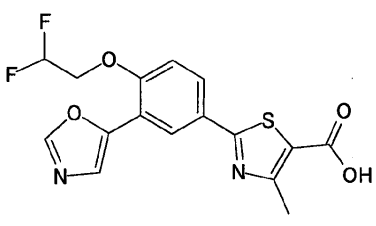
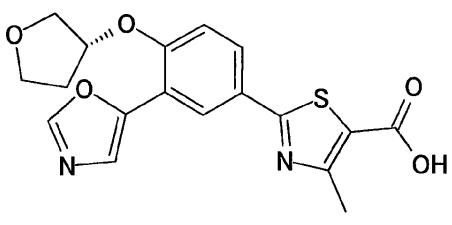
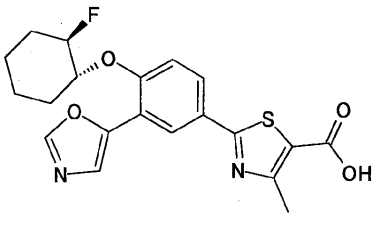
20

30

40

50

【化 2 1】

化合物番号	構造	名称
<u>71</u>		2-[4-(シクロブトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>72</u>		2-[4-(シクロペントキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>73</u>		2-[4-(シクロプロピルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>74</u>		4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>75</u>		2-[4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>76</u>		4-メチル-2-[3-オキサゾール-5-イル-4-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]オキシフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>77</u>		2-[4-[(1R,2R)-2-フルオロシクロヘキサオキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0047】

10

20

30

40

50

【化 2 2】

化合物番号	構造	名称
<u>78</u>		2-[4-(1-シクロプロピルエトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>79</u>		2-[4-(1,2-ジメチルプロポキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>80</u>		4-メチル-2-[4-[(2-メチルシクロプロピル)メトキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>81</u>		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>82</u>		4-メチル-2-[4-[(3-メチルオキシタン-3-イル)メトキシ]-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>83</u>		2-[4-イソプロトキシ-3-(4-メチルオキサゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>84</u>		2-[4-イソプロトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0048】

10

20

30

40

50

【化 2 3】

化合物番号	構造	名称
<u>85</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(2H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>86</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>87</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>88</u>		2-[3-(2-エチルテトラゾール-5-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>89</u>		2-[3-(1-エチルテトラゾール-5-イル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>90</u>		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>91</u>		4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0049】

10

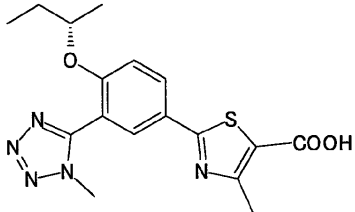
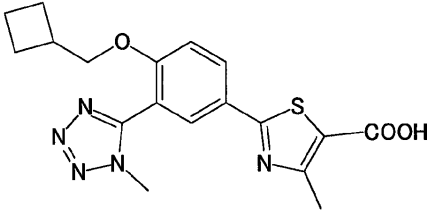
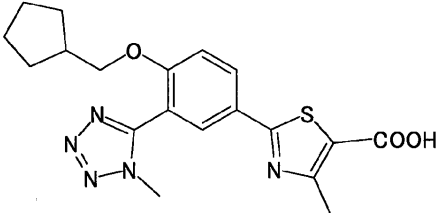
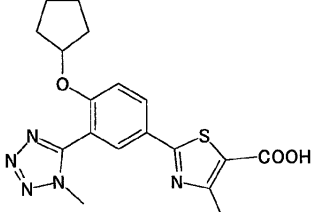
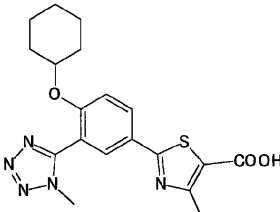
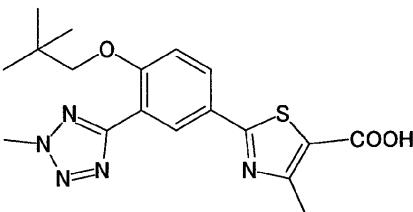
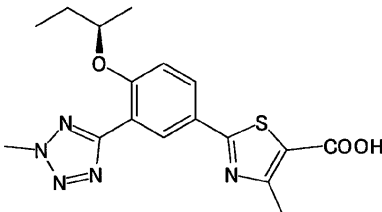
20

30

40

50

【化 2 4】

化合物番号	構造	名称
<u>92</u>		4-メチル-2-[4-[(1S)-1-メチルプロポキシ]-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>93</u>		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>94</u>		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>95</u>		2-[4-(シクロペントキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>96</u>		2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>97</u>		2-[4-(2,2-ジメチルプロポキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>98</u>		4-メチル-2-[4-[(1R)-1-メチルプロポキシ]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0050】

10

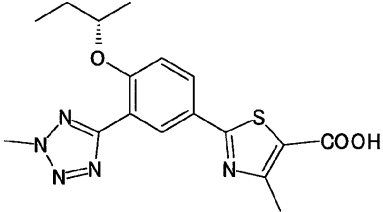
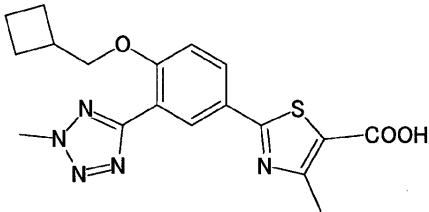
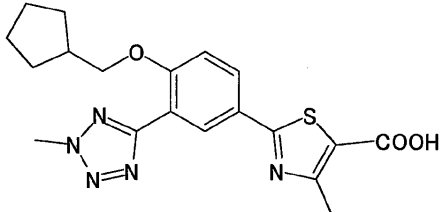
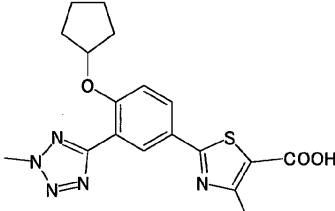
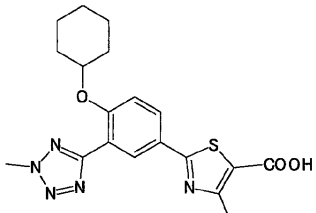
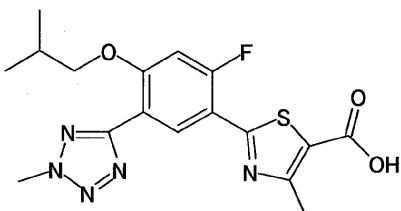
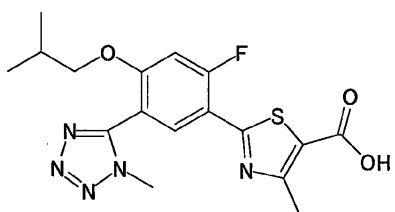
20

30

40

50

【化 2 5】

化合物番号	構造	名称
<u>99</u>		4-メチル-2-[4-[(1S)-1-メチルプロポキシ]-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>100</u>		2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>101</u>		2-[4-(シクロペンチルメトキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>102</u>		2-[4-(シクロペントキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>103</u>		2-[4-(シクロヘキサオキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>104</u>		2-[2-フルオロ-4-イソブトキシ-5-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>105</u>		2-[2-フルオロ-4-イソブトキシ-5-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0051】

10

20

30

40

50

【化 2 6】

化合物番号	構造	名称
<u>106</u>		4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>107</u>		4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>108</u>		2-[4-(2-メトキシフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>109</u>		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>110</u>		4-メチル-2-[4-(4-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>111</u>		2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>112</u>		2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

【化 27】

化合物番号	構造	名称
<u>113</u>		2-[4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>114</u>		2-[4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>115</u>		2-[4-(2-フルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>116</u>		4-メチル-2-[4-(3-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>117</u>		4-メチル-2-[4-(4-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>118</u>		2-[4-(2, 5-ジフルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>119</u>		2-[4-(2-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

【0053】

10

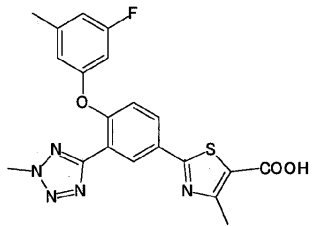
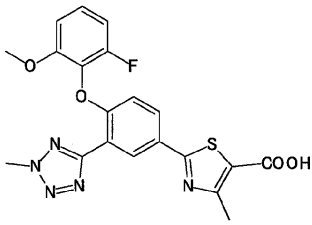
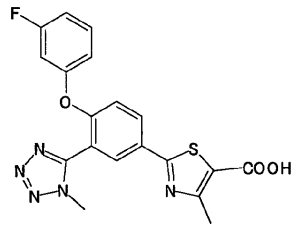
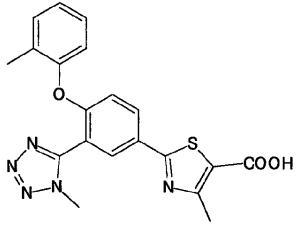
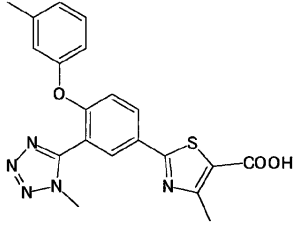
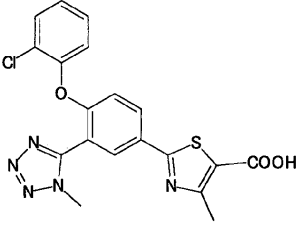
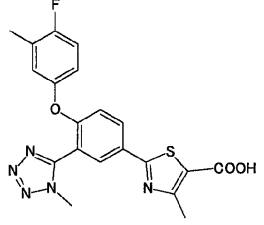
20

30

40

50

【化 2 8】

化合物番号	構造	名称
120		2-[4-(3-フルオロ-5-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
121		2-[4-(2-フルオロ-6-メトキシフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
122		2-[4-(3-フルオロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
123		4-メチル-2-[4-(2-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
124		4-メチル-2-[4-(3-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
125		2-[4-(2-クロロフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
126		2-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

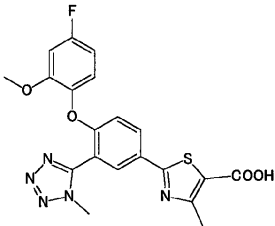
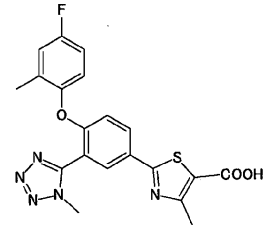
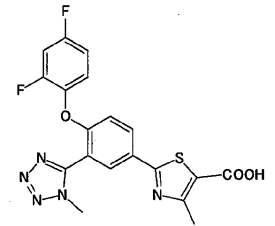
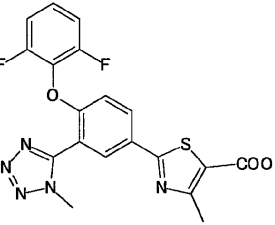
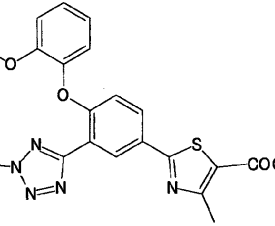
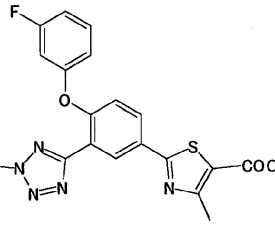
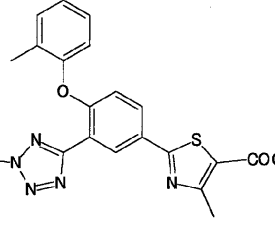
30

40

50

【0054】

【化 2 9】

化合物番号	構造	名称
<u>127</u>		2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>128</u>		2-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>129</u>		2-[4-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>130</u>		2-[4-(2, 6-ジフルオロフェノキシ)-3-(1-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>131</u>		2-[4-(2-メトキシフェノキシ)-3-(2-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>132</u>		2-[4-(3-フルオロフェノキシ)-3-(2-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>133</u>		4-メチル-2-[4-(2-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルトetraゾール-5-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

【0055】

50

【化 3 0】

化合物番号	構造	名称
<u>134</u>		2-[4-(2-クロロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>135</u>		2-[4-(4-フルオロ-3-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>136</u>		2-[4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>137</u>		2-[4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>138</u>		2-[4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>139</u>		2-[4-(2,6-ジフルオロフェノキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>140</u>		2-[4-(2-シアノフェノキシ)-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【0056】

10

20

30

40

50

【化 3 1】

化合物番号	構造	名称
<u>141</u>		2-[4-(2-シアノフェキシ)-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>142</u>		4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>143</u>		4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>144</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>145</u>		2-(4-イソブトキシ-3-イソキサゾール-3-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>146</u>		2-[4-イソブトキシ-3-[5-(メトキシメチル)イソキサゾール-3-イル]フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>147</u>		2-[4-イソブトキシ-3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸

10

20

30

40

【0057】

50

【化 3 2】

化合物番号	構造	名称
148		2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
149		1-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
150		3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
151		1-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
152		1-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
153		3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
154		1-[4-イソブトキシ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【0058】

10

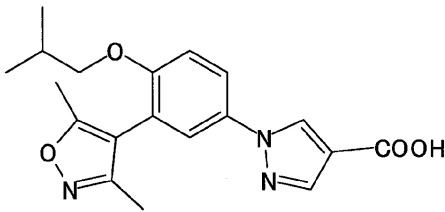
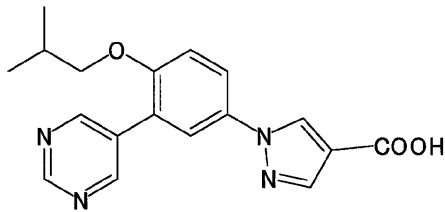
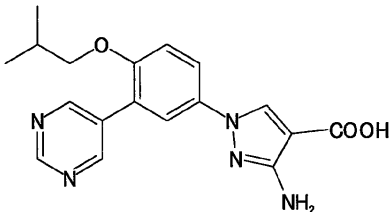
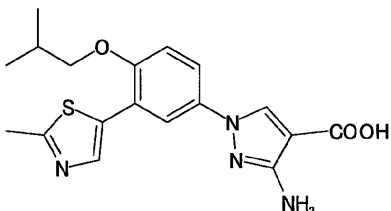
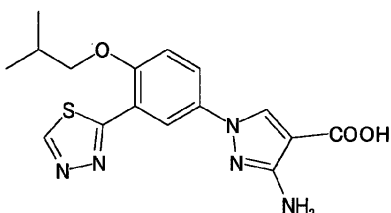
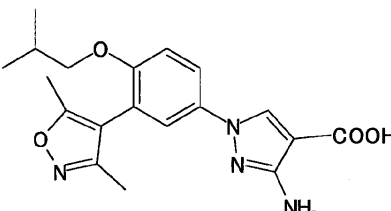
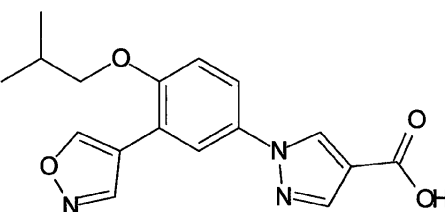
20

30

40

50

【化 3 3】

化合物番号	構造	名称
<u>155</u>		1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>156</u>		1-(4-イソブトキシ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>157</u>		3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-ピリミジン-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>158</u>		3-アミノ-1-[4-イソブトキシ-3-(2-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>159</u>		3-アミノ-1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>160</u>		3-アミノ-1-[3-(3, 5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-4-イソブトキシフェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>161</u>		1-(4-イソブトキシ-3-イソキサゾール-4-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【0059】

10

20

30

40

50

【化 3 4】

化合物番号	構造	名称
<u>162</u>		3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-イソキサゾール-4-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>163</u>		1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>164</u>		1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>165</u>		3-アミノ-1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>166</u>		1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
<u>167</u>		2-[5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>168</u>		4-メチル-2-[5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸

【化 3 5】

化合物番号	構造	名称
<u>169</u>		2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>170</u>		4-メチル-2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>171</u>		2-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>172</u>		2-(5-イソブトキシ-4-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>173</u>		2-[4-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-5-イソブトキシ-2-ピリジル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>174</u>		2-(5-イソブトキシ-4-イソチアゾール-4-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸
<u>175</u>		1-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

【0061】

10

20

30

40

50

このうち、より好ましい化合物は、化合物 2、3、6、9、10、12、14、15、16、18、19、20、22、23、24、25、26、27、32、33、34、35、36、37、38、39、41、42、43、45、46、47、48、49、51、52、53、54、55、56、58、59、62、63、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、89、90、91、92、93、94、95、96、97、99、103、105、106、108、109、110、111、112、113、114、122、123、124、125、126、127、128、129、130、139、140、145、147、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、165、167、168、169、170、172、173、174 および 175 である。

10

【0062】

本発明の前記の式 (I) で表される化合物の製造中間体として用いることができる、前記の式 (II) で表される化合物において、 R^1 、 R^2 、環 A、 X^1 は前記の式 (I) における定義と同じである。 R^5 は、カルボキシ基の保護基を表す。カルボキシ基の保護基の定義は上述の通りであり、好ましくは、メチル基、エチル基、ベンジル基である。

【0063】

<一般的な合成法>

本発明の式 (I) は、例えば、以下に記載されるような合成法のいずれかに従って合成することができる。なお、各式中、 R^1 、 R^2 、 X^1 、環 A は、式 (I) の定義のとおりである。各式中、 R^5 は、式 (II) の定義のとおりである。また、化学式中に記載の、条件としての試薬または溶媒などは、本文にも記載のとおり例示にすぎない。各置換基は、必要に応じて、適切な保護基で保護されていてもよく、適切な段階において脱保護を行ってもよい。なお、適切な保護基およびその除去方法は、この分野で汎用される各置換基の保護基および公知の方法を採用することができ、例えば、PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, THIRD EDITION、John Wiley & Sons, Inc. に記載されている。

20

【0064】

合成法 (A)

化合物 (A-2) の合成

30

【化 36】



【0065】

(式中、 Z^1 は脱離基を表す。) Z^1 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (A-1) におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物 (A-2) を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] -7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが用いられる。本反応は、 $0^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (A-1) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、

40

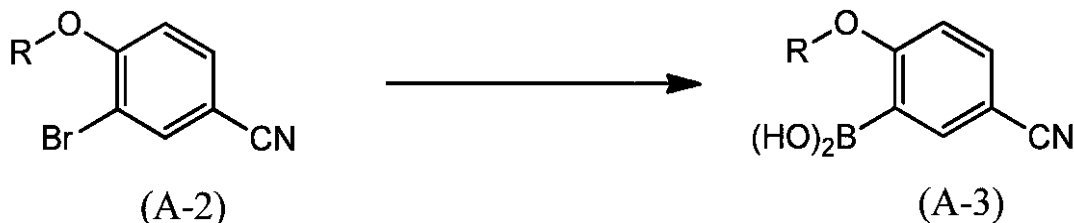
50

等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0066】

化合物 (A-3) の合成

【化 37】



10

【0067】

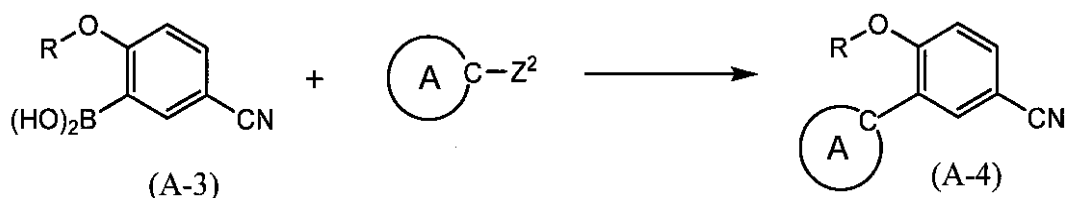
本反応は、化合物 (A-2) におけるブロモ基を強塩基によりリチウム化させた後に、ホウ酸エステルを反応させた後に、酸によりボロン酸エステルをボロン酸へと加水分解することにより化合物 (A-3) を合成する方法である。本反応は、化合物 (A-2) とホウ酸エステルを等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、 $-78 \sim 0^\circ\text{C}$ において等量あるいは小過剰の強塩基を加え、通常 0.5～12 時間反応させた後に、塩酸等の酸を加えることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる強塩基としては、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムまたはs-ブチルリチウム等が用いられる。また、ホウ酸エステルとしては、トリメトキシホウ酸、トリエトキシホウ酸、トリイソプロポキシホウ酸等が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

20

【0068】

化合物 (A-4) の合成

【化 38】



30

【0069】

(式中、 Z^2 は脱離基を表す。) Z^2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、ボロン酸化合物 (A-3) と脱離基を有する複素環化合物とをカップリング反応させることにより化合物 (A-4) を合成する方法である。本反応は、化合物 (A-3) と複素環化合物を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水

40

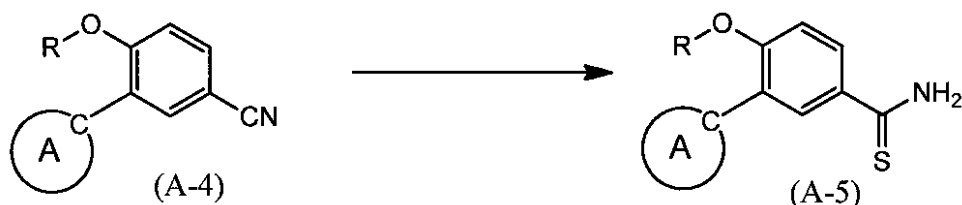
50

素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

【0070】

化合物 (A-5) の合成

【化39】



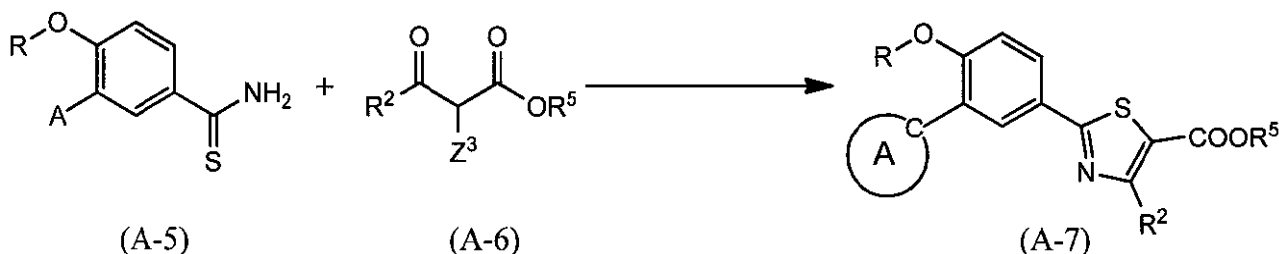
【0071】

本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式 (A-4) で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源を酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、化合物 (A-4) と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。酸性物質としては、塩酸、硫酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

【0072】

化合物 (A-7) の合成

【化40】



【0073】

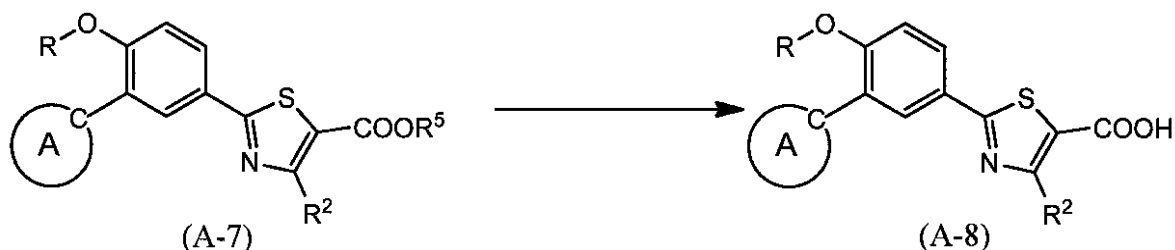
(式中、Z³ は脱離基を表す。) Z³ で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (A-5) と (A-6) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメト

キシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) などが挙げられる。

【0074】

化合物 (A-8) の合成

【化41】



【0075】

本反応は、化合物 (A-7) の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (A-8) を合成する方法である。本反応は、化合物 (A-7) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

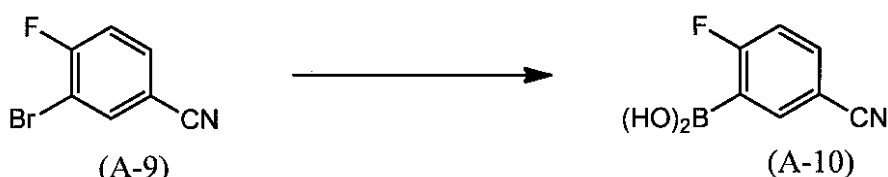
【0076】

以下、式 (I) の化合物が R^1 が OR、環を形成していてもよい NRR' または SR である場合の合成法を示す。

【0077】

化合物 (A-10) の合成

【化42】



【0078】

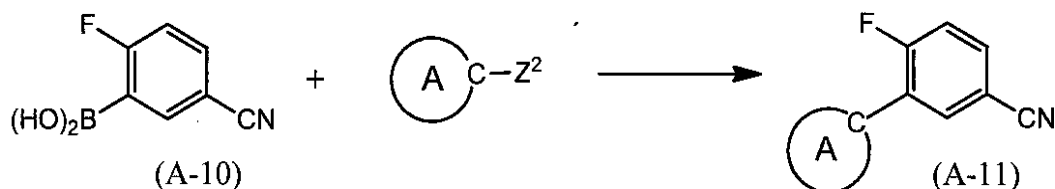
本反応は、化合物 (A-9) におけるプロモ基を強塩基によりリチウム化させた後に、ホウ酸エステルを反応させた後に、酸によりボロン酸エステルをボロン酸へと加水分解することにより化合物 (A-10) を合成する方法である。本反応は、化合物 (A-9) と

ホウ酸エステルを等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ において等量あるいは小過剰の強塩基を加え、通常0.5～12時間反応させた後に、塩酸等の酸を加えることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。用いる強塩基としては、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムまたは*s*-ブチルリチウム等が用いられる。また、ホウ酸エステルとしては、トリメトキシホウ酸、トリエトキシホウ酸、トリイソプロポキシホウ酸等が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0079】

化合物 (A-11) の合成

【化43】



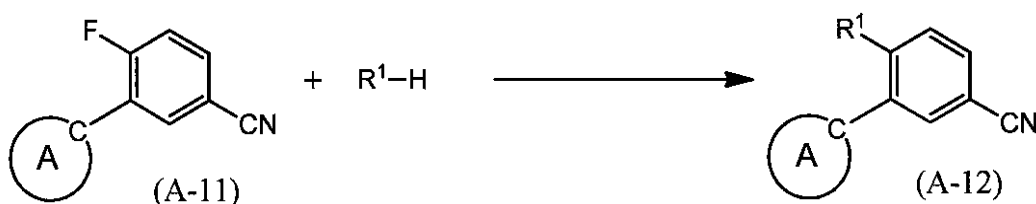
【0080】

(式中、 Z^2 は脱離基を表す。) Z^2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、ボロン酸化合物 (A-10) と脱離基を有する複素環化合物とをカップリング反応させることにより化合物 (A-11) を合成する方法である。本反応は、化合物 (A-10) と複素環化合物を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、*N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF)、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウム・ $\text{BR} > \text{G}$ トキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

【0081】

化合物 (A-12) の合成

【化44】



【0082】

本反応は、アルコール類、アミン類またはチオール類を塩基によりリチウム化、ナトリ

10

20

30

40

50

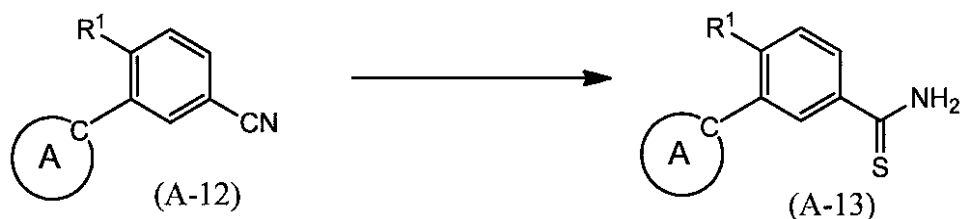
ウム化あるいはカリウム化させた後に、化合物（A-11）と反応させることにより化合物（A-12）を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、トープトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、-20℃～120℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（A-11）に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルコール類、アミン類またはチオール類を加え、通常0.5～12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

【0083】

化合物（A-13）の合成

【化45】



20

【0084】

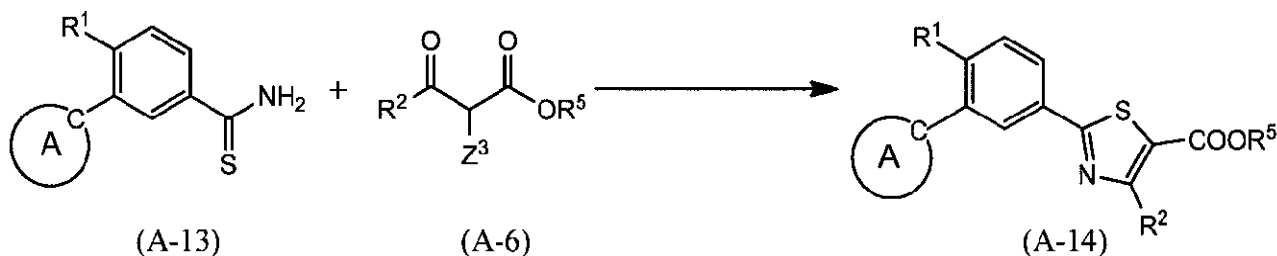
本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式（A-12）で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源を酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、化合物（A-12）と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。酸性物質としては、塩酸、硫酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

30

【0085】

化合物（A-14）の合成

【化46】



40

【0086】

（式中、Z³は脱離基を表す。）Z³で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンス

50

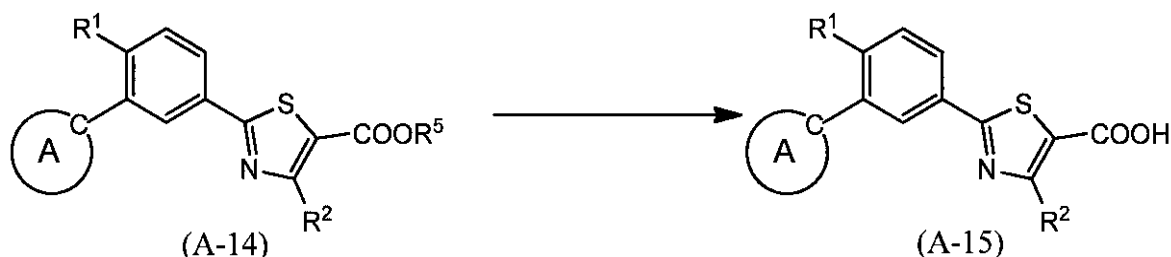
ルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(A-13)と(A-6)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)などが挙げられる。

10

【0087】

化合物(A-15)の合成

【化47】



20

【0088】

本反応は、化合物(A-14)の保護基R⁵を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物(A-15)を合成する方法である。本反応は、化合物(A-14)に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

30

40

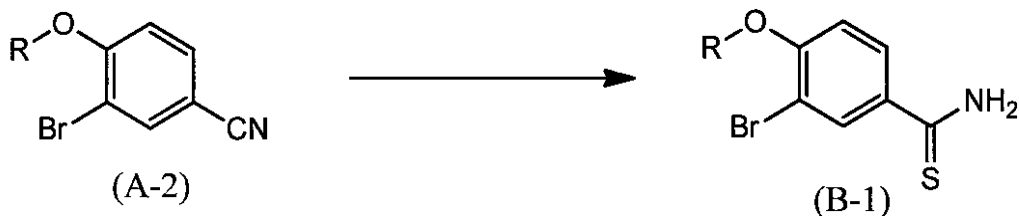
また、式(A-8)の化合物は、以下に記載されるような合成法に従っても合成することができる。

【0089】

(合成法B)

化合物(B-1)の合成

【化 4 8】



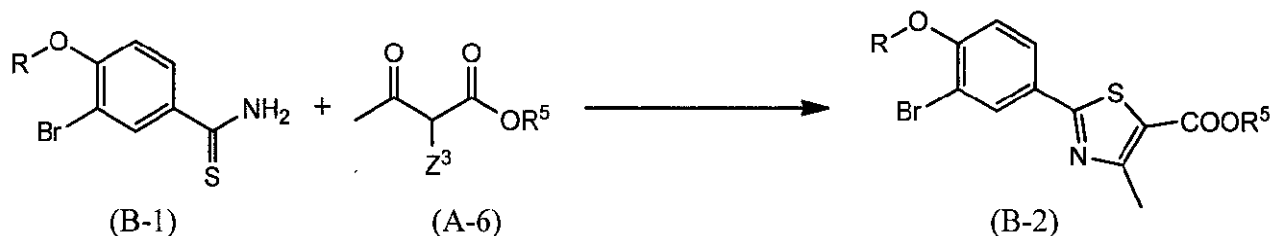
【0090】

本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式（A-2）で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源を酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、化合物（A-2）と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。酸性物質としては、塩酸、硫酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

【0091】

化合物（B-2）の合成

【化 4 9】



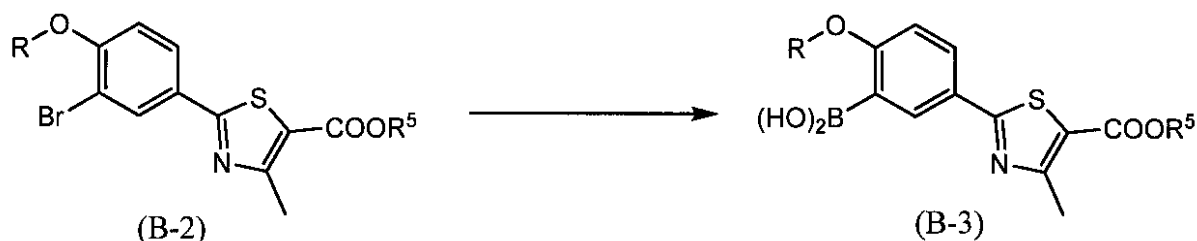
【0092】

（式中、Z³は脱離基を表す。）Z³で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（B-1）と（A-6）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）などが挙げられる。

【0093】

化合物（B-3）の合成

【化50】



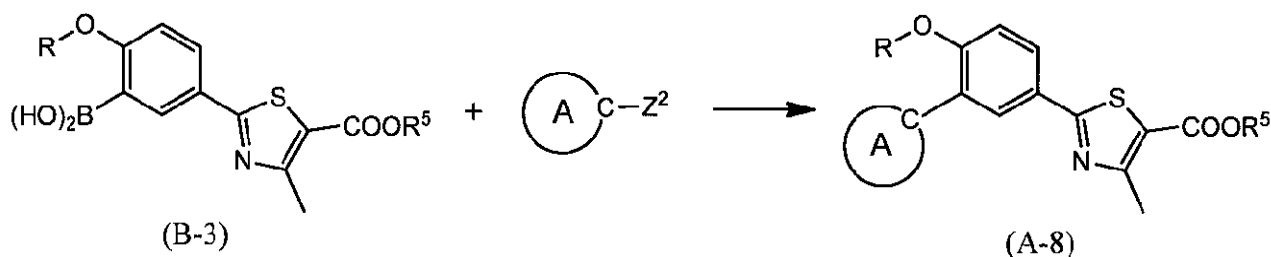
【0094】

本反応は、化合物（B-2）におけるブロモ基を強塩基によりリチウム化させた後に、
 ホウ酸エステルを反応させた後に、酸によりボロン酸エステルをボロン酸へと加水分解す
 ることにより化合物（B-3）を合成する方法である。本反応は、化合物（B-2）とホ
 ウ酸エステルを等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、 $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$
 において等量あるいは小過剰の強塩基を加え、通常0.5～12時間反応させた後に、塩
 酸等の酸を加えることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うこ
 とが好ましい。用いる強塩基としては、*n*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウムまたは
s-ブチルリチウム等が用いられる。また、ホウ酸エステルとしては、トリメトキシホウ
 酸、トリエトキシホウ酸、トリイソプロポキシホウ酸等が挙げられる。ここに、溶媒とし
 ては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、
 1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、
 またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0095】

化合物（A-8）の合成

【化51】



【0096】

（式中、 Z^2 は脱離基を表す。） Z^2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスル
 ホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオ
 キシ基等が挙げられる。本反応は、ボロン酸化合物（B-3）と脱離基を有する複素環化
 合物とをカップリング反応させることにより化合物（A-10）を合成する方法である。
 本反応は、化合物（B-3）と複素環化合物を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に
 不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時
 間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行
 うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トル
 エン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、
 1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化
 水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、*N*，*N*-ジメチルホルムアミド（DMF）、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド
 （DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリ
 ウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム
 、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属
 アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム
 触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ

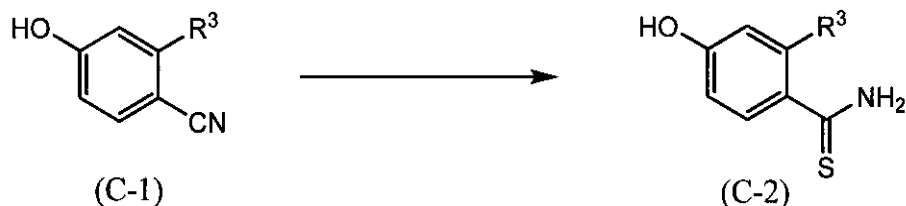
フェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

【0097】

(合成法C)

化合物(C-2)の合成

【化52】



10

【0098】

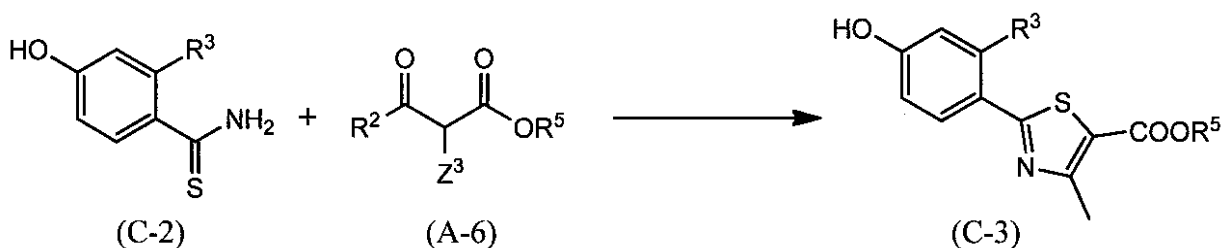
本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式(C-1)で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源とを酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、化合物(C-1)と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。酸性物質としては、塩酸、硫酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

20

【0099】

化合物(C-3)の合成

【化53】



30

【0100】

(式中、Z³は脱離基を表す。)Z³で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(C-2)と(A-6)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナト

40

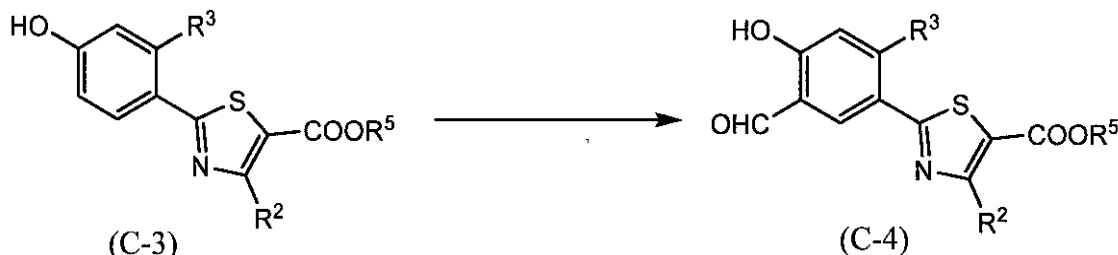
50

リウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) などが挙げられる。

【0101】

化合物 (C-4) の合成

【化54】



10

【0102】

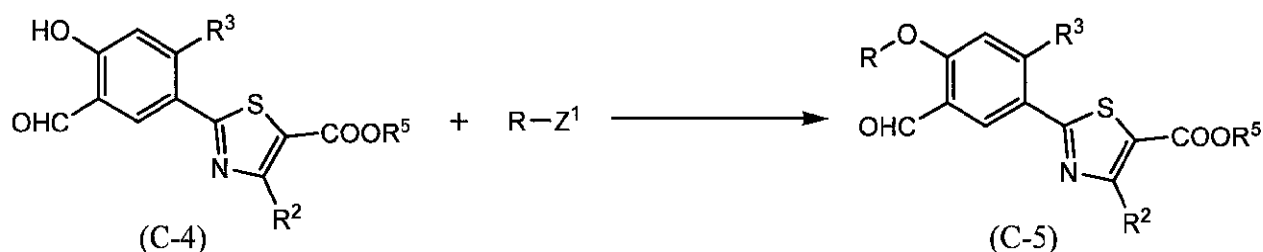
本反応は、化合物 (C-3) を酸触媒存在下で、ヘキサメチレンテトラミン (H M T) と反応させてホルミル化する方法である。本反応は、化合物 (C-3) とヘキサメチレンテトラミン (H M T) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0. 5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。酸触媒としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ポリリン酸等が挙げられる。また、酸触媒を溶媒として用いることもできる。

20

【0103】

化合物 (C-5) の合成

【化55】



30

【0104】

(式中、Z¹は脱離基を表す。) Z¹で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (C-4) におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物 (C-5) を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) 等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃～140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (C-4) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0. 5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

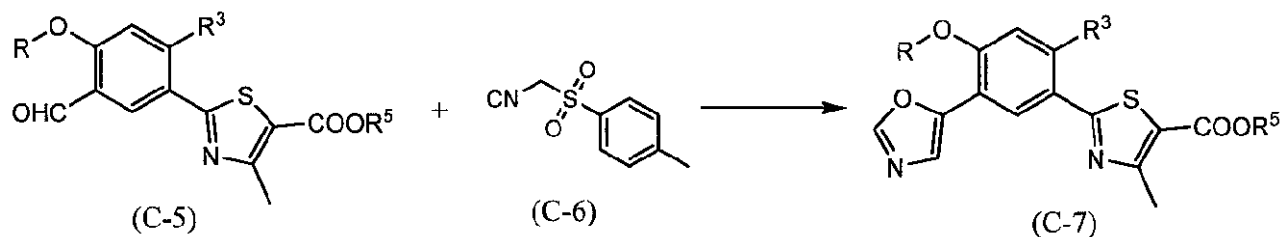
40

【0105】

50

化合物 (C-7) の合成

【化 5 6】



【0106】

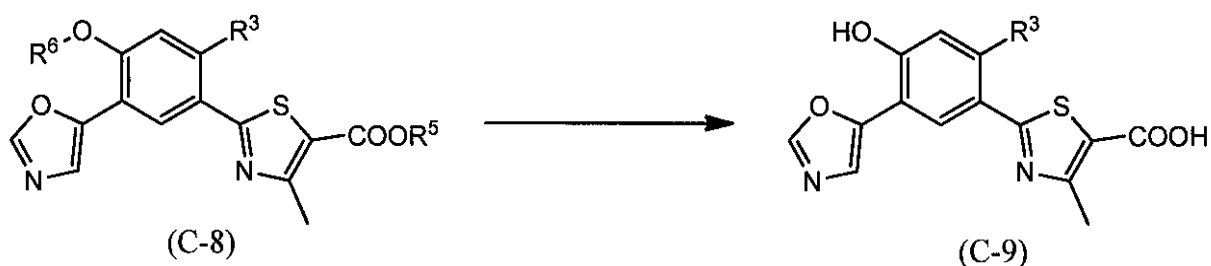
本反応は、化合物 (C-5) と p-トルエンスルホニルアセトニトリル (C-6) を反応させて 1, 3-オキサゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物 (C-5) と p-トルエンスルホニルアセトニトリル (C-6) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが用いられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

また、式 (C-7) の化合物は、以下に記載されるような合成法に従っても合成することができる。

【0107】

化合物 (C-9) の合成

【化 5 7】



【0108】

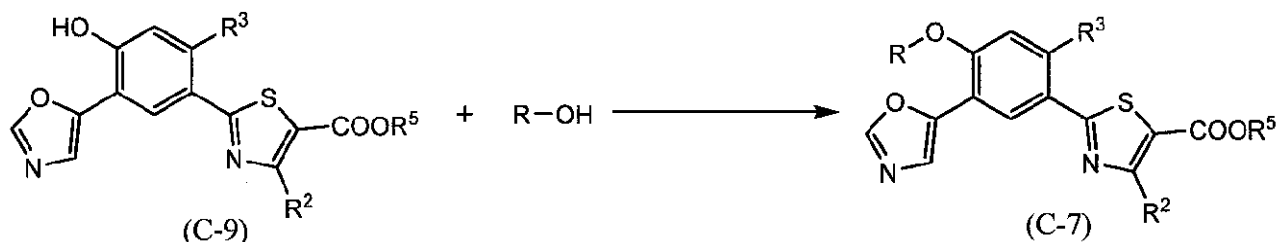
(式中、R⁶ はフェノール性水酸基の保護基を表す。) 本反応は、化合物 (C-8) の保護基 R⁶ を酸または塩基等により脱保護させることにより、化合物 (C-9) を合成する方法である。本反応は、化合物 (C-8) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈

した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0109】

化合物（C-7）の合成

【化58】



10

【0110】

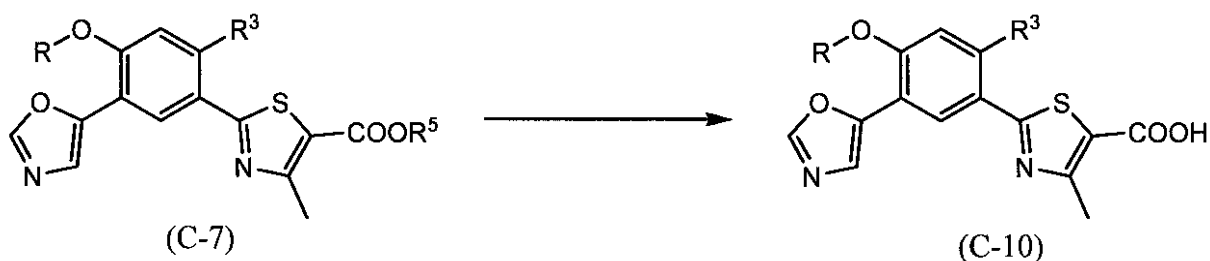
本反応は、化合物（C-9）とアルコール類を光延反応等により反応させることにより、化合物（C-7）を合成する方法である。本反応は、アルコール類をトリフェニルホスフィン、カルボジイミドと反応させた後に、化合物（C-9）と反応させることにより化合物（C-7）を合成する方法である。用いるカルボジイミドとしては、ジエチルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド等が挙げられる。本反応は、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$ 20
 $^{\circ}\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（C-9）に等量、あるいは過剰量のアルコール類、トリフェニルホスフィン及びカルボジイミドを通常0.5～12時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

20

【0111】

化合物（C-10）の合成

【化59】



30

【0112】

本反応は、化合物（C-7）の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（C-10）を合成する方法である。本反応は、化合物（C-7）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒 40
 50

40

50

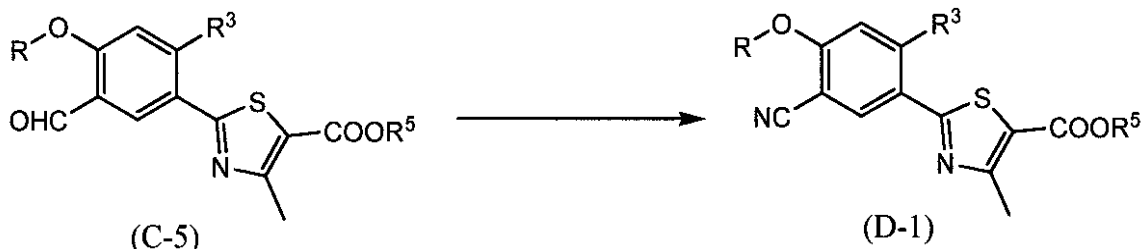
等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0113】

(合成法D)

化合物(D-1)の合成

【化60】



10

【0114】

本反応は、ホルミル基からシアノ基への変換反応であり、上記式(C-5)で表される芳香族アルデヒド誘導体をヒドロキシルアミンと反応させることにより行われる。ヒドロキシルアミンとしては、その塩酸塩等のその他の塩を用いてもよいが、その場合には適切な塩基性物質を加えることが好ましい。また、無水酢酸、アセチルクロリド及びトリクロロアセチルクロリド等を1.0～3.0当量加えて、反応を加速させることもできる。これらの反応に用いるヒドロキシルアミンまたはその塩の量は、通常1当量以上を用い、好ましくは1.0～2.0当量である。塩基性物質を用いる場合には、ヒドロキシルアミンの塩に対して1.0～3.0当量を用いる。用いる塩基性物質としては、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、酢酸ナトリウム等のカルボン酸塩、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン等の有機アミン塩が用いられる。反応は不活性な溶媒中、塩基の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～3日間反応させることによって行なわれる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。これらの反応に用いられる溶媒としては、酢酸、ギ酸、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の溶媒が挙げられる。

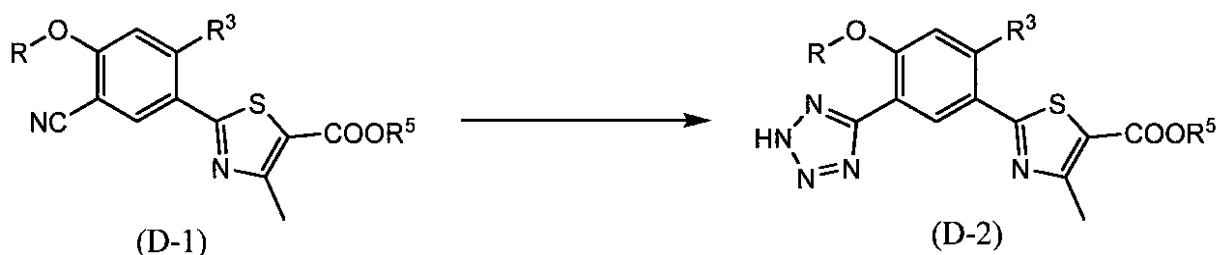
20

30

【0115】

化合物(D-2)の合成

【化61】



40

【0116】

本反応は、シアノ基からテトラゾール環を環化させる反応であり、上記式(D-1)で表される芳香族シアノ基誘導体を酸存在下でアジド化合物と反応させることにより行われる。本反応は、化合物(D-1)とアジド化合物を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応

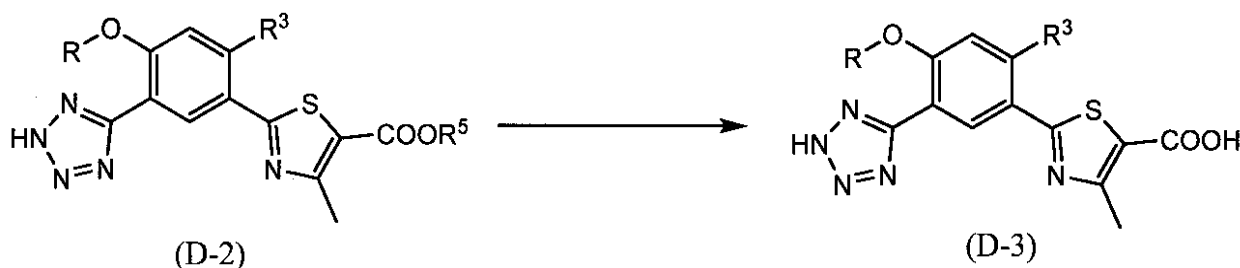
50

させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、アジド化合物としては、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等の無機塩が挙げられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0117】

化合物 (D-3) の合成

【化62】



【0118】

本反応は、化合物 (D-2) の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (D-3) を合成する方法である。本反応は、化合物 (D-2) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0119】

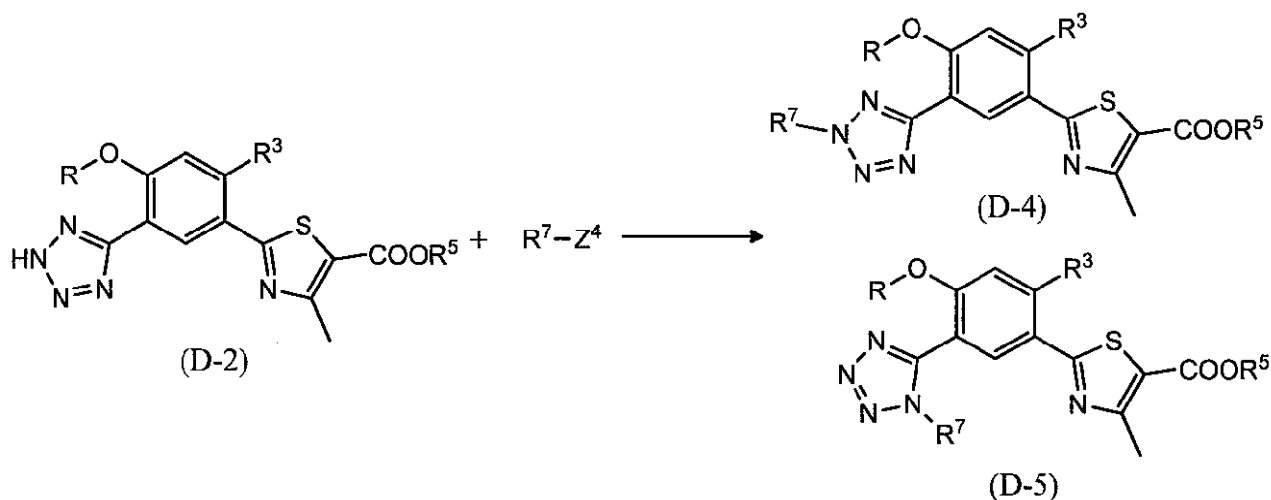
化合物 (D-4) および (D-5) の合成

10

20

30

【化 6 3】



10

20

30

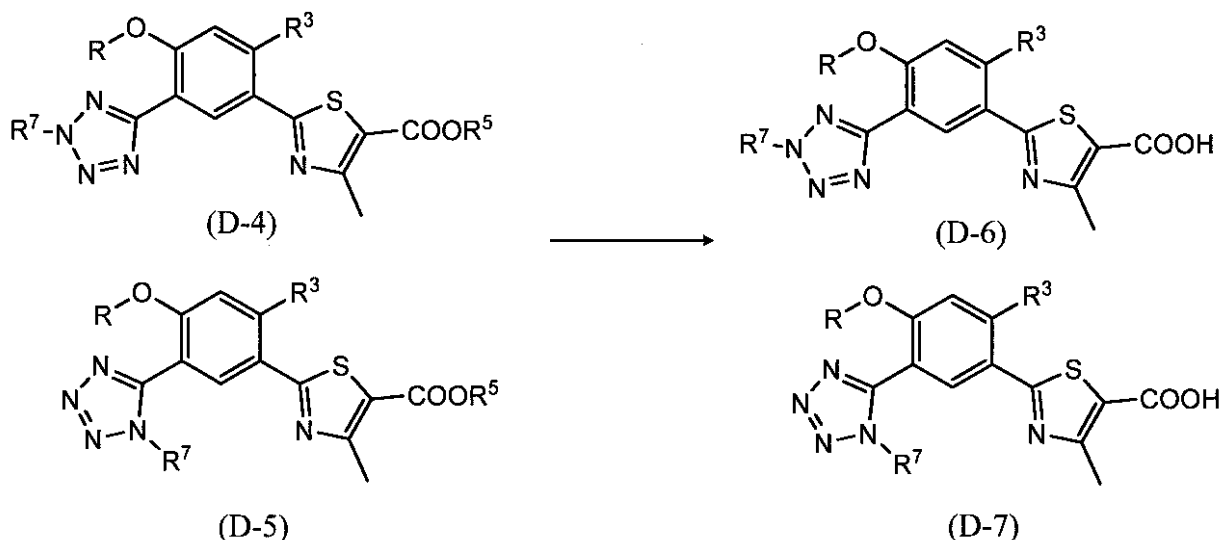
【0120】

(式中、 Z^4 は脱離基を表し、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。) Z^4 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (D-2) におけるテトラゾール環上の 1 位および 2 位の窒素を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬と反応させることにより化合物 (D-4) および (D-5) を合成する方法である。本反応は、 $0^\circ\text{C} \sim 140^\circ\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (D-2) とアルキル化試薬を等量、あるいは小過剰用いて、塩基存在下、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミン塩が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0121】

化合物 (D-6) および (D-7) の合成

【化 6 4】



10

【0122】

(式中、R⁷は環A上の置換基の定義に従う。)本反応は、化合物(D-4)および(D-5)の保護基R⁵を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物(D-6)および(D-7)を合成する方法である。本反応は、化合物(D-4)および(D-5)に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

20

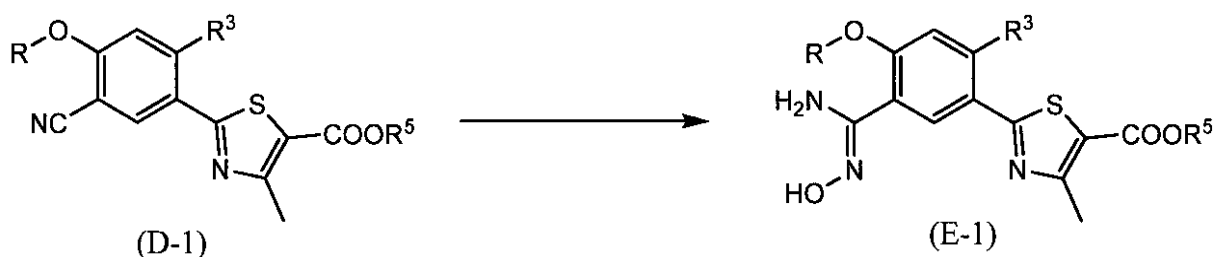
30

【0123】

(合成法E)

化合物(E-1)の合成

【化 6 5】



40

【0124】

本反応は、化合物(D-1)とヒドロキシルアミンを反応させて化合物(E-1)を合成する方法である。本反応は、化合物(D-1)およびヒドロキシルアミンを等量、あるいは過剰に用い、塩基存在下で、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応されることによって行なわれる。ここに、塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン等の有機アミンが用いられる。また、用いる塩基

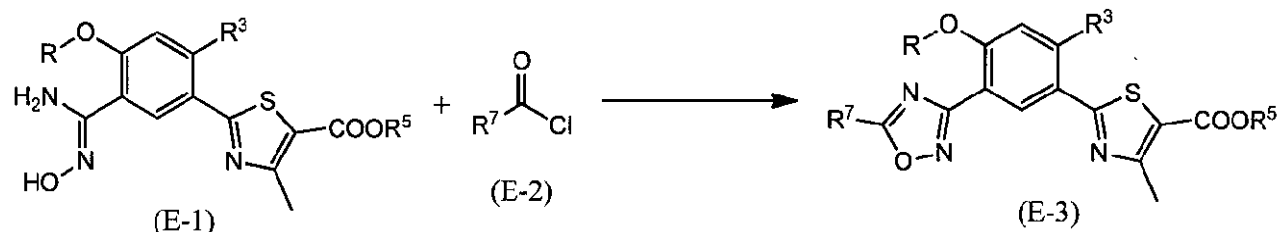
50

を溶媒として用いることもできる。

【0125】

化合物（E-3）の合成

【化66】



10

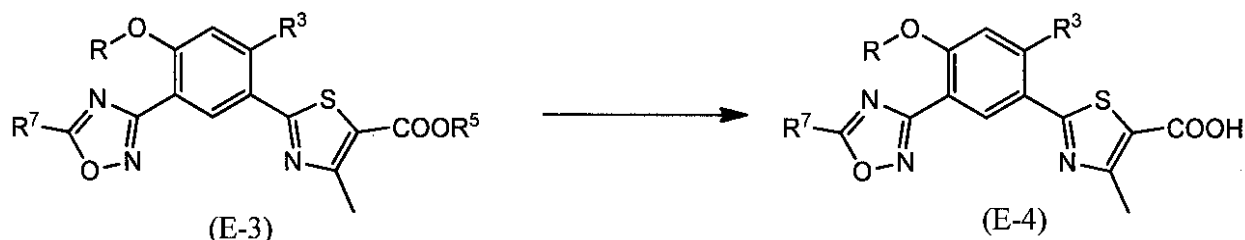
【0126】

（式中、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。）本反応は、化合物（E-1）と酸クロライド（E-2）を反応させて化合物（E-3）を合成する方法である。本反応は、化合物（E-1）および酸クロライド（E-2）を等量、あるいは過剰に用い、塩基存在下で、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。ここに、塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン等の有機アミンが用いられる。また、用いる塩基を溶媒として用いることもできる。

【0127】

化合物（E-4）の合成

【化67】



20

【0128】

（式中、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。）本反応は、化合物（E-3）の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（E-4）を合成する方法である。本反応は、化合物（E-3）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

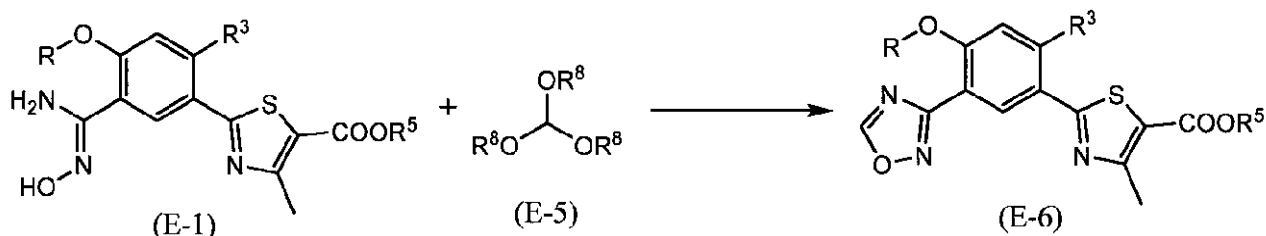
30

40

【0129】

化合物（E-6）の合成

【化 6 8】



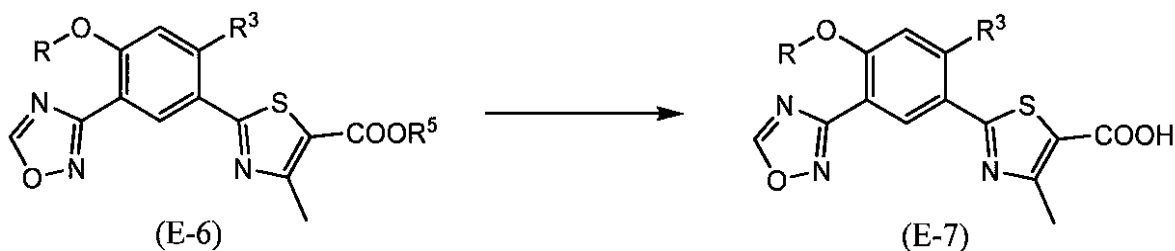
【0130】

(式中、 R^8 は炭素数 1～3 のアルキル基を表す) 本反応は、化合物 (E-1) とオルトギ酸エステル (E-5) を反応させてオキサジアゾール環の化合物 (E-6) を合成する方法である。本反応は、化合物 (E-1) とオルトギ酸エステル (E-5) を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。オルトギ酸エステル (E-5) としては、オルトギ酸トリメチル及びオルトギ酸トリエチル等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO) またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、トリフルオロ酢酸等の酸を溶媒として用いてもよい。

【0131】

化合物 (E-7) の合成

【化 6 9】



【0132】

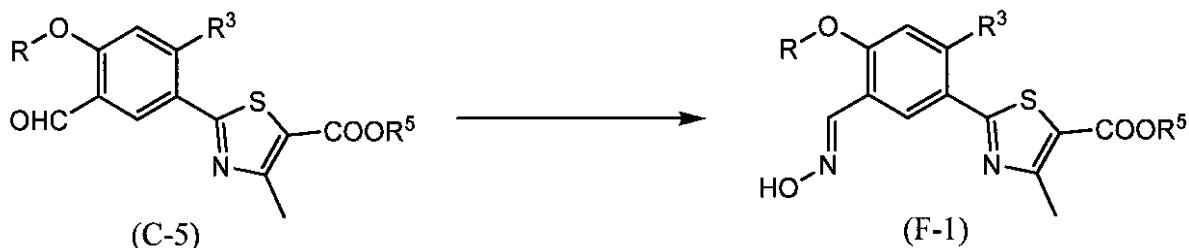
本反応は、化合物 (E-6) の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (E-7) を合成する方法である。本反応は、化合物 (E-6) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0133】

(合成法 F)

化合物 (F-1) の合成

【化 7 0】



【0134】

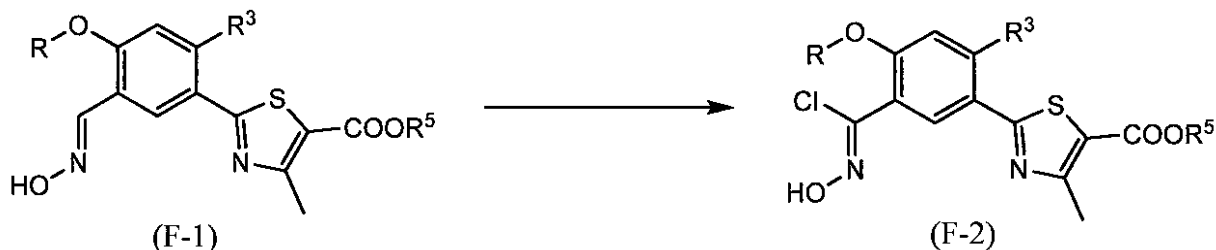
10

本反応は、化合物 (C-5) とヒドロキシルアミンを反応させて化合物 (F-1) を合成する方法である。本反応は、化合物 (C-5) およびヒドロキシルアミンを等量、あるいは過剰に用い、塩基存在下で、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。ここに、塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン等の有機アミンが用いられる。また、用いる塩基を溶媒として用いることもできる。

【0135】

化合物 (F-2) の合成

【化 7 1】



20

【0136】

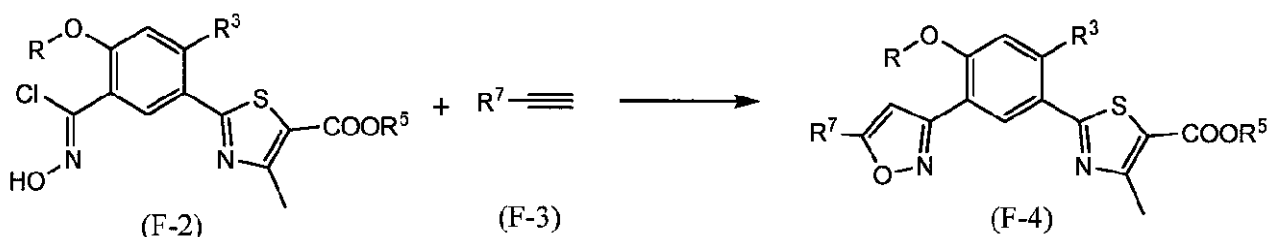
本反応は、化合物 (F-1) と塩素化試薬を反応させて化合物 (F-2) を合成する方法である。本反応は、化合物 (F-1) および塩素化試薬を等量、あるいは過剰に用い、塩基存在下で、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。ここに、塩素化試薬としては、N-クロロスクシンイミド等を用いることができる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

30

【0137】

化合物 (F-4) の合成

【化 7 2】



40

【0138】

(式中、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。) 本反応は、化合物 (F-2) とアセチレン化合物 (F-3) を反応させて化合物 (F-4) を合成する方法である。本反応は、化

50

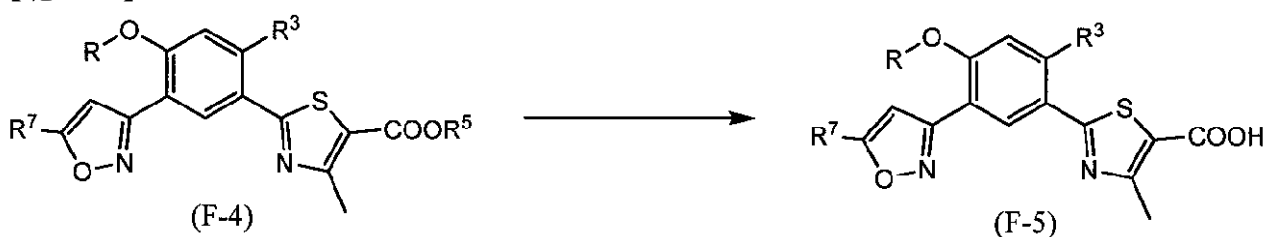
化合物 (F-2) およびアセチレン化合物 (F-3) を等量、あるいは過剰に用い、塩基存在下で、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) などが挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

【0139】

化合物 (F-5) の合成

【化73】



20

【0140】

本反応は、化合物 (F-4) の保護基 R⁵ を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (F-5) を合成する方法である。本反応は、化合物 (F-4) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

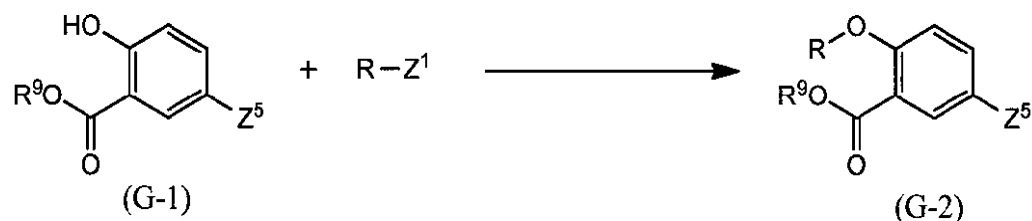
30

【0141】

(合成法 G)

化合物 (G-2) の合成

【化74】



40

【0142】

(式中、Z¹ および Z⁵ はそれぞれ脱離基を表し、R⁹ はカルボキシル基の保護基を表す

50

。) Z^1 および Z^5 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (G-1) におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物 (G-2) を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、*t*-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、*N*-エチル-*N*, *N*-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) 等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃～140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物 (G-1) に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド (D M F)、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

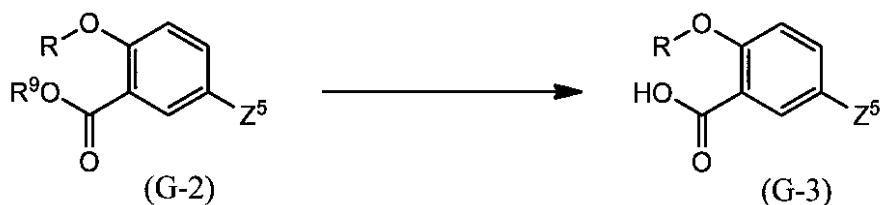
10

【0143】

化合物 (G-3) の合成

【化75】

20



【0144】

(式中、 Z^5 は脱離基を表し、 R^9 はカルボキシル基の保護基を表す。) 本反応は、化合物 (G-2) の保護基 R^9 を酸または塩基等により脱保護させることにより、化合物 (G-3) を合成する方法である。本反応は、化合物 (G-2) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド (D M F)、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

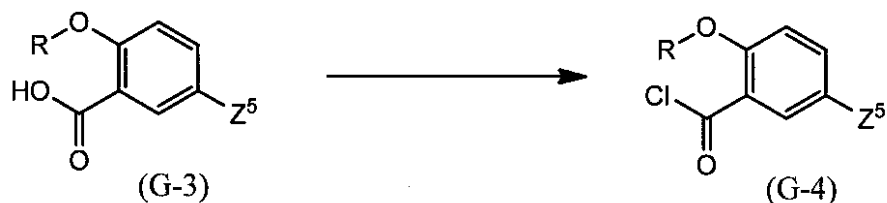
30

40

【0145】

化合物 (G-4) の合成

【化 7 6】



【0146】

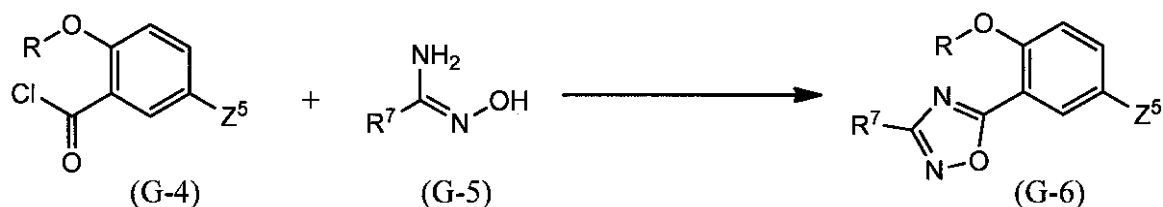
(式中、 Z^5 は脱離基を表す。) 本反応は、化合物 (G-3) から酸クロリドである化合物 (G-4) を合成する方法である。本反応は、化合物 (G-3) に、反応に不活性な溶媒中、塩素化試薬を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。用いる塩素化試薬としては、塩化チオニル、オキザリルクロリド、塩化ホスホリル等が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

【0147】

化合物 (G-6) の合成

【化 7 7】



20

【0148】

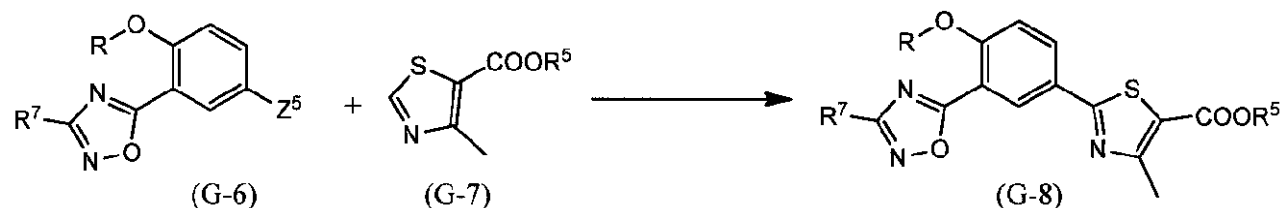
(式中、 Z^5 は脱離基を表す。また、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。) 本反応は、酸クロリドである化合物 (G-4) と化合物 (G-5) からオキサジアゾール環である化合物 (G-6) を合成する方法である。本反応は、化合物 (G-4) に、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (G-5) を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応されることによって行なわれる。用いる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (DIPEA)、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (DBU) 等の有機アミンが挙げられる。また、溶媒として有機アミンを用いることもできる。

30

【0149】

化合物 (G-8) の合成

【化 7 8】



40

【0150】

(式中、 Z^5 は脱離基を表す。また、 R^7 は環 A 上の置換基の定義に従う。) 本反応は、化合物 (G-6) と (G-7) をカップリングさせることにより、化合物 (G-8) を合成する方法である。 Z^5 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンサルホニルオキ

50

シ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（G-6）と（G-7）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸及び銅（I価またはII価）塩を加えて、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数1～6のアルコキシドの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、炭素数1～6のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、テトラ（炭素数1～4のアルキル）アンモニウム塩（フッ化塩、塩化塩、臭化塩）、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げられる。遷移金属触媒としては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。配位子としては、トリ（t-ブチル）ホスフィン、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン、t-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ（t-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はジ（t-ブチル）メチルホスフィン等が挙げられる。銅（I価またはII価）塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（I）、フッ化銅（II）、塩化銅（II）、臭化銅（II）、ヨウ化銅（II）、酢酸銅（II）及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、n-ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

10

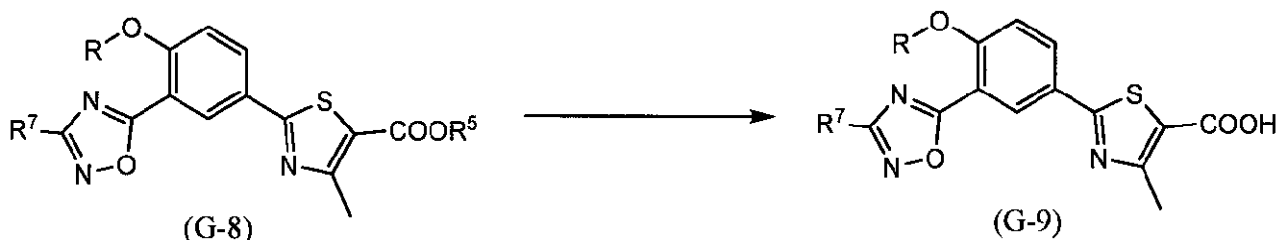
20

30

【0151】

化合物（G-9）の合成

【化79】



40

【0152】

（R⁷は環A上の置換基の定義に従う。）本反応は、化合物（G-8）の保護基R⁵を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（G-9）を合成する方法である。本反応は、化合物（G-8）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（D

50

M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

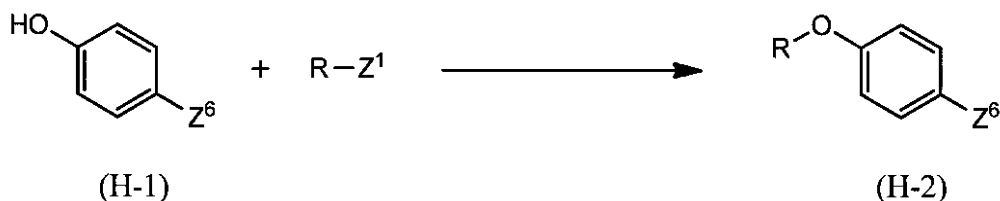
【0153】

(合成法H)

化合物(H-2)の合成

【化80】

10



【0154】

(式中、 Z^1 および Z^6 は脱離基を表す。) Z^1 および Z^6 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(H-1)におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物(H-2)を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水酸化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン(DIPEA)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(DBU)等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃~140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物(H-1)に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間~2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

20

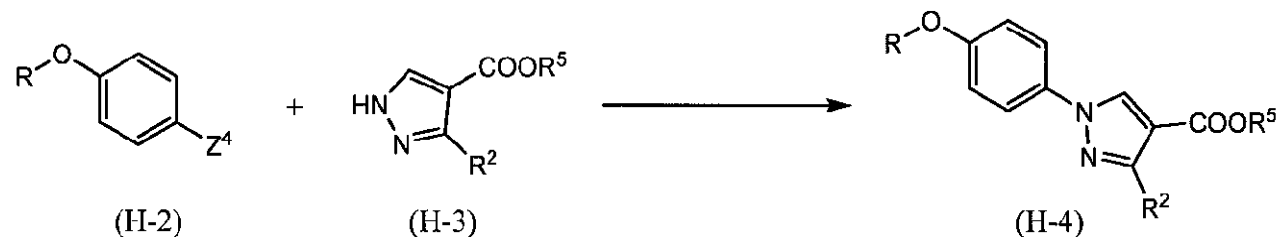
30

【0155】

化合物(H-4)の合成

【化81】

40



【0156】

(式中、 Z^6 は脱離基を表す。) 本反応は、化合物(H-2)と(H-3)をカップリングさせることにより、化合物(H-4)を合成する方法である。 Z^6 で示される脱離基としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子が挙げられる。本反応は、化合物(H-2)と(H-3)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基、銅触媒およ

50

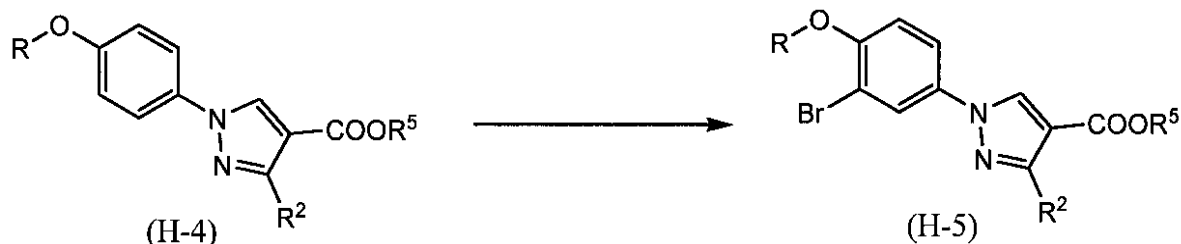
び配位子の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～3日間反応させることによって行なわれる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）などが挙げられる。銅触媒としては塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅、酸化銅等が挙げられる。配位子としてはプロリン、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、N,N-ジメチルアミノ酢酸、1,10-フェナントロリン等が挙げられる。

10

【0157】

化合物（H-5）の合成

【化82】



20

【0158】

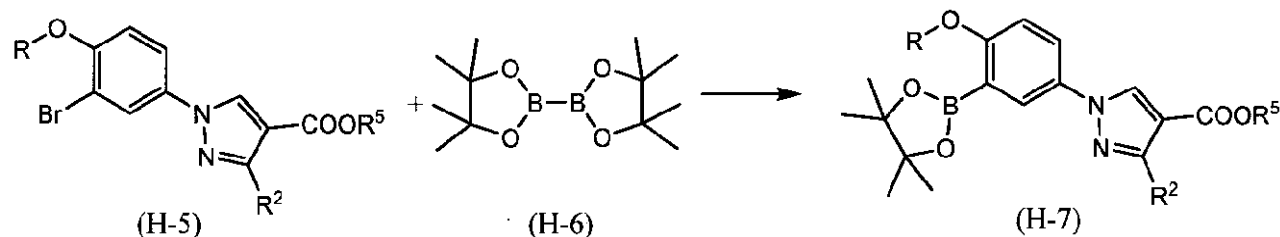
本反応は、化合物（H-4）のアルコキシ基のオルト位を臭素化して化合物（H-5）を合成する方法である。本反応は、化合物（H-4）と臭素源を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。臭素源としては、臭素等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、またはこれらの混合溶媒等が挙げられ、酢酸等の酸を溶媒として用いてもよい。

30

【0159】

化合物（H-7）の合成

【化83】



40

【0160】

本反応は、化合物（H-5）とピナコールジボラン（H-6）をカップリングさせることにより、ホウ酸エステルである化合物（H-7）を合成する方法である。本反応は、化合物（H-5）と（H-6）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好まし

50

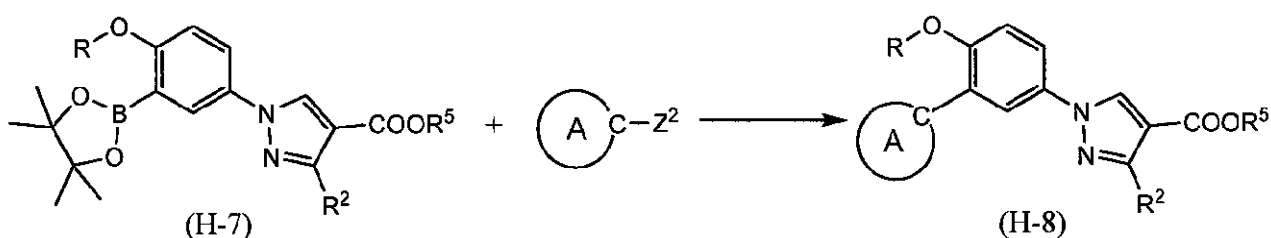
い。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が好ましい。

10

【0161】

化合物（H-8）の合成

【化84】



20

【0162】

（式中、 Z^2 は脱離基を表す。） Z^2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、ホウ酸エステル化合物（H-7）と脱離基を有する複素環化合物をカップリング反応させることにより化合物（H-8）を合成する方法である。本反応は、化合物（H-7）と複素環化合物を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が好ましい。

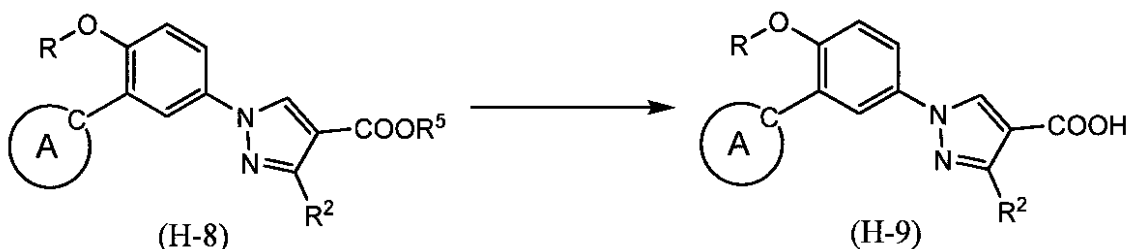
30

40

【0163】

化合物（H-9）の合成

【化 8 5】



【0164】

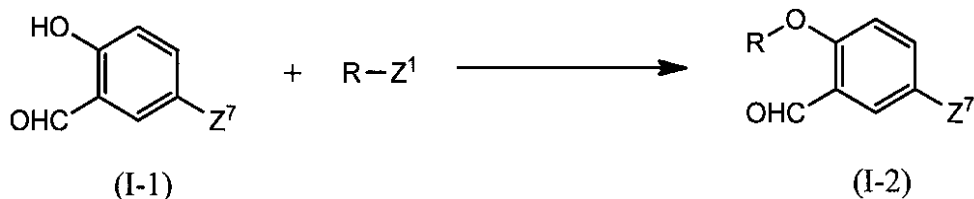
本反応は、化合物（H－8）の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（H－9）を合成する方法である。本反応は、化合物（H－8）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0165】

（合成法 I）

化合物（I－2）の合成

【化 8 6】



【0166】

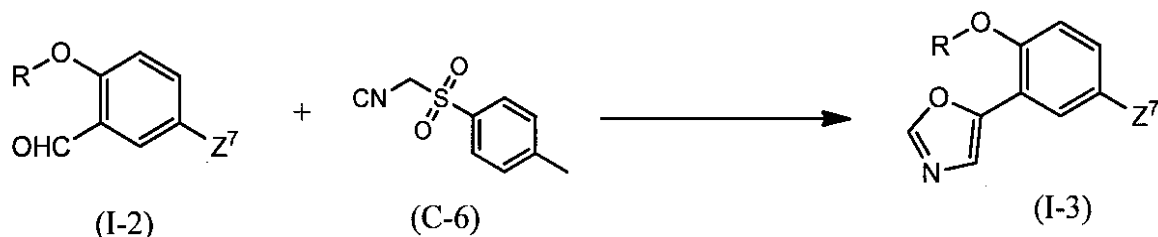
（式中、 Z^1 および Z^7 は脱離基を表す。） Z^1 および Z^7 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（I－1）におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物（I－2）を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃～140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（I－1）に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2

ージエトキシエタン等のエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0167】

化合物（I－3）の合成

【化87】



10

【0168】

（式中、 Z^7 は脱離基を表す。）本反応は、化合物（I－2）と p－トルエンスルホニルアセトニトリル（C－6）を反応させて 1，3－オキサゾール環である化合物（I－3）を合成する方法である。本反応は、化合物（I－2）と p－トルエンスルホニルアセトニトリル（C－6）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常 0．5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4－アミノピリジン、N－エチル－N，N－ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1，8－ジアザビシクロ〔5．4．0〕－7－ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

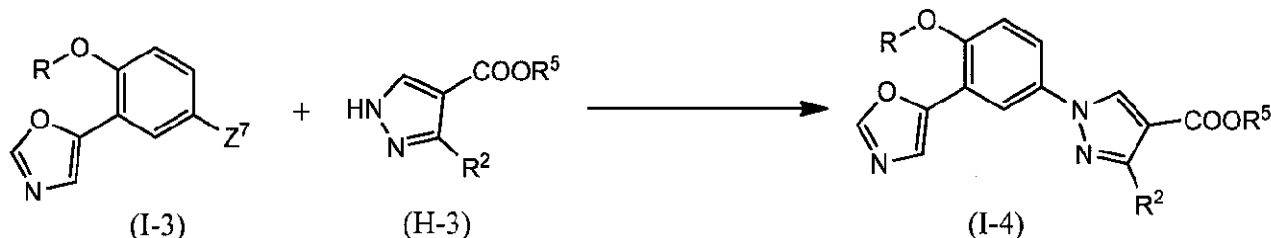
20

30

【0169】

化合物（I－4）の合成

【化88】



40

【0170】

（式中、 Z^7 は脱離基を表す。）本反応は、化合物（I－3）と（H－3）をカップリングさせることにより、化合物（I－4）を合成する方法である。 Z^7 で示される脱離基としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子が挙げられる。本反応は、化合物（I－3）と（H－3）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基、銅触媒および配位子の存在下、室温～加熱還流下で、通常 0．5 時間～3 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1

50

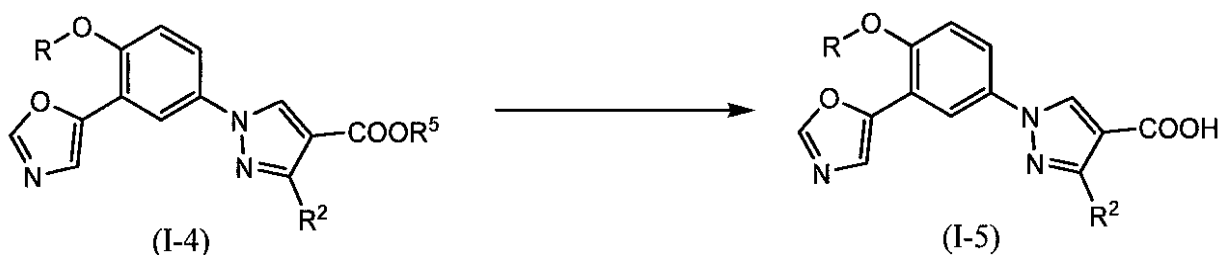
、2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIEA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）などが挙げられる。銅触媒としては塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅、酸化銅等が挙げられる。配位子としてはプロリン、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、N,N-ジメチルアミノ酢酸、1,10-フェナントロリン等が挙げられる。

10

【0171】

化合物（I-5）の合成

【化89】



20

【0172】

本反応は、化合物（I-4）の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（I-5）を合成する方法である。本反応は、化合物（I-4）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

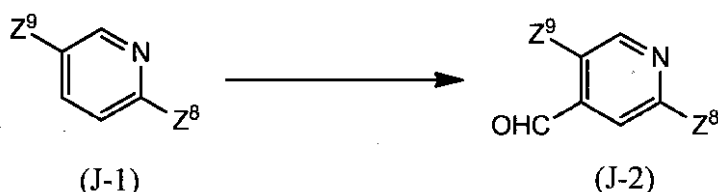
30

【0173】

合成法（J）

化合物（J-2）の合成

【化90】



40

【0174】

（式中、 Z^8 および Z^9 は脱離基を表す。） Z^8 および Z^9 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（J-1）におけるピリ

50

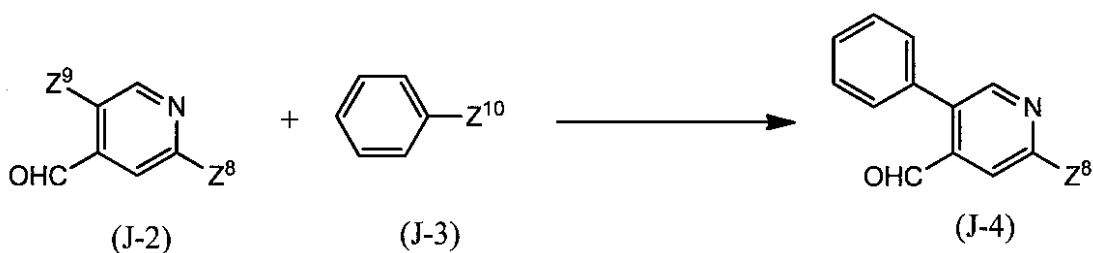
ジンの4位を塩基によりリチウム化あるいはナトリウム化させた後に、ホルミル化剤によりホルミル化させることにより、化合物(J-2)を合成する方法である。塩基としては、ジイソプロピルアミンとn-ブチルリチウムから調整されるリチウムジイソプロピルアミン(LDA)等が挙げられる。また、ホルミル化剤としては、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-ホルミルモルホリン等が挙げられる。本反応は、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物(J-1)に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のホルミル化剤を加え、通常0.5~5時間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

10

【0175】

化合物(J-4)の合成

【化91】



20

【0176】

(式中、 Z^8 および Z^9 は脱離基、 Z^{10} は $-\text{B}(\text{OH})_2$ または $-\text{B}(\text{OR}^{10})\text{OR}^{11}$ を表す。ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して炭素数1~6のアルキル基、または R^{10} および R^{11} が一体となって炭素数1~6のアルキレン基を表す。)本反応は、化合物(J-2)とボロン酸またはボロン酸エステルである化合物(J-3)をカップリングさせることにより、化合物(J-4)を合成する方法である。 Z^8 および Z^9 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(J-2)と(J-3)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温~加熱還流下で、通常0.5時間~2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化パラジウム-1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等が好ましい。

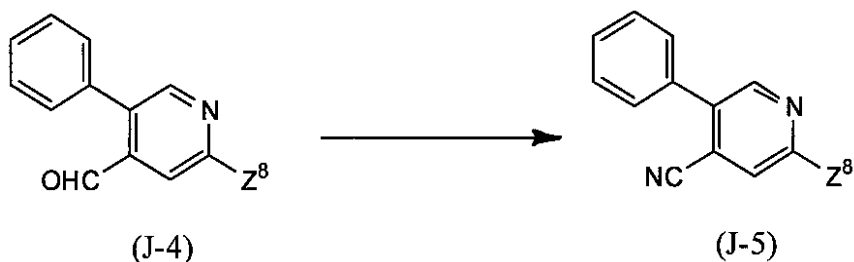
30

40

【0177】

化合物(J-5)の合成

【化 9 2】



【0178】

10

(式中、 Z^8 は脱離基を表す。) Z^8 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、ホルミル基からシアノ基への変換反応であり、上記式(J-4)で表される芳香族アルデヒド誘導体をヒドロキシルアミンと反応させることにより行われる。ヒドロキシルアミンとしては、その塩酸塩等のその他の塩を用いてもよいが、その場合には適切な塩基性物質を加えることが好ましい。また、無水酢酸、アセチルクロリド及びトリクロロアセチルクロリド等を1.0～3.0当量加えて、反応を加速させることもできる。これらの反応に用いるヒドロキシルアミンまたはその塩の量は、通常1当量以上を用い、好ましくは1.0～2.0当量である。塩基性物質を用いる場合には、ヒドロキシルアミンの塩に対して1.0～3.0当量を用いる。用いる塩基性物質としては、ギ酸ナトリウム、ギ酸カリウム、酢酸ナトリウム等のカルボン酸塩、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン等の有機アミンが用いられる。反応は不活性な溶媒中、塩基の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～3日間反応させることによって行なわれる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。これらの反応に用いられる溶媒としては、酢酸、ギ酸、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、メタノール、エタノール、2-プロパノール等の溶媒が挙げられる。

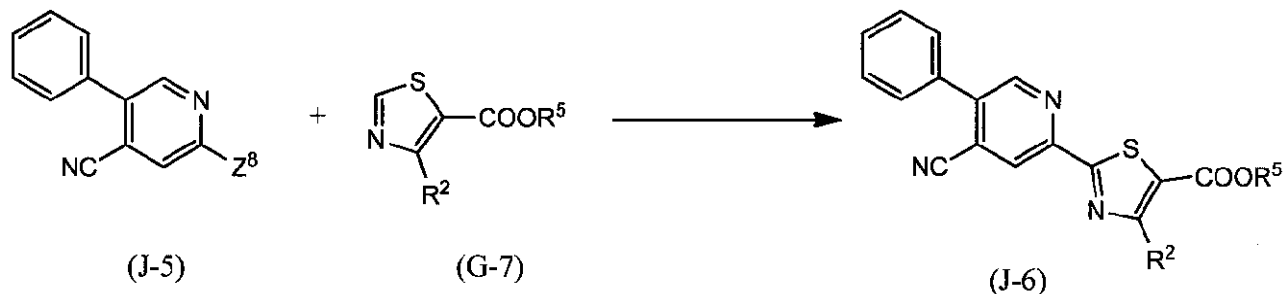
20

30

【0179】

化合物(J-6)の合成

【化 9 3】



40

【0180】

(式中、 Z^8 は脱離基を表す。) 本反応は、化合物(J-5)と(G-7)をカップリングさせることにより、化合物(J-6)を合成する方法である。 Z^8 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(J-5)と(G-7)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸および銅(I価またはII価)塩を加えて、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定

50

はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数1～6のアルコキシドの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、炭素数1～6のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、テトラ（炭素数1～4のアルキル）アンモニウム塩（フッ化塩、塩化塩、臭化塩）、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げられる。遷移金属触媒としては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。配位子としては、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン、*tert*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ（*tert*-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はジ（*tert*-ブチル）メチルホスフィン等が挙げられる。銅（I価またはII価）塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（I）、フッ化銅（II）、塩化銅（II）、臭化銅（II）、ヨウ化銅（II）、酢酸銅（II）及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、*n*-ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

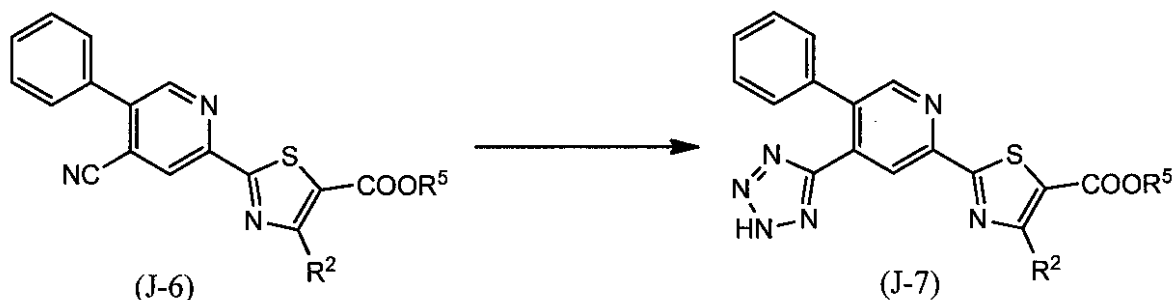
10

20

【0181】

化合物（J-7）の合成

【化94】



30

【0182】

本反応は、シアノ基からテトラゾール環を環化させる反応であり、上記式（J-6）で表される芳香族シアノ基誘導体を酸存在下でアジド化合物と反応させることにより行われる。本反応は、化合物（J-6）とアジド化合物を等量、あるいはいずれかを過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。また、アジド化合物としては、ナトリウムアジド、トリメチルシリルアジド等が挙げられる。用いる酸としてはギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸、塩化アンモニウム、酢酸アンモニウム等の無機塩が挙げられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

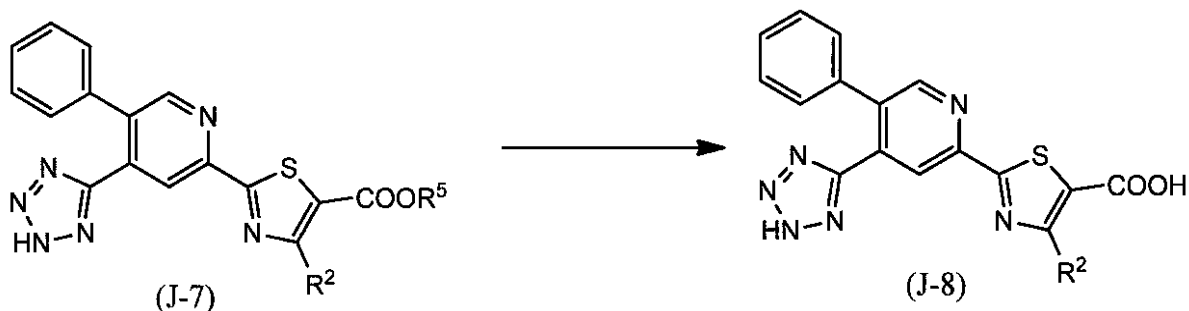
40

【0183】

化合物（J-8）の合成

50

【化 9 5】



10

【0184】

本反応は、化合物（J-7）の保護基 R⁵ を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（J-8）を合成する方法である。本反応は、化合物（J-7）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～5 日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。なお、上記合成法（J）は、R¹ が 1 もしくは複数の炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 1～6 のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である化合物に共通である。

20

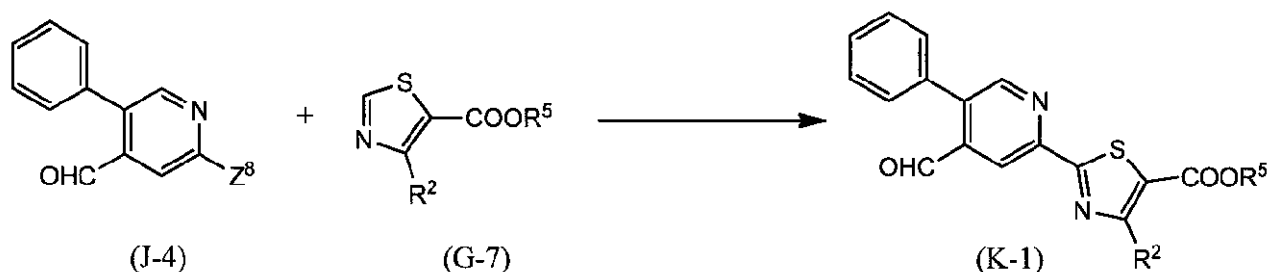
【0185】

（合成法 K）

30

化合物（K-1）の合成

【化 9 6】



40

【0186】

（式中、Z⁸ は脱離基を表す。）本反応は、化合物（J-4）と（G-7）をカップリングさせることにより、化合物（K-1）を合成する方法である。Z⁸ で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（J-4）と（G-7）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基および遷移金属触媒存在下、場合により配位子、カルボン酸および銅（I 価または II 価）塩を加えて、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～2 日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエ

50

ーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2－プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、リン酸三カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等、炭素数1～6のアルコキシドの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、炭素数1～6のアルキルアニオンの金属塩（リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩）、テトラ（炭素数1～4のアルキル）アンモニウム塩（フッ化塩、塩化塩、臭化塩）、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、N－メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデセン、ジアザビシクロオクタン、又はイミダゾール等が挙げられる。遷移金属触媒としては、銅、パラジウム、コバルト、鉄、ロジウム、ルテニウム、及びイリジウム等が挙げられる。配位子としては、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン、トリ（シクロヘキシル）ホスフィン、*tert*-ブチルジシクロヘキシルホスフィン、ジ（*tert*-ブチル）シクロヘキシルホスフィン、又はジ（*tert*-ブチル）メチルホスフィン等が挙げられる。銅（I価またはII価）塩としては、塩化銅（I）、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、酢酸銅（I）、フッ化銅（II）、塩化銅（II）、臭化銅（II）、ヨウ化銅（II）、酢酸銅（II）及びこれらの水和物、ならびにこれらの混合物等が挙げられる。カルボン酸としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、*n*-ブチル酸、イソブチル酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、ピバル酸、及びトリフルオロ酢酸等が挙げられる。

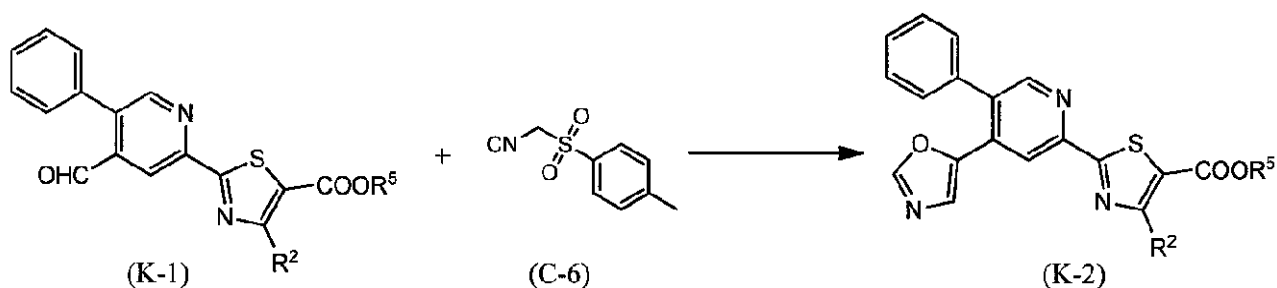
10

20

【0187】

化合物（K-2）の合成

【化97】



30

【0188】

本反応は、化合物（K-1）と *p*-トルエンスルホニルアセトニトリル（C-6）を反応させて1，3-オキサゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物（K-1）と *p*-トルエンスルホニルアセトニトリル（C-6）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気で行うことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N，N-ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4-ジオキサン、1，2-ジメトキシエタン、1，2-ジエトキシエタン、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

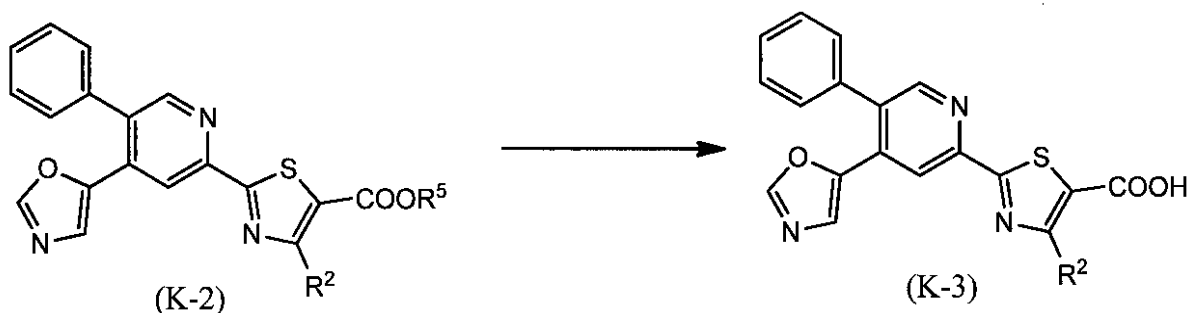
40

【0189】

化合物（K-3）の合成

50

【化 9 8】



10

【0190】

本反応は、化合物（K-2）の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物（K-3）を合成する方法である。本反応は、化合物（K-2）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。なお、上記合成法（K）は、 R^1 が1もしくは複数の炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基もしくはハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基である化合物に共通である。

20

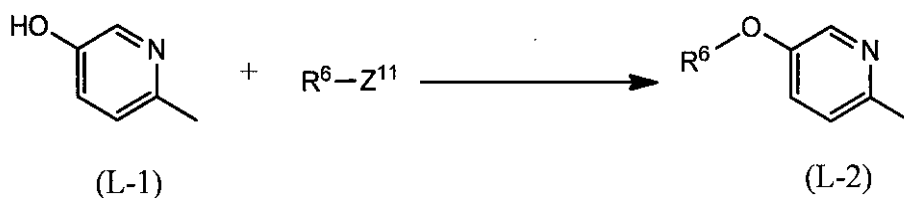
【0191】

合成法（L）

30

化合物（L-2）の合成

【化 9 9】



【0192】

（式中、 R^6 はフェノール性水酸基の保護基を表し、 Z^{11} は脱離基を表す。） Z^{11} で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（L-1）におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物（L-2）を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIPEA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃～140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（I-1）に

40

50

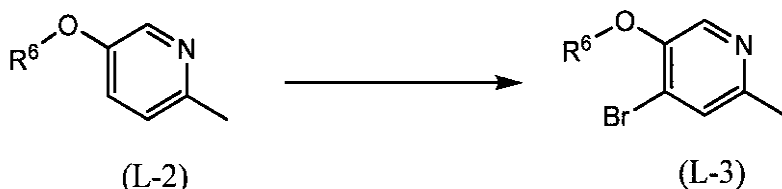
等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0193】

化合物（L-3）の合成

【化100】

10



【0194】

（式中、R⁶はフェノール性水酸基の保護基を表す。）本反応は、化合物（L-2）におけるピリジンの4位を強塩基によりリチウム化させた後に、プロモ化させることにより化合物（L-3）を合成する方法である。本反応は、化合物（L-2）に対して、反応に不活性な溶媒中、-78℃～0℃において等量あるいは小過剰の強塩基を加え、通常0.5～12時間反応させた後に、臭素源を加えることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる強塩基としては、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムまたはs-ブチルリチウム等が用いられる。また、臭素化試薬としては、四臭化炭素等が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類が挙げられる。

20

【0195】

化合物（L-4）の合成

【化101】

30



【0196】

（式中、R⁶はフェノール性水酸基の保護基を表す。）本反応は、化合物（L-3）の保護基R⁶を酸または塩基等により脱保護させることにより、化合物（L-4）を合成する方法である。本反応は、化合物（L-3）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行われる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リ

40

50

チウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

【0197】

化合物（L-5）の合成

【化102】



10

【0198】

（式中、 Z^1 は脱離基を表す。） Z^1 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（L-4）におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物（L-5）を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン（DIEPA）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（DBU）等の有機アミンが用いられる。本反応は、0℃～140℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（L-4）に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

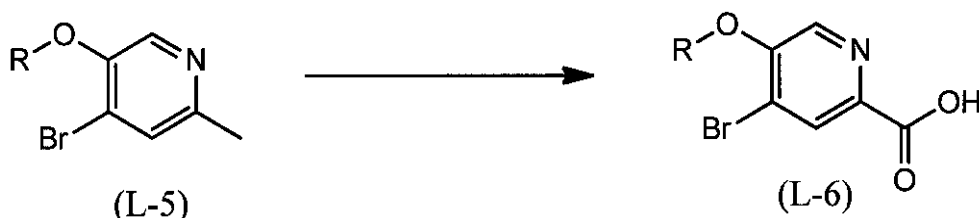
20

30

【0199】

化合物（L-6）の合成

【化103】



40

【0200】

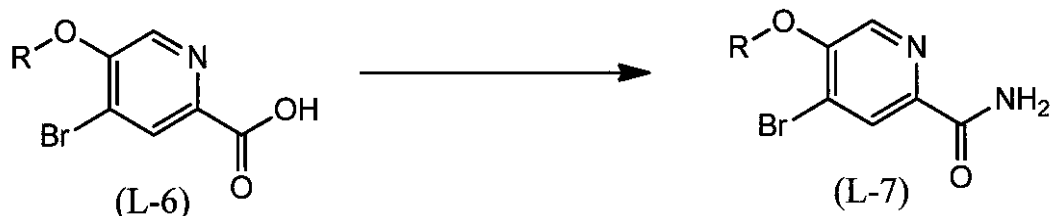
本反応は、化合物（L-5）におけるピリジン2位のメチル基を酸化剤により酸化させることにより化合物（L-6）を合成する方法である。用いる酸化剤としては、過マンガン酸カリウム等のマンガン塩が用いられる。本反応は、0℃～120℃下で、反応に不活性な溶媒中、化合物（L-5）に等量、あるいは小過剰の酸化剤を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えば1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0201】

化合物（L-7）の合成

50

【化 104】



【0202】

本反応は、化合物（L-6）のカルボキシル基とアンモニアを反応させることにより、アミド化合物（L-7）を合成する方法である。本反応は、文献記載の方法（例えばペプチド合成の基礎と実験、泉屋信夫他、丸善、1983年、コンプリヘンシブ オーガニック シンセシス（Comprehensive Organic Synthesis）、第6巻、Pergamon Press社、1991年、等）、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、通常のアミド形成反応を行えばよく、即ち、当業者に周知の縮合剤を用いて行うか、あるいは、当業者に利用可能なエステル活性化方法、混合酸無水物法、酸クロリド法、カルボジイミド法等により行うことができる。このようなアミド形成試薬としては、例えば塩化チオニル、塩化オキザリル、N，N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-メチル-2-プロモピリジニウムアイオダイド、N，N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルフォスフォルクロリド、ジフェニルフォスフォルリアジド、N，N'-ジスクシニミジルカルボネート、N，N'-ジスクシニミジルオキザレート、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、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ピロリジノール）ホスホニウム ヘキサフルオロフォスフェート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート、2-(5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート、O-(N-サクシニミジル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロボレート、プロモトリス（ピロリジノ）ホスホニウム ヘキサフルオロフォスフェート、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル又は2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート等が挙げられ、中でも例えば塩化チオニル、塩化オキサリル、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又は2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロフォスフェート等が好適である。またアミド形成反応においては、上記アミド形成試薬と共に塩基、縮合補助剤を用いてもよい。用いられる縮合補助剤としては、例えばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、N-ヒドロキシスクシニイミド等が挙げられる。本反応は、化合物（L-6）とアンモニアを等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、縮合剤および塩基の存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～3日間反応させることによって行なわれる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ピリジンまたはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N，N-ジメチルアニリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン、1,5-アザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン等の第3級脂肪族アミン；ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン、キノリン又はイソキノリン等の芳香族アミン等が挙げられ、中でも例えば第3級脂肪族アミ

10

20

30

40

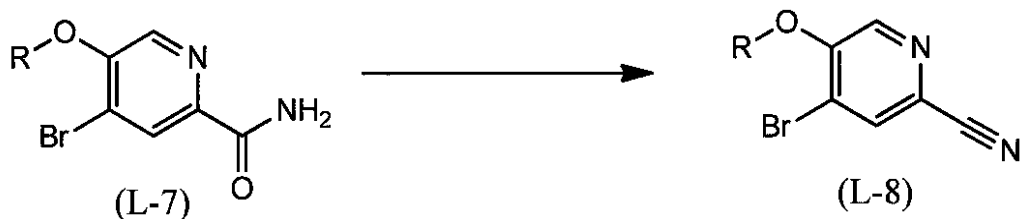
50

ン等が好ましく、特にトリエチルアミン又はN，N－ジイソプロピルエチルアミン等が特に好ましい。

【0203】

化合物（L－8）の合成

【化105】



10

【0204】

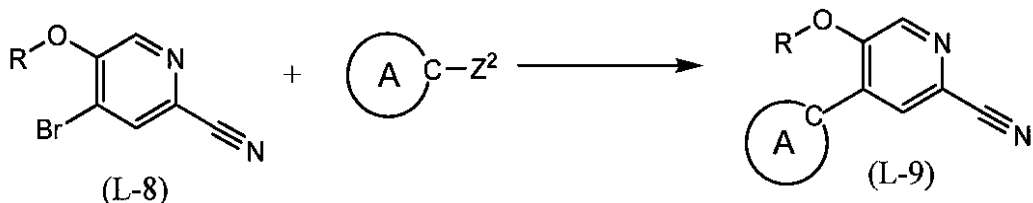
本反応は、化合物（L－7）のアミド基を酸により脱水させることにより、化合物（L－8）を合成する方法である。本反応は、化合物（L－7）に、反応に不活性な溶媒中、酸を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類等が挙げられる。酸としては、塩化チオニル、オキザリルクロリド、塩化ホスホリルあるいはフェニルホスホニルジクロリド等が挙げられる。

20

【0205】

化合物（L－9）の合成

【化106】



【0206】

（式中、 Z^2 は $-B(OH)_2$ または $-B(OR^{10})OR^{11}$ を表す。ここで、 R^{10} および R^{11} は独立して炭素数1～6のアルキル基、または R^{10} および R^{11} が一体となって炭素数1～6のアルキレン基を表す。） Z^2 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p－トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（L－8）とホウ酸あるいはホウ酸エステルを有する複素環化合物をカップリング反応させることにより化合物（L－9）を合成する方法である。本反応は、化合物（L－8）と複素環化合物を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基およびパラジウム触媒存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタン、1，2－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1，2－ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2－プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF）、N－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。パラジウム触媒としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウ

30

40

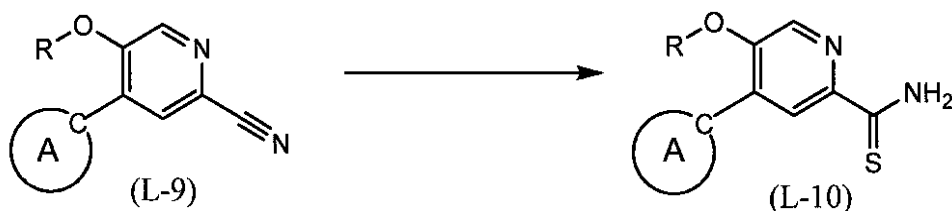
50

ム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、塩化パラジウム－１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等が好ましい。

【０２０７】

化合物（Ｌ－１０）の合成

【化１０７】



10

【０２０８】

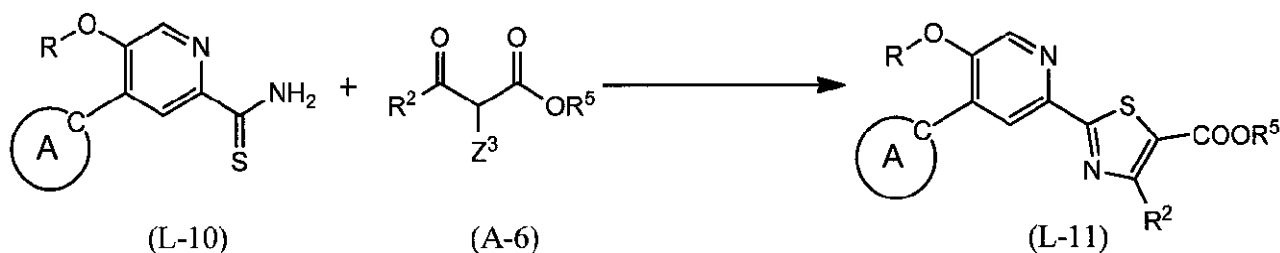
本反応は、シアノ基からチオアミド基への変換反応であり、上記式（Ｌ－９）で表される芳香族シアノ基誘導体と硫黄源を酸性条件下で反応させることにより行われる。本反応は、化合物（Ｌ－９）と硫黄源を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、酸存在下、室温～加熱還流下で、通常０．５時間～２日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。硫黄源としては、硫化水素、チオアセトアミドまたはチオ酢酸を用いる。酸性物質としては、塩酸、硫酸、酢酸等の有機酸、またはこれらの酸の水溶液が用いられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、酢酸等の酸を溶媒として用いることもできる。

20

【０２０９】

化合物（Ｌ－１１）の合成

【化１０８】



30

【０２１０】

（式中、 Z^3 は脱離基を表す。） Z^3 で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物（Ｌ－１０）と（Ａ－６）を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、室温～加熱還流下で、通常０．５時間～２日間反応させることによって行なわれる。また、等量あるいは過剰量の塩基を加えることもできる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここで、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、１，２－ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ブタノール等のアルコール類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。用いる塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナ

40

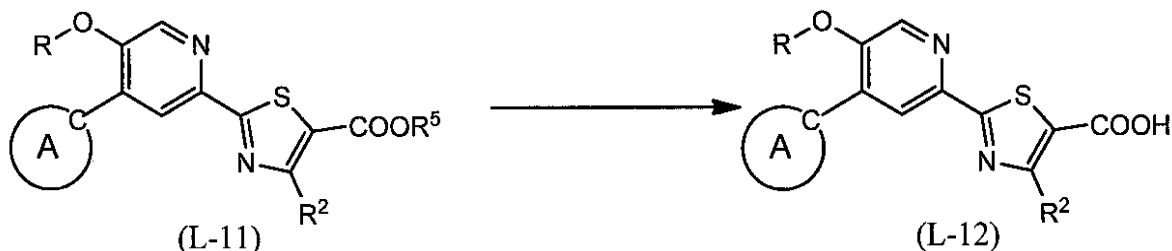
50

トリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) などが挙げられる。

【0211】

化合物 (L-12) の合成

【化109】



10

【0212】

本反応は、化合物 (L-11) の保護基 R^5 を酸または塩基等により脱保護させることにより、本発明化合物 (L-12) を合成する方法である。本反応は、化合物 (L-11) に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

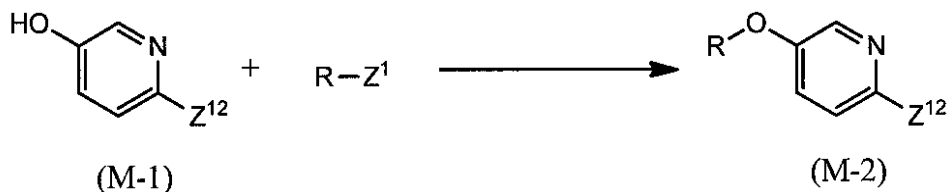
20

【0213】

(合成法M)

化合物 (M-2) の合成

【化110】



30

【0214】

(式中、 Z^1 および Z^{12} はそれぞれ脱離基を表す。) Z^1 および Z^{12} で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物 (M-1) におけるフェノール性水酸基を塩基存在下で、脱離基を持ったアルキル化試薬を反応させることにより化合物 (M-2) を合成する方法である。用いる塩基性物質としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、t-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N, N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (D B U) 等の有機アミンが用いられる。本

40

50

反応は、 $0^{\circ}\text{C} \sim 140^{\circ}\text{C}$ 下で、反応に不活性な溶媒中、化合物(M-1)に等量、あるいは小過剰に塩基を反応させた後に、等量あるいは過剰量のアルキル化試薬を加え、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0215】

化合物(M-3)の合成

【化111】



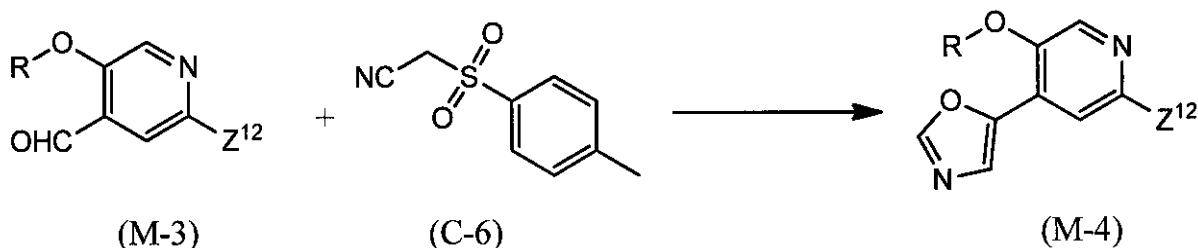
【0216】

(式中、 Z^{12} は脱離基を表す。) Z^{12} で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(M-2)におけるピリジンの4位を強塩基によりリチウム化させた後に、ホルミル化させることにより化合物(M-3)を合成する方法である。本反応は、化合物(M-2)に対して、反応に不活性な溶媒中、 $-78^{\circ}\text{C} \sim 0^{\circ}\text{C}$ において等量あるいは小過剰の強塩基を加え、通常0.5～12時間反応させた後に、ホルミル化剤を加えることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる強塩基としては、n-ブチルリチウム、t-ブチルリチウムまたはs-ブチルリチウム等が用いられる。また、ホルミル化試薬としては、メチルホルメート、ヘキサメチレンテトラミン、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類が挙げられる。

【0217】

化合物(M-4)の合成

【化112】



【0218】

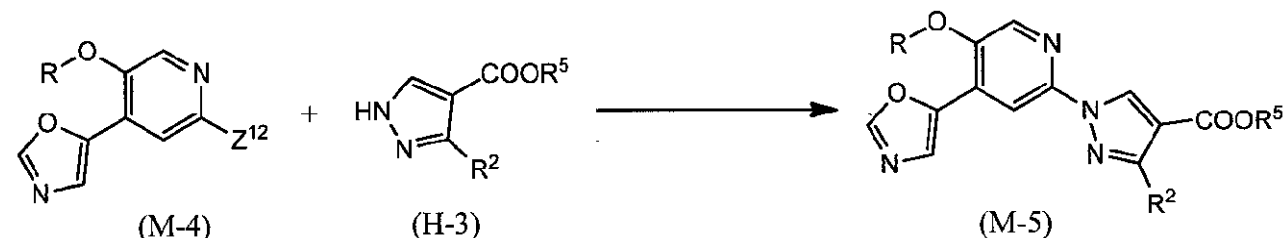
(式中、 Z^{12} は脱離基を表す。) Z^{12} で示される脱離基としてはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。本反応は、化合物(M-3)とp-トルエンスルホニルアセトニトリル(C-6)を反応させて1,3-オキサゾール環を合成する方法である。本反応は、化合物(M-3)とp-トルエンスルホニルアセトニトリル(C-6)を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～2日間反応させることによって行われる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭

酸水素ナトリウム等の炭酸塩、トリエチルアミン、ピリジン、4-アミノピリジン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (D B U) 等の有機アミンが用いられる。これらの反応に用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O) またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。

【0219】

化合物 (M-5) の合成

【化113】



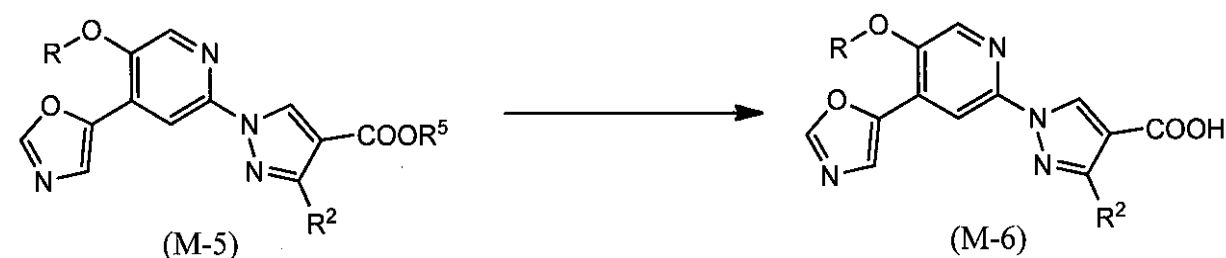
【0220】

(式中、Z^{1 2} は脱離基を表す。) 本反応は、化合物 (M-4) と (H-3) をカップリングさせることにより、化合物 (M-5) を合成する方法である。Z^{1 2} で示される脱離基としてはヨウ素原子、臭素原子、塩素原子が挙げられる。本反応は、化合物 (M-4) と (H-3) を等量、あるいは一方を過剰に用い、反応に不活性な溶媒中、塩基、銅触媒および配位子の存在下、室温～加熱還流下で、通常 0.5 時間～3 日間反応させることによって行なわれる。本反応は窒素等の不活性ガス雰囲気下で行うことが好ましい。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (T H F)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド (D M F)、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド (D M S O)、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、トリエチルアミン、N-エチル-N,N-ジイソプロピルアミン (D I P E A)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (D B U) などが挙げられる。銅触媒としては塩化銅、臭化銅、ヨウ化銅、酸化銅等が挙げられる。配位子としてはプロリン、トランス-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン、N,N-ジメチルアミノ酢酸、1,10-フェナントロリン等が挙げられる。

【0221】

化合物 (M-6) の合成

【化114】



【0222】

本反応は、化合物 (M-5) の保護基 R⁵ を酸または塩基等により脱保護させることに

より、本発明化合物（M-6）を合成する方法である。本反応は、化合物（M-5）に、反応に不活性な溶媒中、酸または塩基を等量、あるいは過剰に用い、室温～加熱還流下で、通常0.5時間～5日間反応されることによって行なわれる。ここに、溶媒としては特に限定はされないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、1,2-ジエトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、2-プロパノール、ブタノール等のアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、あるいはこれらの酸を水または有機溶媒で希釈した溶液等が挙げられる。塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩、ナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド、あるいはこれらの塩基を水等で希釈した溶液等が挙げられる。

10

【0223】

以下、前記式（I）で表される化合物の製薬学的に許容される塩は、製薬学的に許容される塩であれば特に限定されないが、かかる塩としては、例えば、塩化水素、臭化水素、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸などの無機酸との塩；マレイン酸、フマル酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、安息香酸、シュウ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸などの有機酸との塩；グリシン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸などのアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アルミニウム、亜鉛、鉄などの金属との塩；テトラメチルアンモニウム、コリンなどのような有機オニウムとの塩；アンモニア、プロパンジアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピリジン、エタノールアミン、N,N-ジメチルエタノールアミン、4-ヒドロキシピペリジン、t-オクチルアミン、ジベンジルアミン、モルホリン、グルコサミン、フェニルグリシルアルキルエステル、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、グアニジン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、プロカイン、ジエタノールアミン、N-ベンジルフェニルアミン、ピペラジン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

20

30

【0224】

さらに、本発明（I）およびその塩には、各種の水和物や溶媒和物が包含される。

式（I）で表される化合物の製薬学的に許容される前記各種の塩は、当技術分野の通常の知識に基づいて適宜製造することができる。

本発明の化合物には、式（I）で表される化合物の立体異性体、ラセミ体、および可能なすべての光学活性体も含まれる。

本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、特に優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性を有する。その優れたキサンチンオキシダーゼ阻害活性から、本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として有用である。

40

【0225】

本発明の式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として臨床で応用可能な、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として使用することができる。ここで、本発明において、「予防」とは、未だ罹患または発症をしていない個体において、罹患または発症を未然に防ぐことであり、「治療」とは既に罹患または発症した個体において、疾患や症状を治癒、抑制または改善させることをいう。

50

【0226】

前記式（I）で表される化合物、その製薬学的に許容される塩は、製薬学的に許容される担体および／または希釈剤とともに、医薬組成物とすることができる。この医薬組成物は種々の剤形に成形して、経口的または非経口的に投与することができる。非経口投与としては、例えば、静脈、皮下、筋肉、経皮、または直腸内への投与が挙げられる。

【0227】

本発明の式（I）で表される化合物またはその塩の1種または2種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤用の担体や賦形剤としては、固体または液体いずれでも良く、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが挙げられる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

10

【0228】

本発明の式（I）で表される化合物、またはその製薬学的に許容される塩は、疾患の種類、投与経路、患者の症状、年齢、性別、体重等により異なるが、通常成人1日あたり、0.01～1000mgの範囲で、1回または数回に分けて、投与することができる。しかし、投与量は種々の条件により変動するため、上記投与量よりも少ない量で十分な場合もあり、また上記の範囲を超える投与量が必要な場合もある。

20

【実施例】

【0229】

本発明を以下、具体的な実施例に基づいて説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

単離された新規化合物の構造は、 ^1H NMRおよび／または電子スプレー源を備えた単一四重極装置（single quadrupole instrumentation）を用いる質量分析、その他適切な分析法により確認した。

^1H NMRスペクトル（400MHz、DMSO- d_6 、CDCl $_3$ またはCD $_3$ OD）を測定したものについては、その化学シフト（ δ ：ppm）およびカップリング定数（J：Hz）を示す。質量分析の結果については、 $M^+ + H$ 、すなわち化合物分子質量（M）にプロトン（ H^+ ）が付加した値として観測された測定値を示す。なお、以下の略号はそれぞれ次のものを表す。

30

装置：JEOL製JMT C-400/54/SS

s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quartet、brs=broad singlet、m=multiplet。

【0230】

以下の実施例の方法に従って合成された化合物について、さらに高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析、および電子スプレーイオン源を備えた飛行時間型質量分析計（TOF-MS：Time Of Flight-Mass Spectroscopy）を用いる質量分析法によっても分析を行った。

40

【0231】

下記分析条件でのHPLC分析における化合物の保持時間（単位：分）を、HPLC保持時間として示す。

HPLC測定条件

測定装置：Hewlett-Packard 1100HPLC

カラム：Imtakt Cadenza CD-C18 100mm×4.6mm 3 μ m

UV：PDA検出（254nm）

カラム温度：40度

グラジエント条件：

50

溶媒：A：H₂O／アセトニトリル＝95／5
 0.05% TFA（トリフルオロ酢酸）
 B：H₂O／アセトニトリル＝5／95
 0.05% TFA（トリフルオロ酢酸）

流速：1.0 mL／分

勾配：0～1分、溶媒B：2% 溶媒A：98%
 1～14分、溶媒B：2%→100% 溶媒A：98%→0%
 14～17分、溶媒B：100% 溶媒A：0%
 17～19分、溶媒B：100%→2% 溶媒A：0%→98%

【0232】

10

また、質量分析の結果については、以下に示す装置および分析条件により観測された「M⁺+H」の値（obs. Mass：すなわち化合物の分子質量（M）にプロトン（H⁺）が付加した実測値）、「M⁺+H」の計算値（pred. Mass）と共に、実測された「M⁺+H」の値から算出された組成式（Formula）も示す。

TOF-MS測定条件

質量分析装置：島津製作所 LCMS-IT-TOF

LC：Prominence

カラム：Phenomenex Synergi Hydro-RP 4.0 mm×20 mm 2.5 μm

UV：PDA検出（254 nm）

20

流量：0.6 mL／分

カラム温度：40度

検出電圧：1.63 kV

グラジェント条件：

溶媒：A：H₂O／アセトニトリル＝95／5
 0.1% HCOOH
 B：H₂O／アセトニトリル＝5／95
 0.1% HCOOH

流速：0.5 mL／分

勾配：0～0.2分、溶媒B：2% 溶媒A：98%
 0.2～2.5分、溶媒B：2%→100% 溶媒A：98%→0%
 2.5～3.8分、溶媒B：100% 溶媒A：0%
 3.8～4.0分、溶媒B：100%→2% 溶媒A：0%→98%
 4.0～5.0分、溶媒B：2% 溶媒A：98%

30

【0233】

〔参考例〕エチル 2-〔3-ホルミル-4-（2-メチルプロポキシ）フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート（参考例化合物）の合成

4-ヒドロキシベンゾニトリルから特開平10-45733を参考にエチル 2-〔3-ホルミル-4-（2-メチルプロポキシ）フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

40

【0234】

〔実施例1〕4-メチル-2-〔4-イソブトキシ-3-（ピリジン-2-イル）フェニル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物番号1）の合成（合成法A）

（1）3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル3.0 g、2-メチルプロパノール1.50 gおよび炭酸カリウム2.76 gをジメチルスルホキシド50 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、3-ブロモ-4-イソブトキシベンゾニトリル2.58 gを得た。

【0235】

50

(2) 上記で得られた 3-ブロモ-4-イソブトキシベンゾニトリル 2.58 g をテトラヒドロフラン 20 mL に懸濁させ、トリイソプロポキシホウ酸 1.88 g を加え、窒素雰囲気下、 -78°C まで冷却した。反応混合液に 2.6 M の *n*-ブチルリチウム 2.30 mL を滴下させながらゆっくりと加え、 -78°C にて 1 時間撹拌させた。その後、 0°C まで昇温し、2.0 M 塩酸 10 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-(ジヒドロキシボラニル)-4-イソブトキシベンゾニトリルの粗体 1.21 g を得た。

【0236】

(3) 3-(ジヒドロキシボラニル)-4-イソブトキシベンゾニトリルの粗体 109.5 mg に 2-ブロモピリジン 118.5 mg、炭酸カリウム 138 mg、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 40.8 mg を加え、1, 4-ジオキサン 1.6 mL と水 0.4 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、 100°C で 14 時間加熱した。その後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体を常法により精製することで、4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル 67.0 mg を得た。

E S I / M S m/e : 253.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{17}N_2O$).

【0237】

(4) 4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)ベンゾニトリル 67.0 mg を酢酸 0.3 mL、チオ酢酸 0.5 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、 50°C で 14 時間加熱した。その後、減圧濃縮を行い、4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体を得た。

E S I / M S m/e : 287.1 ($M^+ + H$, $C_{16}H_{19}N_2OS$).

【0238】

(5) 上記で得られた 4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体にエチル-2-クロロアセトアセテート 65.6 mg を加え、エタノール 2 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、 70°C で 5 時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 37.7 mg を得た。

【0239】

(6) 上記で得られたエチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 37.7 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1 の混合溶液 1 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL を加えて、室温で 4 時間撹拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.2 mL を加え、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて撹拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピリジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 21.8 mg を得た。

【0240】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.95 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 2.00–2.06 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.93 (2H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 8.02–8.09 (3H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.78 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$)

HPLC 保持時間: 8.75 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 369.1247

Pred Mass ($M^+ + H$): 369.1267

Formula (M): $C_{20}H_{20}N_2O_3S$

【0241】

[実施例 2-6]

10

20

30

40

50

実施例 1 と同様にして、化合物番号 2 ~ 6 を合成した。

【 0 2 4 2 】

【 表 1 】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
2	<u>2</u>	8.71	369.1258	369.1267	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.90(6H, d, J = 6.4Hz), 1.94-2.01(1H, m), 2.65(3H, s), 3.91(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.88(1H, dd, J = 5.2, 8.0Hz), 8.02-8.06(2H, m), 8.46(1H, d, J = 8.0 Hz), 8.78(1H, d, J = 5.2Hz), 9.00(1H, s)
3	<u>3</u>	8.60	369.1261	369.1267	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.92(6H, d, J = 6.4Hz), 1.95-2.02(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.0Hz), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.58(2H, dd, J = 1.6, 4.4Hz), 7.92(1H, d, J = 2.4Hz), 8.01(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.63(2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 13.32(1H, brs)
4	<u>4</u>	13.48	375.0824	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.08(6H, d, J = 6.4Hz), 2.20-2.26(1H, m), 2.64(3H, s), 4.08(2H, d, J = 6.4Hz), 7.33(1H, d, J = 4.4Hz), 7.84(1H, d, J = 2.8Hz), 7.97-7.99(2H, m), 8.90(1H, d, J = 2.4Hz)
5	<u>5</u>	13.39	375.0829	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.18-2.24(1H, m), 2.67(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.4Hz), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.92(1H, dd, J = 2.4, 8.4Hz), 8.18(1H, d, J = 2.0Hz), 8.86(1H, d, J = 2.4Hz), 9.22(1H, d, J = 2.0Hz)
6	<u>6</u>	12.08	375.0829	375.0832	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.12-2.19(1H, m), 2.67(3H, s), 4.00(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.0, 8.0Hz), 8.27(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.16(1H, s), 13.34(1H, brs)

【 0 2 4 3 】

【実施例 7】 4-メチル-2-[4-イソプロキシ-3-(ピラジン-2-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号7)の合成

(1) 3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル 5.32 g をテトラヒドロフラン 100 mL に懸濁させ、トリイソプロポキシホウ酸 10.0 g を加え、窒素雰囲気下、-78℃まで冷却した。反応混合液に 1.6 M の n-ブチルリチウム 20.0 mL を滴下させながらゆっくりと加え、-78℃にて 1 時間攪拌させた。その後、0℃まで昇温し、2.0 M 塩酸 30 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-(ジヒドロキシボラニル)-4-フルオロベンゾニトリルの粗体を得た。その後、ヘキサン 50 mL 中でスラリー状態により 1 時間攪拌した後に、ろ過し、減圧乾燥することで、3-(ジヒドロキシボラニル)-4-フルオロベンゾニトリル 3.98 g を

得た。

【0244】

(2) 3-(ジヒドロキシボラニル)-4-フルオロベンゾニトリル 33.0 mg に 2-クロロピラジン 34.4 mg、炭酸カリウム 55.3 mg、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 8.2 mg を加え、1, 4-ジオキササン 1.0 mL と水 0.2 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。その後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、4-フルオロ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゾニトリルの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 200.0 ($M^+ + H$, $C_{11}H_7FN_3$)

【0245】

(3) 上記で得られた 4-フルオロ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゾニトリルに 2-メチルプロパノール 22.2 mg および t-ブトキシカリウム 33.7 mg をジメチルホルムアミド 1.0 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で6時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゾニトリルの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 254.1 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{16}N_3O$).

【0246】

(4) 上記で得られた 4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゾニトリルを酢酸 0.2 mL、チオ酢酸 0.5 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、60℃で14時間加熱した。その後、減圧濃縮を行い、4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 288.1 ($M^+ + H$, $C_{15}H_{18}N_3OS$).

【0247】

(5) 上記で得られた 4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)ベンゼン-1-カルボチオアミドの粗体にエチル-2-クロロアセトアセテート 74.0 mg を加え、エタノール 2 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、70℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 20.2 mg を得た。

ESI/MS m/e: 298.1 ($M^+ + H$, $C_{21}H_{24}N_3O_3S$).

【0248】

(6) 上記で得られたエチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 20.2 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 1 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL を加えて、50℃で4時間撹拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.2 mL を加え、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて撹拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(ピラジン-2-イル)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 6.4 mg を得た。

【0249】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0.96 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.03-2.10 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.97 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.32 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 8.4 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.79 (1H, t, J=2.4 Hz), 9.18 (1H, d, J=1.6 Hz)

HPLC 保持時間: 11.97 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 370.1218

Pred Mass ($M^+ + H$): 370.1220

Formula (M): $C_{19}H_{19}N_3O_3S$

【0250】

10

20

30

40

50

[実施例 8－17]

実施例 7 と同様にして、化合物番号 8 ～ 17 を合成した。

【0251】

【表 2】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
8	<u>8</u>	17.39	374.0888	374.0879	C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 0.98(6H, d, J = 6.4Hz), 2.04–2.11(1H, m), 2.66(3H, s), 3.90(2H, d, J = 6.4Hz), 7.22(1H, d, J = 8.8Hz), 7.53(1H, dd, J = 1.6, 8.8Hz), 7.61(1H, dd, J = 3.2, 5.2Hz), 7.85–7.90(2H, m), 8.04(1H, d, J = 2.0Hz), 13.28(1H, brs)
9	<u>9</u>	13.82	358.1103	358.1108	C ₁₉ H ₁₉ NO ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.02(6H, d, J = 6.8Hz), 2.13–2.19(1H, m), 2.66(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.09(1H, d, J = 2.0Hz), 7.21(1H, d, J = 8.8Hz), 7.77(1H, s), 7.85(1H, dd, J = 2.0, 8.4Hz), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.16(1H, s)
10	<u>10</u>	12.61	387.1370	387.1373	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.86(6H, d, J = 6.8Hz), 1.90–1.97(1H, m), 2.08(3H, s), 2.27(3H, s), 2.64(3H, s), 3.84(2H, d, J = 6.4Hz), 7.24(1H, d, J = 8.8Hz), 7.76(1H, d, J = 2.4Hz), 7.99(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 13.31(1H, brs)
11	<u>11</u>	12.66	389.0981	389.0988	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.07(9H, s), 2.66(3H, s), 3.88(2H, s), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.24(1H, d, J = 2.4Hz), 8.46(1H, s), 9.18(1H, s)
12	<u>12</u>	12.43	387.0849	387.0832	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.89–1.92(4H, m), 2.10–2.14(2H, m), 2.67(3H, s), 2.83–2.86(1H, m), 4.18(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.29(1H, d, J = 8.8Hz), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.14(1H, s)
13	<u>13</u>	13.21	401.0992	401.0988	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.36–1.42(2H, m), 1.53–1.66(4H, m), 1.81–1.90(2H, m), 2.39–2.45(1H, m), 2.66(3H, s), 4.09(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.29(1H, d, J = 8.8Hz), 7.93(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.27(1H, d, J = 2.0Hz), 8.50(1H, s), 9.14(1H, s)
14	<u>14</u>	12.11	387.0831	387.0832	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 1.61–2.00(8H, m), 2.66(3H, s), 5.10–5.14(1H, m), 7.28(1H, d, J = 8.8Hz), 7.92(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.28(1H, d, J = 2.4Hz), 8.50(1H, s), 9.12(1H, s)

【表 3】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
15	<u>15</u>	12.81	401.0976	401.0988	C20H20N2O3S2	400MHz (DMSO d6) 1.33-1.75(8H, m), 1.97-2.02(2H, m), 2.66(3H, s), 4.67-4.69(1H, m), 7.34(1H, d, J = 8.8Hz), 7.91(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.25(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(1H, s), 9.13(1H, s)
16	<u>16</u>	13.54	378.0787	378.0795	C21H15NO4S	400MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 7.01(1H, d, J = 8.8Hz), 7.07-7.10(3H, m), 7.18(1H, t, J = 7.2Hz), 7.42(2H, t, J = 7.6Hz), 7.77(1H, s), 7.86(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.18-8.20(2H, m)
17	<u>17</u>	13.22	396.0697	396.0700	C21H14FNO4S	400MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 6.89(1H, d, J = 8.8Hz), 7.12(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.25-7.30(3H, m), 7.42-7.47(1H, m), 7.80(1H, t, J = 2.0 Hz), 7.84(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.19(1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23(1H, s)

10

20

【0253】

【実施例18】 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物番号18）の合成（合成法B）

（1）2-メチルプロパノール2.8 mLをトルエン25 mLに懸濁させ、0℃に冷却させた後に窒素雰囲気下、t-ブトキシカリウム3.63 gを加え、0℃で30分間攪拌させた。その後に3-ブロモ-4-フルオロベンゾニトリル5.0 gを加えて、0℃で2時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、3-ブロモ-4-イソブトキシベンゾニトリルの粗体を得た。

30

【0254】

（2）上記で得られた3-ブロモ-4-イソブトキシベンゾニトリルの粗体を酢酸5.0 mL、チオ酢酸10.0 mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で14時間加熱した。その後、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、3-ブロモ-4-イソブトキシベンゼン-1-カルボチオアミド6.21 gを得た。

【0255】

（3）上記で得られた3-ブロモ-4-イソブトキシベンゼン-1-カルボチオアミド6.21 gをエタノール42 mLに懸濁させ、t-ブチル-2-クロロアセトアセテート4.27 gを加え、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、t-ブチル-2-[3-ブロモ-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート7.73 gを得た。

40

【0256】

（4）t-ブチル-2-[3-ブロモ-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート843 mgをテトラヒドロフラン10 mLに懸濁させ、トリイソプロポキシホウ酸745 mgを加え、窒素雰囲気下、-78℃まで冷却した。反応混合液に1.59 Mのn-ブチルリチウム1.50 mLを滴下させながらゆっくり

50

と加え、 -78°C にて1時間攪拌させた。その後、 0°C まで昇温し、 2.0 M 塩酸 1.5 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、 t -ブチル 2-[3-(ジヒドロキシボラニル)-4-イソプトキシフェニル] 4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

【0257】

(5) t -ブチル 2-[3-(ジヒドロキシボラニル)-4-イソプトキシフェニル] 4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 80.0 mg に 4-ブプロモイソチアゾール 37 mg 、リン酸カリウム 86 mg 、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 15 mg を加え、1, 4-ジオキサン 1.0 mL と水 0.2 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、 100°C で14時間加熱した。その後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、 t -ブチル 4-メチル-2-[4-イソプトキシ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

10

【0258】

(6) 上記で得られた t -ブチル 4-メチル-2-[4-イソプトキシ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を塩化メチレン 1 mL に溶解し、トリフルオロ酢酸 1.0 mL を加えて、室温で16時間攪拌した。反応混合液を濃縮した後に常法により精製し、4-メチル-2-[4-イソプトキシ-3-イソチアゾール-4-イルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 37.2 mg を得た。

20

【0259】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 0.93 (6H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), $2.01-2.08$ (1H, m), 2.62 (3H, s), 3.89 (2H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, dd, $J=2.4, 8.8\text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.94 (1H, s), 9.30 (1H, s)

HPLC 保持時間: 13.07 分

Obs Mass ($\text{M}^+ + \text{H}$): 375.0823

Pred Mass ($\text{M}^+ + \text{H}$): 375.0832

Formula (M): $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$

30

【0260】

[実施例 19-29]

実施例 18 と同様にして、化合物番号 19-29 を合成した。

【0261】

【表 4】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
19	<u>19</u>	11.68	376.0789	376.0784	C17H17N3O3S2	400MHz (DMSO d6) 1.09(6H, d, J = 7.2Hz), 2.19–2.25(1H, m), 2.68(3H, s), 4.12(2H, d, J = 6.0Hz), 7.42(1H, d, J = 8.8Hz), 8.12(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.96(1H, d, J = 2.4Hz), 9.71(1H, s)
20	<u>20</u>	12.42	359.1054	359.1060	C18H18N2O4S	400MHz (DMSO d6) 0.96(6H, d, J = 6.8Hz), 2.11–2.18(1H, m), 2.62(3H, s), 3.93(2H, d, J = 6.8Hz), 7.22(1H, d, J = 8.8Hz), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.14(1H, d, J = 2.4Hz), 9.19(1H, s), 9.28(1H, s)
21	<u>21</u>	10.47	358.1224	358.1220	C18H19N3O3S	
22	<u>22</u>	9.98	372.1355	372.1376	C19H21N3O3S	
23	<u>23</u>	8.33	358.1209	358.1220	C18H19N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.06(6H, d, J = 6.4Hz), 2.16–2.22(1H, m), 2.67(3H, s), 3.97(2H, d, J = 6.4Hz), 7.16(1H, d, J = 8.4Hz), 7.60(1H, s), 7.76–7.79(2H, m), 8.70(1H, brs)
24	<u>24</u>	8.38	372.1378	372.1376	C19H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.86(6H, d, J = 6.4Hz), 1.92–1.98(1H, m), 2.65(3H, s), 3.67(3H, s), 3.92(2H, d, J = 6.4Hz), 7.35(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83(1H, d, J = 1.2Hz), 7.97(1H, d, J = 2.4Hz), 8.14(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.18(1H, s)
25	<u>25</u>	11.65	372.1356	372.1376	C19H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.02(6H, d, J = 6.8Hz), 2.13–2.19(1H, m), 2.66(3H, s), 3.88(3H, s), 3.92(2H, d, J = 6.4Hz), 7.16(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.79(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.96(1H, s), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.19(1H, s)
26	<u>26</u>	11.23	370.1211	370.1220	C19H19N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.89(6H, d, J = 6.8Hz), 1.94–2.01(1H, m), 2.65(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.4Hz), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 7.99(1H, d, J = 2.4Hz), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.00(2H, s), 9.17(1H, s)
27	<u>27</u>	11.72	389.0999	389.0988	C19H20N2O3S2	400MHz (DMSO d6) 1.04(6H, d, J = 6.4Hz), 2.11–2.18(1H, m), 2.66(3H, s), 2.68(3H, s), 3.97(2H, d, J = 6.4Hz), 7.25(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.18(1H, d, J = 2.4Hz), 8.20(1H, s)

10

20

30

40

【表 5】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
28	<u>28</u>	8.89	386.1532	386.1533	C20H23N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.17-2.24(1H, m), 2.35(3H, s), 2.66(3H, s), 3.60(3H, s), 3.95(2H, d, J = 6.4Hz), 7.13(1H, d, J = 8.8Hz), 7.47(1H, s), 7.72(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.67(1H, d, J = 2.4Hz)
29	<u>29</u>	8.56	386.1533	386.1533	C20H23N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.88(6H, d, J = 6.8Hz), 1.92-1.99(1H, m), 2.38(3H, s), 2.64(3H, s), 3.36(3H, s), 3.86(2H, d, J = 6.4Hz), 6.95(1H, s), 7.25(1H, d, J = 8.8Hz), 7.78(1H, d, J = 2.4Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz)

10

【0263】

[実施例 30-54]

実施例 7と同様にして、化合物番号30-54を合成した。

20

【0264】

【表 6】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
30	<u>30</u>	13.18	401.1520	401.1530	C21H24N2O4S	
31	<u>31</u>	13.58	413.1537	413.1530	C22H24N2O4S	
32	<u>32</u>	12.71	399.1372	399.1373	C21H22N2O4S	
33	<u>33</u>	13.34	413.1522	413.1530	C22H24N2O4S	
34	<u>34</u>	10.58	395.0872	395.0872	C18H16F2N2O4S	
35	<u>35</u>	11.64	373.1219	373.1217	C19H20N2O4S	
36	<u>36</u>	10.16	356.1065	356.1063	C18H17N3O3S	400MHz (DMSO d6) 1.27(6H, d, J = 6.0Hz), 2.65(3H, s), 4.77-4.82(1H, m), 7.32(1H, d, J = 9.2Hz), 7.98(1H, d, J = 2.0Hz), 8.02(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.00(2H, s), 9.16(1H, s)
37	<u>37</u>	11.83	384.1374	384.1376	C20H21N3O3S	400MHz (DMSO d6) 0.89(9H, s), 2.66(3H, s), 3.78(2H, s), 7.30(1H, d, J = 8.8Hz), 8.00(1H, d, J = 2.4Hz), 8.05(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 9.00(2H, s), 9.18(1H, s)
38	<u>38</u>	9.12	378.0715	378.0718	C17H13F2N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 4.50(2H, td, J = 3.3, 14.4Hz), 6.39(1H, t, J = 54.5Hz), 7.40(1H, d, J = 8.8Hz), 8.03(1H, d, J = 2.0Hz), 8.08(1H, dd, J = 2.0, 8.4Hz), 9.02(2H, s), 9.18(1H, s)

30

40

【0265】

【表 7】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
39	<u>39</u>	11.05	390.0889	390.0907	C21H15N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.8Hz), 7.12(2H, d, J = 8.0Hz), 7.20(1H, t, J = 7.2Hz), 7.42(2H, t, J = 8.0Hz), 8.05(1H, d, J = 8.8Hz), 8.15(1H, d, J = 2.4Hz), 9.09(2H, s), 9.18(1H, s)
40	<u>40</u>	12.38	407.1071	407.1060	C22H18N2O4S	300MHz (DMSO d6) 2.15(3H, s), 2.32(3H, s), 2.65(3H, s), 7.00–7.24(4H, m), 7.35–7.47(2H m), 7.91–8.01(2H, m)
41	<u>41</u>	12.27	425.0969	425.0966	C22H17FN2O4S	
42	<u>42</u>	12.08	437.1164	437.1166	C23H20N2O5S	
43	<u>43</u>	12.26	443.0858	443.0872	C22H16F2N2O4S	
44	<u>44</u>	11.69	404.1059	404.1063	C22H17N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.13(3H, s), 2.66(3H, s), 6.82(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05(1H, d, J = 8.0Hz), 7.15(1H, t, J = 7.2Hz), 7.25(1H, t, J = 6.8Hz), 7.33(1H, d, J = 6.8 Hz), 8.14(1H, d, J = 2.0Hz), 8.02(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 9.13(2H, s), 9.20(1H, s), 13.38(1H, brs)
45	<u>45</u>	10.91	408.0798	408.0813	C21H14FN3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 6.97(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24–7.45(4H, m), 8.05(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4Hz), 9.12(2H, s), 9.21(1H, s), 13.40(1H, brs)
46	<u>46</u>	11.67	422.0970	422.0969	C22H16FN3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.27(3H, s), 2.66(3H, s), 6.96(1H, d, J = 8.8Hz), 7.07–7.11(1H, m), 7.19(1H, d, J = 6.0Hz), 7.26–7.31(1H, m), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.15(1H, d, J = 2.0Hz), 9.11(2H, s), 9.21(1H, s), 13.40(1H, brs)
47	<u>47</u>	11.01	426.0728	426.0718	C21H13F2N3O3S	400MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 7.09(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13–7.19(1H, m), 7.35–7.40(1H, m), 7.46–7.52(1H, m), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4Hz), 9.11(2H, s), 9.22(1H, s), 13.42(1H, brs)

【 0 2 6 6 】

【表 8】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
48	<u>48</u>	10.92	426.0726	426.0718	C ₂₁ H ₁₃ F ₂ N ₃ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.66(3H, s), 6.96(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34–7.46(3H, m), 8.03(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.16(1H, d, J = 2.4Hz), 9.12(2H, s), 9.25(1H, s), 13.41(1H, brs)
49	<u>49</u>	8.78	389.0956	389.0954	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.8Hz), 7.10–7.21(3H, m), 7.41(2H, t, J = 8.0Hz), 7.63(1H, dd, J = 2.8, 8.0 Hz), 8.01–8.04(1H, m), 8.10(1H, d, J = 2.0Hz), 8.25(1H, d, J = 8.0Hz), 8.65(1H, d, J = 4.8Hz), 8.92(1H, d, J = 2.4Hz)
50	<u>50</u>	8.67	389.0952	389.0954	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.66(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.8Hz), 7.14–7.24(3H, m), 7.44(2H, t, J = 8.0Hz), 8.03(2H, d, J = 6.0Hz), 8.06–8.09(1H, m), 8.15(1H, d, J = 2.4Hz), 8.82(2H, d, J = 6.0Hz)
51	<u>51</u>	12.02	395.0522	395.0519	C ₂₀ H ₁₄ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.68(3H, s), 7.07(1H, d, J = 8.8Hz), 7.12(2H, d, J = 8.0Hz), 7.22(1H, t, J = 7.6Hz), 7.44(2H, t, J = 7.6Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.39(1H, d, J = 2.4Hz), 8.56(1H, s), 9.15(1H, s)
52	<u>52</u>	9.85	383.0334	383.0330	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.63(3H, s), 4.54(2H, td, J = 2.4, 14.8Hz), 6.35–6.63(1H, m), 7.32(1H, d, J = 8.8Hz), 7.93(1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.22(1H, d, J = 2.4Hz), 8.47(1H, s), 9.14(1H, s)
53	<u>53</u>	10.59	401.0221	401.0236	C ₁₆ H ₁₁ F ₃ N ₂ O ₃ S ₂	400MHz (DMSO d ₆) 2.67(3H, s), 5.01–5.07(2H, m), 7.39(1H, d, J = 9.6Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 8.28(1H, d, J = 2.4Hz), 8.48(1H, s), 9.19(1H, s)
54	<u>54</u>	9.04	389.0621	389.0624	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₄ S ₂	

【0267】

[実施例 55 – 66]

実施例 18と同様にして、化合物番号55 – 66を合成した。

【0268】

【表 9】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M+ +H)	Pred Mass (M+ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
55	<u>55</u>	12.44	452.0972	425.0966	C22H17FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.23(3H, s), 2.36(3H, s), 2.75(3H, s), 6.71–6.88(3H, m), 7.23(1H, d, J = 8.4Hz), 7.34–7.37(1H, m), 8.00(1H, d, J = 2.1Hz), 8.07(1H, dd, J = 2.1, 8.4Hz)
56	<u>56</u>	13.00	421.1222	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.15(3H, s), 2.28(3H, s), 2.40(3H, s), 2.74(3H, s), 6.83–6.93(2H, m), 7.12–7.32(3H, m), 7.94–7.97(2H, m)
57	<u>57</u>	13.02	421.1205	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.05(3H, s), 2.24(3H, s), 2.33(3H, s), 2.74(3H, s), 6.75–6.80(2H, m), 6.98(1H, d, J = 7.8Hz), 7.08(1H, d, J = 7.8Hz), 7.24(1H, t, J = 7.8Hz), 7.96–8.02(2H, m)
58	<u>58</u>	13.10	421.1232	421.1217	C23H20N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.05(3H, s), 2.25(3H, s), 2.33(3H, s), 2.74(3H, s), 6.88(1H, d, J = 8.4Hz), 7.03(3H, d, J = 8.4Hz), 7.20(1H, d, J = 8.4Hz), 7.94–7.99(2H, m)
59	<u>59</u>	12.78	441.0667	441.0670	C22H17ClN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.28(3H, s), 2.41(3H, s), 2.74(3H, s), 6.93(1H, d, J = 8.7Hz), 7.04(1H, dd, J = 1.2, 8.1Hz), 7.18–7.37(2H, m), 7.52(1H, dd, J = 1.5, 7.8Hz), 7.98–8.02(2H, m)
60	<u>60</u>	13.05	439.1120	439.1122	C23H19FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.14(6H, s), 2.28(3H, s), 2.63(3H, s), 6.68–6.80(2H, m), 6.91–6.96(2H, m), 7.84–7.91(2H, m)
61	<u>61</u>	12.96	439.1126	439.1122	C23H19FN2O4S	300MHz (CD3OD) 2.17(3H, s), 2.28(3H, s), 2.41(3H, s), 2.73(3H, s), 6.81–7.10(4H, m), 7.94–7.97(2H, m)
62	<u>62</u>	12.29	443.0879	443.0872	C22H16F2N2O4S	400MHz (CD3OD3) 2.30(3H, s), 2.41(3H, s), 2.74(3H, s), 6.97–7.23(4H, m), 7.97–8.01(2H, m)
63	<u>63</u>	12.35	443.0878	443.0872	C22H16F2N2O4S	300MHz (CD3OD) 2.25(3H, s), 2.39(3H, s), 2.75(3H, s), 6.91–6.98(2H, m), 7.12(1H, d, J = 8.4Hz), 7.23–7.33(1H, m), 7.99(1H, d, J = 2.1Hz), 8.04(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz)

【 0 2 6 9 】

【表 10】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
64	64	12.91	439.1133	439.1122	C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₄ S	300MHz (CD ₃ OD) 2.26(3H, s), 2.31(3H, s), 2.40(3H, s), 2.74(3H, s), 6.92-7.17(4H, m), 7.96-8.01(2H, m)
65	65	13.10	439.1116	439.1122	C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₄ S	400MHz (CD ₃ OD) 2.19(3H, s), 2.23(3H, s), 2.31(3H, s), 2.75(3H, s), 6.50(1H, d, J = 10.0Hz), 6.58(1H, s), 6.71(1H, d, J = 9.2Hz), 7.21(1H, d, J = 8.8Hz), 7.99(1H, d, J = 2.0Hz), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz)
66	66	12.07	455.1071	455.1071	C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	300MHz (CD ₃ OD) 2.30(3H, s), 2.44(3H, s), 2.73(3H, s), 3.81(3H, s), 6.72(1H, d, J = 8.4Hz), 6.88-6.94(1H, m), 7.00(1H, d, J = 8.7Hz), 7.25-7.33(1H m), 7.89-7.92(2H, m)

【0270】

【実施例 67】 4-メチル-2-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 67) の合成 (合成法 C)
 (1) エチル 2-[3-ホルミル-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 319.6 mg、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド 233.5 mg および炭酸カリウム 165.3 mg をエタノール 3.0 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で4時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-[4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 98.7 mg を得た。

【0271】

(2) 上記で得られたエチル 2-[4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 98.7 mg をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 3.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加えて、室温で6時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.5 mL を加え、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後に常法により精製した。水 50 mL およびヘキサン/酢酸エチル=1/2 混合溶媒 50 mL で洗浄後、減圧下乾燥させることで4-メチル-2-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 35.2 mg を得た。

【0272】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.05 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.20 (1H, septet, J = 8.0 Hz), 2.67 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.2 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.52 (1H, s)

HPLC 保持時間: 12.23 分

Obs Mass (M⁺ +H): 359.1075

Pred Mass (M⁺ +H): 359.1060

Formula (M): C₁₈H₁₈N₂O₄S

【0273】

[実施例68]

実施例67と同様にして、化合物番号68を合成した。

【0274】

【表11】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
68	68	12.73	377.0962	377.0966	C ₁₈ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.04(6H, d, J = 6.4Hz), 2.16-2.23(1H, m), 2.69(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.8Hz), 7.34(1H, d, J = 13.6Hz), 7.51(1H, s), 8.51(1H, s), 8.54(1H, d, J = 8.8Hz)

10

【0275】

[実施例69] 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号69)の合成(合成法C)

(1) 5-ブロモサリシルアルデヒド10.5gと炭酸カリウム9.0mgをジメチルホルムアミド100.0mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、0℃で30分撹拌した。反応混合液にメトキシメチルクロリド5.6gをゆっくりと加え、室温で24時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行うことで5-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドの粗体を得た。

20

【0276】

(2) 上記で得られた5-ブロモ-2-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒドに炭酸水素化カリウム1.05g、酢酸パラジウム(II)561mg、臭化銅(I)4.1gを加え、トルエン100mLに懸濁させた。その後にエチル 4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート9.4g、イソ酪酸881mg及びジ-tert-ブチルシクロヘキシルホスフィン1.4gを加えて、窒素雰囲気下、130℃で15時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 2-[3-ホルミル-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート1.34gを得た。

30

【0277】

(3) 上記で得たエチル 2-[3-ホルミル-4-(メトキシメトキシ)フェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート1.24gにp-トルエンスルホンメチルイソシアニド10.8g、炭酸カリウム7.7gを加え、エタノール100.0mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で15時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-[4-(メトキシメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート6.2gを得た。

40

【0278】

(4) 上記で得られたエチル 2-[4-(メトキシメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート6.2gをテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液80.0mLに溶解し、6M塩酸22mLをゆっくりと加え、50℃で15時間撹拌した。減圧濃縮して溶媒を除去し、ヘキサン/酢酸エチル=2/1の混合溶液100mLを加え、80℃で1時間撹拌した。溶液を室温まで下げたのち、固体をろ取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mL、水100mL、ヘキサン/酢酸エチル=2/1の混合溶液100mLで洗浄し、乾燥させることでエチル 2-(4-ヒドロキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-4-

50

メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 4.9 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 d6) δ (ppm): 1.30 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.68 (3H, s), 4.28 (3H, q, $J=7.3$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.83 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 8.27 (1H, s), 8.46 (1H, s) 11.31 (1H, brs)

【0279】

(5) トリフェニルホスフィン 52.5 mg をテトラヒドロフラン 500 μL に溶解させ、シクロブチルメタノール 17.2 mg、ジエチルアゾジカルボキシレート 40.4 mg を加え、窒素雰囲気化、室温で 30 分攪拌した。反応混合液にエチル 2-(4-ヒドロキシ-3-オキサゾール-5-イル-フェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 33.0 mg を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行うことでエチル 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル]フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

10

【0280】

(6) 上記で得られたエチル 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル]フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1 の混合溶液 1.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 250 μL を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 250 μL を加え、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後に常法により精製することで 2-[4-(シクロブチルメトキシ)-3-オキサゾール-5-イル-フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 21.0 mg を得た。

20

【0281】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 1.87-2.02 (4H, m), 2.11-2.16 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.89 (1H, m), 4.21 (2H, d, $J=6.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.93 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.50 (1H, s), 13.32 (1H, s)

30

HPLC 保持時間: 12.66 分

Obs Mass ($\text{M}^+ + \text{H}$): 371.1052

Pred Mass ($\text{M}^+ + \text{H}$): 371.1060

Formula (M): $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

【0282】

[実施例 70-83]

実施例 69 と同様にして、化合物番号 70-83 を合成した。

【0283】

【表 1 2】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
70	<u>70</u>	13.43	385.1216	385.1217	C20H20N2O4S	
71	<u>71</u>	11.80	357.0892	357.0904	C18H16N2O4S	
72	<u>72</u>	12.37	371.1065	371.1060	C19H18N2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.64– 1.90(6H, m), 1.96–2.04(2H, m), 2.67(3H, s), 5.11–5.13(1H, m), 7.28(1H, d, J = 9.2Hz), 7.52(1H, s), 7.90(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.30(1H, d, J = 2.4Hz), 8.49(1H, s), 13.34(1H, brs)
73	<u>73</u>	11.47	357.0905	357.0904	C18H16N2O4S	
74	<u>74</u>	11.88	359.1065	359.1060	C18H18N2O4S	
75	<u>75</u>	9.94	367.0556	367.0559	C16H12F2N2O4S	
76	<u>76</u>	9.25	373.0853	373.0853	C18H16N2O5S	400MHz (DMSO d6) 2.09– 2.15(1H, m), 2.27–2.36(1H, m), 2.67(3H, s), 3.79–4.02(4H, m), 5.32–5.36(1H, m), 7.30(1H, d, J = 9.2Hz), 7.57(1H, s), 7.92(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.32(1H, d, J = 2.0Hz), 8.51(1H, s), 13.36(1H, brs)
77	<u>77</u>	11.63	403.1125	403.1122	C20H19FN2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.48– 1.84(6H, m), 1.88–1.94(1H, m), 2.00–2.08(1H, m), 2.67(3H, s), 4.84–5.12(2H, m), 7.41(1H, d, J = 9.2Hz), 7.64(1H, s), 7.91(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.32(1H, d, J = 2.4Hz), 8.51(1H, s)
78	<u>78</u>	11.82	371.1061	371.1060	C19H18N2O4S	
79	<u>79</u>	12.55	373.1206	373.1217	C19H20N2O4S	
80	<u>80</u>	12.32	371.1057	371.1060	C19H18N2O4S	
81	<u>81</u>	12.79	373.1217	373.1217	C19H20N2O4S	400MHz (DMSO d6) 1.09(9H, s), 2.67(3H, s), 3.93(2H, s), 7.32(1H, d, J = 8.8Hz), 7.60(1H, s), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.32(1H, d, J = 2.4Hz), 8.53(1H, s)
82	<u>82</u>	9.73	387.1002	387.1009	C19H18N2O5S	400MHz (DMSO d6) 1.40(3H, s), 2.67(3H, s), 4.24(2H, s), 4.44(2H, d, J = 6.0Hz), 4.64(2H, d, J = 6.0Hz), 7.35(1H, d, J = 8.8Hz), 7.76(1H, s), 7.95(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.34(1H, d, J = 2.4Hz), 8.52(1H, s), 13.36(1H, brs)
83	<u>83</u>	12.04	373.1212	373.1217	C19H20N2O4S	400MHz (DMSO d6) 0.92(6H, d, J = 6.8Hz), 1.98–2.04(1H, m), 2.15(3H, s), 2.64(3H, s), 3.89(2H, d, J = 6.8Hz), 7.27(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92(1H, d, J = 2.4Hz), 8.00(1H, dd, J = 2.4 8.8Hz), 8.37(1H, s)

〔実施例 8 4〕 2-〔4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 8 4) の合成 (合成法 D)

(1) エチル 2-〔3-シアノ-4-イソブトキシフェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 6 8 9 m g、アジ化ナトリウム 7 8 0 m g および塩化アンモニウム 6 4 2 m g をジメチルホルムアミド 1 0 . 0 m L に懸濁させ、窒素雰囲気下、1 2 0 °C で 1 6 時間加熱した。反応混合液に 2 M 塩酸 6 m L を加え、生じた固体をろ過し、水で洗浄後、減圧化で乾燥させ、エチル 2-〔4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 7 4 5 m g を得た。

10

【0 2 8 5】

(2) 上記で得られたエチル 2-〔4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1 5 5 m g をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1 の混合溶液 3 . 0 m L に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0 . 8 m L を加えて、室温で 2 時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0 . 8 m L を加え、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後に常法により精製し、2-〔4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 5 3 . 7 m g を得た。

【0 2 8 6】

¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O d 6) δ (p p m) : 0 . 9 0 (6 H , d , J = 6 . 4 H z) , 2 . 1 3 - 2 . 2 0 (1 H , m) , 2 . 6 7 (3 H , s) , 4 . 0 5 (2 H , d , J = 6 . 8 H z) , 7 . 4 1 (1 H , d , J = 8 . 8 H z) , 8 . 1 3 (1 H , d d , J = 2 . 4 , 8 . 0 H z) , 8 . 4 9 - 8 . 5 0 (1 H , m)

20

H P L C 保持時間 : 9 . 9 7 分

O b s M a s s (M ⁺ + H) : 3 6 0 . 1 1 2 7

P r e d M a s s (M ⁺ + H) : 3 6 0 . 1 1 2 5

F o r m u l a (M) : C _{1 6} H _{1 7} N ₅ O ₃ S

【0 2 8 7】

〔実施例 8 5〕

実施例 8 4 と同様にして、化合物番号 8 5 を合成した。

30

【0 2 8 8】

【表 1 3】

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
85	<u>85</u>	9.44	346.0955	346.0968	C15H15N5O3S	400MHz (DMSO d6) 0.91(6H, d, J = 6.8Hz), 2.12-2.19(1H, m), 4.04(2H, d, J = 6.8Hz), 7.41(1H, d, J = 8.8Hz), 8.16(1H, dd, J = 2.4 8.8Hz), 8.38(1H, s), 8.50(1H, d, J = 2.0Hz)

40

【0 2 8 9】

〔実施例 8 6 , 8 7〕 2-〔4-イソブトキシ-3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 8 6) および 2-〔4-イソブトキシ-3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 8 7) の合成 (合成法 D)

【0 2 9 0】

(1) エチル 2-〔4-イソブトキシ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 1 9 4 m g と炭酸カリウ

50

ム 172 mg をジメチルホルムアミド 2.0 mL に懸濁させ、ヨウ化メチル 177 mg を加え、窒素雰囲気下、室温で 20 時間攪拌した。反応混合液に水 5.0 mL と酢酸エチル 5.0 mL を加えて攪拌し、有機層を濃縮することでエチル 2- [4-イソブトキシ-3- (1-メチルテトラゾール-5-イル) フェニル] -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートとメチル 2- [4-イソブトキシ-3- (2-メチルテトラゾール-5-イル) フェニル] -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの混合物を得た。

【0291】

(2) 上記で得られた混合物をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1 の混合溶液 4.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 mL を加えて、室温で 6 時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 1.0 mL を加え、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後、常法により精製し、2- [4-イソブトキシ-3- (1-メチルテトラゾール-5-イル) フェニル] -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 67.7 mg および 2- [4-イソブトキシ-3- (2-メチルテトラゾール-5-イル) フェニル] -4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 50.1 mg をそれぞれ得た。

10

【0292】

(化合物番号 86) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 0.82 (6H, d, $J=8.0$ Hz), 1.93 (1H, septet, $J=8.0$ Hz), 2.65 (3H, s), 3.92-3.94 (5H, m), 7.40 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=4.0$), 8.19 (1H, dd, $J=8.0$ 20, 4.0 Hz), 13.38 (1H, s)

HPLC 保持時間: 10.53 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 374.1276

Pred Mass ($M^+ + H$): 374.1281

Formula (M): $C_{17}H_{19}N_5O_3S$

【0293】

(化合物番号 87) $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.00 (6H, d, $J=8.0$ Hz), 2.02 (1H, septet, $J=8.0$ Hz), 2.66 (3H, s), 3.94 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.43 (3H, s), 7.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.06 (1H, d, $J=8.0$), 8. 30 43 (1H, d, $J=4.0$ Hz), 13.34 (1H, s)

HPLC 保持時間: 11.70 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 374.1281

Pred Mass ($M^+ + H$): 374.1281

Formula (M): $C_{17}H_{19}N_5O_3S$

【0294】

[実施例 88-105]

実施例 86、87 と同様にして、化合物番号 88-105 を合成した。

【0295】

【表 1 4】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
88	<u>88</u>	12.46	388.1426	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 1.01(6H, d, J = 6.4Hz), 1.57(3H, t, J = 7.2Hz), 2.00–2.07(1H, m), 2.66(3H, s), 3.94(2H, d, J = 6.4Hz), 4.76(2H, q, J = 7.2Hz), 7.32(1H, d, J = 8.8Hz), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.45(1H, d, J = 2.0Hz)
89	<u>89</u>	11.08	388.1432	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.80(6H, d, J = 6.8Hz), 1.35(3H, t, J = 7.2Hz), 1.87–1.98(1H, m), 2.65(3H, s), 3.91(2H, d, J = 6.4Hz), 4.25(2H, q, J = 7.2Hz), 7.39(1H, d, J = 8.8Hz), 8.06(1H, d, J = 2.4Hz), 8.20(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz)
90	<u>90</u>	11.06	388.1435	388.1438	C ₁₈ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.81(9H, s), 2.66(3H, s), 3.82(2H, s), 3.94(3H, s), 7.40(1H, d, J = 8.7Hz), 8.08(1H, s), 8.21(1H, d, J = 8.7Hz), 13.38(1H, brs)
91	<u>91</u>	10.34	374.1274	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.79(3H, t, J = 7.5Hz), 1.23(3H, d, J = 6.0Hz), 1.49–1.66(2H, m), 2.66(3H, s), 3.95(3H, s), 4.64–4.70(1H, m), 7.43(1H, d, J = 9.3Hz), 8.06(1H, d, J = 2.4Hz), 8.19(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 13.39(1H, brs)
92	<u>92</u>	10.34	374.1275	374.1281	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 0.79(3H, t, J = 7.5Hz), 1.23(3H, d, J = 6.0Hz), 1.49–1.66(2H, m), 2.66(3H, s), 3.95(3H, s), 4.64–4.70(1H, m), 7.43(1H, d, J = 9.3Hz), 8.06(1H, d, J = 2.4Hz), 8.19(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 13.39(1H, brs)
93	<u>93</u>	10.86	386.1279	386.1281	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.72–1.99(6H, m), 2.60–2.72(4H, m), 3.94(3H, s), 4.15(2H, d, J = 6.6Hz), 7.42(1H, d, J = 8.7Hz), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.21(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 13.40(1H, brs)
94	<u>94</u>	11.46	400.1432	400.1438	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d ₆) 1.20–1.66(8H, m), 2.17–2.27(1H, m), 2.66(3H, s), 3.96(3H, s), 4.05(2H, d, J = 6.9Hz), 7.42(1H, d, J = 8.7Hz), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.21(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 13.39(1H, brs)

【表 1 5】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
95	<u>95</u>	10.60	386.1282	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.20–2.08(8H, m), 2.66(3H, s), 3.88(3H, s), 5.04(1H, brs), 7.40(1H, d, J = 9.3Hz), 8.06(1H, s), 8.19(1H, d, J = 8.7Hz), 13.39(1H, brs)
96	<u>96</u>	11.21	400.1434	400.1438	C19H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.20–1.53(8H, m), 1.87–1.91(2H, m), 2.66(3H, s), 3.96(3H, s), 4.65(1H, brs), 7.46(1H, d, J = 9.0Hz), 8.07(1H, d, J = 2.4Hz), 8.18(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 13.39(1H, brs)
97	<u>97</u>	12.54	388.1436	388.1438	C18H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.03(9H, s), 2.68(3H, s), 3.84(2H, s), 4.44(3H, s), 7.33(1H, d, J = 8.7Hz), 8.08(1H, d, J = 8.7Hz), 8.48(1H, s), 13.38(1H, brs)
98	<u>98</u>	11.30	374.1276	374.1281	C17H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 0.95(3H, t, J = 7.5Hz), 1.28(3H, d, J = 6.0Hz), 1.61–1.72(2H, m), 2.67(3H, s), 4.44(3H, s), 4.62–4.68(1H, m), 7.36(1H, d, J = 9.3Hz), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.40(1H, d, J = 2.4Hz), 13.33(1H, brs)
99	<u>99</u>	11.30	374.1285	374.1281	C17H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 0.95(3H, t, J = 7.5Hz), 1.28(3H, d, J = 6.0Hz), 1.61–1.72(2H, m), 2.67(3H, s), 4.44(3H, s), 4.62–4.68(1H, m), 7.36(1H, d, J = 9.3Hz), 8.06(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.40(1H, d, J = 2.4Hz), 13.33(1H, brs)
100	<u>100</u>	11.97	386.1270	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.85–2.08(6H, m), 2.68–2.77(4H, m), 4.14(2H, d, J = 6.0Hz), 4.44(3H, s), 7.34(1H, d, J = 9.0Hz), 8.08(1H, dd, J = 2.1, 9.0Hz), 8.45(1H, d, J = 2.4Hz), 13.36(1H, brs)
101	<u>101</u>	12.65	400.1439	400.1438	C19H21N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.47–1.81(8H, m), 2.27–2.37(1H, m), 2.67(3H, s), 4.06(2H, d, J = 6.0Hz), 4.44(3H, s), 7.35(1H, d, J = 8.7Hz), 8.07(1H, dd, J = 2.1, 8.7Hz), 8.42(1H, d, J = 2.1Hz), 13.35(1H, brs)
102	<u>102</u>	11.71	386.1282	386.1281	C18H19N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.59–1.95(8H, m), 2.67(3H, s), 4.43(3H, s), 5.07(1H, brs), 7.35(1H, d, J = 8.1Hz), 8.06(1H, d, J = 8.7Hz), 8.42(1H, s)

【表 16】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
103	<u>103</u>	12.30	400.1441	400.1438	C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₃ S	300MHz (DMSO d6) 1.35–2.10(10H, m), 2.67(3H, s), 4.44(3H, s), 4.66–4.69(1H, m), 7.38(1H, d, J = 9.0Hz), 8.05(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.41(1H, d, J = 2.4Hz), 13.37(1H, brs)
104	<u>104</u>	12.20	392.1195	392.1187	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d6) 1.01(6H, d, J = 6.4Hz), 2.02–2.08(1H, m), 2.69(3H, s), 3.97(2H, d, J = 6.0Hz), 4.43(3H, s), 7.39(1H, d, J = 13.6 Hz), 8.73(1H, d, J = 8.4Hz)
105	<u>105</u>	10.84	392.1191	392.1187	C ₁₇ H ₁₈ FN ₅ O ₃ S	400MHz (DMSO d6) 0.78(6H, d, J = 6.8Hz), 1.88–1.94(1H, m), 2.62(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(2H, d, J = 6.4Hz), 7.46(1H, d, J = 13.6Hz), 8.28(1H, d, J = 8.4Hz)

10

【0298】

20

【実施例 106、107】 4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物番号 106）および 4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸（化合物番号 107）の合成（合成法 D）

【0299】

（1）実施例 84 と同様にして、エチル 2-(3-シアノ-4-フェノキシフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、エチル 2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

30

【0300】

（2）実施例 86、87 と同様にして、エチル 2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 16.4 mg および 4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェノキシフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 14.7 mg をそれぞれ得た。

【0301】

（化合物番号 106）¹H-NMR（400 MHz, DMSO d6）δ（ppm）：2.68（3H, s），4.09（3H, m），7.06（1H, d, J = 8.8 Hz），7.18–7.27（3H, m），7.40–7.48（2H, m），8.20–8.25（2H, m），13.44（1H, brs）

40

HPLC 保持時間：10.55 分

Obs Mass (M⁺ +H)：394.0970

Pred Mass (M⁺ +H)：394.0968

Formula (M)：C₁₉H₁₅N₅O₃S

【0302】

（化合物番号 107）¹H-NMR（400 MHz, DMSO d6）δ（ppm）：2.70（3H, s），4.43（3H, s），7.09–7.24（4H, m），7.41–7.47（2H, m），8.08–8.12（1H, m），8.62（1H, d, J

50

= 2.4 Hz), 13.40 (1H, brs)

HPLC 保持時間: 11.35 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 394.0970

Pred Mass ($M^+ + H$): 394.0968

Formula (M): $C_{19}H_{15}N_5O_3S$

【0303】

[実施例 108-141]

実施例 106、107 と同様にして、化合物番号 108-141 を合成した。

【0304】

【表 17】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
108	<u>108</u>	10.58	424.1059	424.1074	C20H17N5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 3.74(3H, s), 4.12(3H, s), 6.77(1H, d, J = 8.7Hz), 7.05–7.33(4H, m), 8.11–8.19(2H, m), 13.44(1H, brs)
109	<u>109</u>	10.53	412.0870	412.0874	C19H14FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.11(3H, s), 7.02(1H, d, J = 8.7Hz), 7.28–7.50(4H, m), 8.19–8.26(2H, m), 13.42(1H, brs)
110	<u>110</u>	11.30	408.1126	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.08(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.00(1H, d, J = 8.7Hz), 7.08–7.28(4H, m), 8.17–8.23(2H, m)
111	<u>111</u>	10.64	430.0771	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.09(3H, s), 6.91–7.25(4H, m), 8.20–8.26(2H, m)
112	<u>112</u>	11.22	426.1034	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.30(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.01(1H, d, J = 9.9Hz), 7.16–7.36(3H, m), 8.18–8.24(2H, m)
113	<u>113</u>	11.36	426.1025	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.08(3H, s), 2.68(3H, s), 4.07(3H, s), 6.87–7.19(4H, m), 8.20–8.25(2H, m)
114	<u>114</u>	10.60	442.0973	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.67(3H, s), 3.78(3H, s), 4.11(3H, s), 6.84(1H, d, J = 8.4Hz), 7.03–7.41(3H, m), 8.14–8.21(2H, m), 13.45(1H, brs)
115	<u>115</u>	11.22	412.0880	412.0874	C19H14FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.69(3H, s), 4.46(3H, s), 7.04(1H, d, J = 8.7Hz), 7.28–7.48(4H, m), 8.08(1H, d, J = 8.7Hz), 8.63(1H, s), 13.43(1H, brs)
116	<u>116</u>	12.04	408.1111	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.31(3H, s), 2.69(3H, s), 4.44(3H, s), 6.93–7.31(5H, m), 8.08(1H, d, J = 8.7Hz), 8.61(1H, s)
117	<u>117</u>	12.07	408.1112	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.31(3H, s), 2.68(3H, s), 4.43(3H, s), 6.99–7.25(5H, m), 8.04(1H, d, J = 8.7Hz), 8.58(1H, s)
118	<u>118</u>	11.44	430.0776	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 4.45(3H, s), 7.14–7.50(4H, m), 8.11(1H, d, J = 8.7Hz), 8.66(1H, s)
119	<u>119</u>	11.87	426.1031	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.28(3H, s), 2.69(3H, s), 4.46(3H, s), 7.02–7.35(4H, m), 8.08(1H, d, J = 9.3Hz), 8.63(1H, s), 13.45(1H, brs)

【表 18】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
120	<u>120</u>	12.27	426.1031	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.30(3H, s), 2.70(3H, s), 4.43(3H, s), 6.74–6.90(3H, m), 7.24(1H, d, J = 8.4Hz), 8.12(1H, d, J = 9.3Hz), 8.64(1H, s), 13.51(1H, brs)
121	<u>121</u>	10.88	442.0984	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.69(3H, s), 3.77(3H, s), 4.48(3H, s), 6.80(1H, d, J = 8.7Hz), 7.05–7.36(3H, m), 8.01(1H, dd, J = 2.1, 8.1Hz), 8.61(1H, s), 13.38(1H, brs)
122	<u>122</u>	10.68	412.0862	412.0874	C19H14FN5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 4.09(3H, s), 7.03–7.30(4H, m), 7.46–7.53(1H, m), 8.23–8.29(2H, m), 13.51(1H, brs)
123	<u>123</u>	11.10	408.1109	408.1125	C20H17N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.11(3H, s), 2.68(3H, s), 4.11(3H, s), 6.85(1H, d, J = 6.6Hz), 7.09–7.39(4H, m), 8.17–8.29(2H, m)
124	<u>124</u>	11.23	408.1113	408.1125	C20H17N5O3S	300MHz (CDCl3) 2.41(3H, s), 2.80(3H, s), 4.15(3H, s), 6.85–7.07(4H, m), 7.26–7.31(1H, m), 8.15(1H, d, J = 7.8Hz), 8.29(1H, s)
125	<u>125</u>	10.96	428.0580	428.0579	C19H14ClN5O3S	300MHz (CDCl3) 2.67(3H, s), 4.13(3H, s), 6.90(1H, d, J = 9.3Hz), 7.32–7.49(3H, m), 7.66(1H, d, J = 4.5Hz), 8.19(1H, d, J = 9.3Hz), 8.26(1H, s)
126	<u>126</u>	11.32	426.1022	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.23(3H, s), 2.67(3H, s), 4.09(3H, s), 7.02–7.26(4H, m), 8.17–8.23(2H, m)
127	<u>127</u>	10.73	442.0979	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.66(3H, s), 3.75(3H, s), 4.10(3H, s), 6.78–6.90(2H, m), 7.17–7.33(2H, m), 8.10–8.18(2H, m), 13.45(1H, brs)
128	<u>128</u>	11.15	426.1014	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.09(3H, s), 2.67(3H, s), 4.10(3H, s), 6.83–6.90(1H, m), 7.10–7.34(3H, m), 8.15–8.24(2H, m)
129	<u>129</u>	10.69	430.0769	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 4.10(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.7Hz), 7.19–7.25(1H, m), 7.49–7.61(2H, m), 8.19(1H, d, J = 8.7Hz), 8.25(1H, s)
130	<u>130</u>	10.48	430.0790	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.72(3H, s), 4.08(3H, s), 7.04(1H, d, J = 8.7Hz), 7.35–7.52(3H, m), 8.17–8.36(2H, m)

10

20

30

40

【表 19】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
131	<u>131</u>	10.93	424.1066	424.1074	C20H17N5O4S	400MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 3.73(3H, s), 4.48(3H, s), 6.78(1H, d, J = 6.3Hz), 7.05–7.31(4H, m), 8.01(1H, dd, J = 2.0, 6.6Hz), 8.60(1H, d, J = 2.4Hz), 13.44(1H, brs)
132	<u>132</u>	11.59	412.0878	412.0874	C19H14FN5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.72(3H, s), 4.44(3H, s), 6.91–7.06(3H, m), 7.26(1H, d, J = 6.3Hz), 7.43–7.48(1H, m), 8.15(1H, dd, J = 2.1, 6.6Hz), 8.66(1H, d, J = 2.4Hz), 13.55(1H, brs)
133	<u>133</u>	12.03	408.1110	408.1125	C20H17N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.20(3H, m), 2.70(3H, s), 4.47(3H, s), 6.90(1H, d, J = 8.8Hz), 7.01(1H, d, J = 8.0Hz), 7.19–7.40(3H, m), 8.03(1H, dd, J = 2.0, 8.8Hz), 8.60(1H, d, J = 2.4Hz)
134	<u>134</u>	11.74	428.0576	428.0579	C19H14ClN5O3S	300MHz (CDCl3) 2.64(3H, s), 4.45(3H, s), 6.96(1H, d, J = 9.6Hz), 7.22–7.42(3H, m), 7.66(1H, d, J = 7.8Hz), 8.09(1H, d, J = 9.3Hz), 8.66(1H, s)
135	<u>135</u>	12.10	426.1031	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.23(3H, s), 2.69(3H, s), 4.44(3H, s), 6.96–7.36(4H, m), 8.08(1H, d, J = 8.7Hz), 8.60(1H, s)
136	<u>136</u>	11.12	442.0975	442.0980	C20H16FN5O4S	300MHz (DMSO d6) 2.68(3H, s), 3.74(3H, s), 4.47(3H, s), 6.77–6.89(2H, m), 7.15(2H, m), 8.00(1H, dd, J = 2.4, 8.7Hz), 8.58(1H, d, J = 2.1Hz), 13.39(1H, brs)
137	<u>137</u>	12.06	426.1021	426.1031	C20H16FN5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.17(3H, s), 2.69(3H, s), 4.46(3H, s), 6.88(1H, d, J = 8.7Hz), 7.08–7.10(2H, m), 7.26(1H, d, J = 9.0Hz), 8.04(1H, d, J = 8.7Hz), 8.60(1H, s)
138	<u>138</u>	11.36	430.0772	430.0780	C19H13F2N5O3S	300MHz (DMSO d6) 2.51(3H, s), 4.47(3H, s), 7.05(1H, d, J = 8.7Hz), 7.15–7.58(3H, m), 8.07(1H, d, J = 9.0Hz), 8.63(1H, s)
139	<u>139</u>	11.07	430.0781	430.0780	C19H13F2N5O3S	400MHz (DMSO d6) 2.71(3H, s), 4.50(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.8Hz), 7.37–7.46(3H, m), 8.07(1H, dd, J = 2.4, 8.8Hz), 8.65(1H, d, J = 2.4Hz)
140	<u>140</u>	9.78	419.0916	419.0921	C20H14N6O3S	400MHz (DMSO d6) 2.70(3H, s), 4.11(3H, s), 7.27–7.42(3H, m), 7.72–7.95(2H, m), 8.28–8.34(2H, m), 13.51(1H, brs)

10

20

30

40

【表 20】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
141	141	10.63	419.0917	419.0921	C ₂₀ H ₁₄ N ₆ O ₃ S	400MHz (DMSO d ₆) 2.72(3H, s), 4.40(3H, s), 6.97(1H, d, J = 6.3Hz), 7.24-7.65(3H, m), 7.93(1H, d, J = 5.7Hz), 8.21(1H, dd, J = 1.5, 6.3Hz), 8.74(1H, d, J = 1.5Hz), 13.51(1H, brs)

10

【0308】

【実施例 142、143】 4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 142) および 4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 143) の合成

【0309】

(1) 実施例 84 と同様にして、エチル 2-(3-シアノ-4-フェニルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、エチル 2-[3-(1H-テトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

20

【0310】

(2) 実施例 86、87 と同様にして、エチル 2-[3-(1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを用いて、4-メチル-2-[3-(1-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 51.9 mg および 4-メチル-2-[3-(2-メチルテトラゾール-5-イル)-4-フェニルフェニル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 32.8 mg をそれぞれ得た。

【0311】

(化合物番号 142) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ (ppm): 2.69 (3H, s), 3.44 (3H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35-7.37 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz)

30

HPLC 保持時間: 10.49 分

Obs Mass (M⁺ + H): 378.1017

Pred Mass (M⁺ + H): 378.1017

Formula (M): C₁₉H₁₅N₅O₂S

【0312】

(化合物番号 143) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆) δ (ppm): 2.70 (3H, s), 4.31 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.32-7.34 (3H, m), 7.64 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz)

40

HPLC 保持時間: 11.34 分

Obs Mass (M⁺ + H): 378.1023

Pred Mass (M⁺ + H): 378.1017

Formula (M): C₁₉H₁₅N₅O₂S

【0313】

【実施例 144】 2-[4-イソブトキシ-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 144) の合成 (合成法 E)

【0314】

50

(1) エチル 2-〔3-シアノ-4-イソブトキシフェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 34.4 mg にヒドロキシルアミン・1塩酸塩 8.2 mg を加え、ピリジン 1 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、110℃で14時間加熱した。反応混合液を減圧濃縮して、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-〔4-イソブトキ-3-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 378.1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{24}N_3O_4S$).

【0315】

(2) エチル 2-〔4-イソブトキ-3-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をピリジン 1 mL に懸濁させ、反応溶液にアセチルクロリド 9.4 mg を加え、窒素雰囲気下、100℃で6時間加熱した。反応混合液を減圧濃縮して、水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、エチル 4-メチル-2-〔4-イソブトキ-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 402.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{24}N_3O_4S$).

【0316】

(3) 上記で得られたエチル 4-メチル-2-〔4-イソブトキ-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 1 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合液に2 M 塩酸 0.2 mL を加え、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて攪拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-〔4-イソブトキシ-3-(5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 20.6 mg を得た。

【0317】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm) : 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.02-2.10 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 13.34 (1H, brs)

HPLC 保持時間 : 12.40 分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 347.1156

Pred Mass ($M^+ + H$) : 347.1169

Formula (M) : $C_{18}H_{19}N_3O_4S$

【0318】

【実施例 145】 2-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-3-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 145) の合成 (合成法 F)

【0319】

(1) エチル 2-(3-ホルミル-4-イソブトキシフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 173.7 mg にヒドロキシルアミン・1水和物 30.6 mg を加え、ピリジン 2 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱した。反応混合液を減圧濃縮して、エチル 2-〔3-(ヒドロキシイミノ)メチル-4-イソブトキシフェニル〕-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e : 363.1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{23}N_2O_4S$).

【0320】

(2) エチル 2-〔3-(ヒドロキシイミノ)メチル-4-イソブトキシフェニル〕-

10

20

30

40

50

4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をジメチルホルムアミド 2 mL に懸濁させ、反応溶液に N-クロロスクシンイミド 100.1 mg を加え、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。反応混合液に水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、エチル 2-[3-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 397.0, 399.0 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{22}ClN_2O_4S$).

【0321】

(3) 上記で得られたエチル 2-[3-クロロ(ヒドロキシイミノ)メチル-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体半量に対して、炭酸カリウム 69.1 mg を加え、トルエン 2 mL に懸濁させ、反応溶液にエチニルトリメチルシラン 24.6 mg を加え、窒素雰囲気下、110℃で14時間加熱した。反応混合液に水と酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、エチル 4-メチル-2-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 387.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{23}N_2O_4S$).

【0322】

(4) 上記で得られたエチル 4-メチル-2-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-3-イル)フェニル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 1 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.2 mL を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.2 mL を加え、水 3 mL、酢酸エチル 4 mL を加えて攪拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-(4-イソブトキシ-3-イソオキサゾール-3-イルフェニル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 25.7 mg を得た。

【0323】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.07-2.13 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.95 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.96-6.97 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 13.34 (1H, brs)

HPLC 保持時間: 12.60 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 359.1062

Pred Mass ($M^+ + H$): 359.1060

Formula (M): $C_{18}H_{18}N_2O_4S$

【0324】

[実施例 146]

実施例 145 と同様にして、化合物番号 146 を合成した。

【0325】

【表 21】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	^1H NMR
146	146	12.65	403.1311	403.1322	C20H22N2O5S	400MHz (DMSO d_6) 0.99(6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.07-2.13(1H, m), 2.66(3H, s), 3.34(3H, s), 3.96(2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.63(2H, s), 6.89(1H, s), 7.31(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.05(1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz), 8.33(1H, d, $J = 2.0$ Hz), 13.33(1H, brs)

【0326】

〔実施例147〕 2-[4-イソブトキシ-3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号147)の合成(合成法E)

【0327】

(1) エチル 2-[3-シアノ-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 68.9 mg にヒドロキシルアミン・1水和物 12.8 mg を加え、ピリジン 1 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で8時間加熱した。反応混合液を減圧濃縮して、エチル 2-[3-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

ESI/MS m/e: 378.1 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{24}N_3O_4S$).

【0328】

(2) エチル 2-[3-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)-4-イソブトキシフェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をトリフルオロ酢酸 1 mL に溶解させ、反応溶液にオルソギ酸トリメチル 42.4 mg を加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間加熱した。室温まで冷却させた後、生じた固体をろ取し、乾燥、減圧濃縮することにより、2-[4-イソブトキシ-3-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 47.5 mg を得た。

【0329】

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.02 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.04-2.10 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.98 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.71 (1H, s), 13.34 (1H, s)

HPLC 保持時間: 12.02 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 360.0999

Pred Mass ($M^+ + H$): 360.1013

Formula (M): $C_{17}H_{17}N_3O_4S$

【0330】

〔実施例148〕 2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号148)の合成(合成法G)

【0331】

(1) メチル 5-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾエート 1.16 g および炭酸カリウム 1.04 g をジメチルホルムアミド 20 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、臭化イソブチル 1.03 g を加えて、100℃で14時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、メチル 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾエートの粗体 2.65 g を得た。

【0332】

(2) メチル 5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾエートの粗体 2.65 g をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 20 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 5.0 mL を加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に2 M 塩酸 5.0 mL を加え、水 20 mL、酢酸エチル 40 mL を加えて攪拌し、有機相を濃縮し、5-ブロモ-2-イソブトキシ安息香酸の粗体 1.50 g を得た。

【0333】

(3) 上記で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシ安息香酸の粗体 1.50 g を塩化メチレン 20 mL に懸濁させ、反応混合液に塩化チオニル 87.7 μ M を加えて、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮して5-ブロモ-2-イソブトキシ

ベンゾイルクロリドの粗体を得た。

【0334】

(4) 上記で得られた5-ブロモ-2-イソブトキシベンゾイルクロリド291.6mgをピリジン2.0mLに懸濁させ、アセトニトリルとヒドロキシルアミン・1水和物から調製したN'-ヒドロキシエタンイミドアミド148.1mgを加えた後に、窒素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮して、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、5-(5-ブロモ-2-イソブトキシフェニル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール79.3mgを得た。

ESI/MS m/e: 311.0, 313.0 ($M^+ + H$, $C_{13}H_{16}BrN_2O_2$) .

10

【0335】

(5) 上記で得られた5-(5-ブロモ-2-イソブトキシフェニル)-3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール31.1mgに炭酸水素化カリウム21mg、塩化パラジウム(II)0.9mg、臭化銅(I)4.1mgを加え、トルエン1mLに懸濁させた。その後にエチル 4-メチル-1-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート37.5mg、イソ酪酸1.9μL及びジ-tert-ブチルシクロヘキシルホスフィン4.6mgを加えて、窒素雰囲気下、120℃で8時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート29.1mgを得た。

20

ESI/MS m/e: 402.1 ($M^+ + H$, $C_{20}H_{24}N_3O_4S$) .

【0336】

(6) エチル 4-メチル-2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート29.1mgをテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液1.0mLに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液0.2mLを加えて、室温で3時間攪拌した。反応混合液に2M塩酸0.2mLを加え、水2mL、酢酸エチル4mLを加えて攪拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、2-[4-イソブトキシ-3-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)フェニル]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸17.7mgを得た。

30

【0337】

^1H -NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.03 (6H, d, J=6.4Hz), 2.06-2.12 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.66 (3H, s), 4.00 (2H, d, J=6.4Hz), 7.38 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 8.55 (1H, d, J=2.0Hz), 13.37 (1H, brs)

HPLC保持時間: 12.76分

Obs Mass ($M^+ + H$): 374.1156

40

Pred Mass ($M^+ + H$): 374.1169

Formula (M): $C_{18}H_{19}N_3O_4S$

【0338】

[実施例149] 1-(4-イソブトキシ-3-チアゾール-5-イル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(化合物番号149)の合成(合成法H)

(1) 4-ヒドロキシ-ブロモベンゼン50gおよび水酸化ナトリウム17.3gをジメチルホルムアミド200mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、ヨウ化イソブチル66.2gを加えて、60℃で14時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで1-ブロモ-4-イソブトキシベンゼン34gを得た。

50

【0339】

(2) 1-ブロモ-4-イソブトキシベンゼン 20 g をトルエン 200 mL に溶解し、炭酸カリウム 12.0 g、ヨウ化銅 16.6 g、(1R, 2R)-1-N, 2-N-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン 37.2 g を加えて、120℃で10時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、エチル 1-(4-イソブトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 9.4 g を得た。

【0340】

(3) 上記で得られた 1-(4-イソブトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 9.0 g を酢酸 50 mL に懸濁させ、反応混合液に臭素 4.9 g を加えて、窒素雰囲気下、60℃で5時間撹拌した。反応混合液を減圧濃縮して飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、エチル 1-(3-ブロモ-4-イソブトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 9.7 g を得た。

10

【0341】

(4) 上記で得られたエチル 1-(3-ブロモ-4-イソブトキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 2.4 g にピナコールジボラン 2.48 g、酢酸カリウム 1.26 g、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 265 mg を加え、1, 4-ジオキサン 30 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。その後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、エチル 1-[4-イソブトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 1.4 g を得た。

20

【0342】

(5) 上記で得られたエチル 1-[4-イソブトキシ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート 200 mg に 5-ブロモ-1, 3-チアゾール 119 mg、炭酸カリウム 134 mg、塩化パラジウム-1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン 20 mg を加え、1, 4-ジオキサン 3 mL と水 1 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で14時間加熱した。その後、反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、エチル 1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの粗体を得た。

30

【0343】

(6) 上記で得られたエチル 1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール=1/1の混合溶液 4.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.5 mL を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.5 mL を加え、水 10 mL、酢酸エチル 15 mL を加えて撹拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製し、1-[4-イソブトキシ-3-(1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 15.8 mg を得た。

40

【0344】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.07 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.13–2.27 (1H, m), 3.99 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 3.0, 9.0$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.64 (1H, s), 9.15 (2H, d, $J = 3.9$ Hz), 12.65 (1H, br s)

HPLC 保持時間: 10.61 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 344.1051

50

P r e d M a s s (M⁺ + H) : 3 4 4 . 1 0 6 3

F o r m u l a (M) : C₁₇ H₁₇ N₃ O₃ S

【0345】

[実施例150－162]

実施例149と同様にして、化合物番号150－162を合成した。

【0346】

【表 2 2】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
150	<u>150</u>	9.83	358.1166	358.1172	C17H18N4O3S	300MHz (DMSO d6) 1.07(6H, d, J = 6.9Hz), 2.16–2.22(1H, m), 3.95(2H, d, J = 6.3Hz), 7.24(1H, d, J = 9.3Hz), 7.75(1H, dd, J = 3.0, 9.3Hz), 8.20(1H, d, J = 2.7Hz), 8.59(1H, s), 8.80(1H, s), 9.15(1H, d, J = 6.6Hz)
151	<u>151</u>	10.28	358.1215	358.1220	C18H19N3O3S	300MHz (DMSO d6) 1.06(6H, d, J = 6.6Hz), 2.14–2.19(1H, m), 2.69(3H, s), 3.96(2H, d, J = 6.3Hz), 7.28(1H, d, J = 9.3Hz), 7.84(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.07(1H, s), 8.25(1H, d, J = 2.7Hz), 8.35(1H, s), 9.12(1H, s), 12.65(1H, brs)
152	<u>152</u>	11.66	344.1054	344.1063	C17H17N3O3S	300MHz (DMSO d6) 0.99(6H, d, J = 6.6Hz), 2.09–2.13(1H, m), 3.92(2H, d, J = 6.3Hz), 7.28(1H, d, J = 9.0Hz), 7.86(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.07(1H, s), 8.17(1H, d, J = 2.7Hz), 9.10(2H, d, J = 3.3Hz), 9.38(1H, s), 12.60(1H, brs)
153	<u>153</u>	10.87	359.1167	359.1172	C17H18N4O3S	300MHz (DMSO d6) 0.98(6H, d, J = 6.6Hz), 2.07–2.13(1H, m), 3.88(2H, d, J = 6.3Hz), 7.22(1H, d, J = 9.0Hz), 7.73(1H, d, J = 9.0Hz), 8.04(1H, d, J = 3.0Hz), 8.76(1H, s), 9.05(1H, s), 9.34(1H, s)
154	<u>154</u>	10.24	345.0999	345.1016	C16H16N4O3S	300MHz (DMSO d6) 1.10(6H, d, J = 6.6Hz), 2.21–2.28(1H, m), 4.11(2H, d, J = 6.3Hz), 7.45(1H, d, J = 9.3Hz), 8.07–8.13(2H, m), 8.86(1H, d, J = 3.0Hz), 9.34(1H, s), 9.72(1H, s), 12.60(1H, brs)
155	<u>155</u>	11.34	356.1597	356.1605	C19H21N3O4	300MHz (DMSO d6) 0.87(6H, d, J = 6.6Hz), 1.88–1.98(1H, m), 2.11(3H, s), 2.30(3H, s), 3.81(2H, d, J = 6.6Hz), 7.26(1H, d, J = 9.0Hz), 7.76(1H, d, J = 3.0Hz), 7.91(1H, dd, J = 3.0, 9.0Hz), 8.05(1H, s), 8.99(1H, s), 12.59(1H, s)

【 0 3 4 7 】

【表 2 3】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
156	<u>156</u>	9.90	339.1446	339.1452	C18H18N4O3	300MHz (DMSO d6) 0.92(6H, d, J = 6.6Hz), 1.94–2.03(1H, m), 3.86(2H, d, J = 6.3Hz), 7.30(1H, d, J = 9.0Hz), 7.84(1H, s), 7.92(1H, dd, J = 2.7, 9.3Hz), 8.00(1H, s), 8.74(1H, s), 9.07(2H, s), 9.17(1H, s)
157	<u>157</u>	9.21	354.1559	354.1561	C18H19N5O3	300MHz (DMSO d6) 0.91(6H, d, J = 6.6Hz), 1.95–2.00(1H, m), 3.85(2H, d, J = 6.3Hz), 7.26(1H, d, J = 9.0Hz), 7.82(1H, dd, J = 3.0, 9.0Hz), 7.93(1H, d, J = 2.7Hz), 8.75(1H, s), 9.05(2H, s), 9.17(1H, s)
158	<u>158</u>	9.54	373.1330	373.1329	C18H20N4O3S	300MHz (DMSO d6) 1.05(6H, d, J = 6.6Hz), 2.08–2.20(1H, m), 2.71(3H, s), 3.94(2H, d, J = 6.3Hz), 7.23(1H, d, J = 9.0Hz), 7.73(1H, dd, J = 2.4, 9.0Hz), 8.13(1H, s), 8.34–8.37(1H, m), 8.79(1H, s)
159	<u>159</u>	9.59	360.1117	360.1125	C16H17N5O3S	300MHz (DMSO d6) 1.09(6H, d, J = 6.6Hz), 2.09–2.27(1H, m), 4.07(2H, d, J = 6.3Hz), 7.35(1H, d, J = 9.3Hz), 7.96(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.55(1H, s), 8.75(1H, d, J = 2.7Hz), 9.69(1H, s)
160	<u>160</u>	10.63	371.1718	371.1714	C19H22N4O4	300MHz (DMSO d6) 0.87(6H, d, J = 6.6Hz), 1.87–1.97(1H, m), 2.10(3H, s), 2.28(3H, s), 3.78(2H, d, J = 6.6Hz), 7.19(1H, d, J = 9.0 Hz), 7.63(1H, d, J = 2.7Hz), 7.77(1H, dd, J = 2.7, 9.0Hz), 8.64(1H, s)
161	<u>161</u>	11.39	328.1282	328.1292	C17H17N3O4	300MHz (DMSO d6) 1.02(6H, d, J = 6.6Hz), 2.15–2.24(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.6Hz), 7.28(1H, d, J = 9.3Hz), 7.84(1H, dd, J = 3.3, 9.3Hz), 8.08(1H, s), 8.22(1H, d, J = 2.7Hz), 9.08(1H, s), 9.31(2H, d, J = 6.6Hz), 12.64(1H, brs)
162	<u>162</u>	10.66	343.1403	343.1401	C17H18N4O4	300MHz (DMSO d6) 1.11(6H, d, J = 6.9Hz), 2.15–2.27(1H, m), 3.96(2H, d, J = 6.3Hz), 7.15–7.19(1H, m), 7.53–7.60(1H, m), 7.92(1H, d, J = 2.4Hz), 8.15(1H, s), 9.02(1H, s), 9.16(1H, s)

【 0 3 4 8 】

〔実施例 1 6 3〕 1 – (4 – イソブトキシ – 3 – オキサゾール – 5 – イル – フェニル) – 1 H – ピラゾール – 4 – カルボン酸 (化合物番号 1 6 3) の合成 (合成法 I)

10

20

30

40

50

(1) 5-ブロモサリシルアルデヒド 1005.1 mg、炭酸カリウム 1036.6 mg、2-メチルプロピルプロマイド 1027.7 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 10.0 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、90℃で8時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行うことで、5-ブロモ-2-イソブトキシベンズアルデヒドの粗体を得た。

【0349】

(2) 上記で得られた 5-ブロモ-2-イソブトキシベンズアルデヒドに p-トルエンシルホニルメチルイソシアニド 1464.3 mg および炭酸カリウム 1036.6 mg を加え、エタノール 12.0 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、80℃で13時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、5-(5-ブロモ-2-イソブトキシフェニル)-1,3-オキサゾール 574.0 mg を得た。

10

【0350】

(3) 上記で得られた 5-(5-ブロモ-2-イソブトキシフェニル)-1,3-オキサゾール 29.6 mg にエチル 4-ピラゾールカルボキシレート 16.8 mg、ヨウ化銅 (I) 1.9 mg、(1S, 2S)-(+) -N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン 2.84 mg および炭酸カリウム 27.6 mg を加え、トルエン 0.5 mL に懸濁させ、窒素雰囲気下、110℃で13時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮することでエチル 1-[4-イソブトキシ-3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートの粗体を得た。

20

【0351】

(4) 上記で得られたエチル 1-[4-イソブトキシ-3-(1,3-オキサゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボキシレートをテトラヒドロフラン/メタノール=1:1の混合溶液 1.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 250 μ L を加えて、室温で2時間撹拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 250 μ L を加え、水 2 mL、酢酸エチル 2 mL を加えて撹拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製することで 1-(4-イソブトキシ-3-オキサゾール-5-イルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 19.7 mg を得た。

30

【0352】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.05 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 2.15–2.22 (1H, m), 3.99 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.29 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.88 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.05 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.21 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.50 (1H, s), 9.01 (1H, s), 12.61 (1H, brs)

HPLC 保持時間: 10.58 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 328.1295

Pred Mass ($M^+ + H$): 328.1292

Formula (M): $C_{17}H_{17}N_3O_4$

40

【0353】

[実施例 164–166]

実施例 163 と同様にして、化合物番号 164–166 を合成した。

【0354】

【表 2 4】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	1H NMR
164	164	11.13	342.1447	342.1448	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.4Hz), 2.15–2.21(1H, m), 2.43(3H, s), 3.98(2H, d, J = 6.4Hz), 7.27(1H, d, J = 9.2Hz), 7.59(1H, s), 7.84(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 8.18(1H, d, J = 2.8Hz), 8.50(1H, s), 8.89(1H, s), 12.42(1H, s)
165	165	9.82	343.1398	343.1401	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₄	
166	166	12.25	396.1162	396.1166	C ₁₈ H ₁₆ F ₃ N ₃ O ₄	400MHz (DMSO d ₆) 1.05(6H, d, J = 6.8Hz), 2.15–2.23(1H, m), 4.01(2H, d, J = 6.8Hz), 7.33(1H, d, J = 9.6Hz), 7.61(1H, s), 7.91(1H, dd, J = 2.8, 9.2Hz), 8.20(1H, d, J = 2.8Hz), 8.53(1H, s), 9.25(1H, s), 13.19(1H, brs)

10

【0355】

〔実施例 167〕 2-〔5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル〕-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 167) の合成 (合成法 J)

20

(1) 5-ブロモ-2-クロロピリジン-4-カルバルデヒド 8.80 g、フェニルボロン酸 5.36 g および炭酸カリウム 11.06 g を 1, 4-ジオキサン/水 = 4/1 の混合溶液 100 mL に懸濁させ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 924 mg を加え、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、2-クロロ-5-フェニルピリジン-4-カルバルデヒドを 10.80 g 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.3–7.42 (2H, m), 7.50–7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.61 (1H, d, J = 0.6 Hz), 9.99 (1H, s)

30

ESI/MS m/e: 218.0, 220.0 (M⁺ + H, C₁₂H₉ClNO).

【0356】

(2) 2-クロロ-5-フェニルピリジン-4-カルバルデヒド 10.80 g、ヒドロキシルアミン・1塩酸塩 5.56 g、ギ酸ナトリウム 5.44 g をギ酸 100 mL に懸濁させ、無水酢酸 12.2 g を加え、窒素雰囲気下、100℃で2時間加熱した。水 100 mL を加え、常法により精製し、2-クロロ-5-フェニルピリジン-4-カルボニトリルを 6.34 g 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.27 (1H, s), 7.5–7.6 (4H, m), 7.67 (1H, s), 8.63 (1H, s)

40

ESI/MS m/e: 215.0, 217.0 (M⁺ + H, C₁₂H₈ClN₂)

【0357】

(3) 2-クロロ-5-フェニルピリジン-4-カルボニトリル 3.12 g に炭酸水素化カリウム 3.06 g、塩化パラジウム (II) 129 mg、臭化銅 (I) 598 mg を加え、トルエン 40 mL に懸濁させた。その後にエチル 1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 3.43 g、イソ酪酸 269 μL 及びジ-tert-ブチルシクロヘキシルホスフィン 664 mg を加えて、窒素雰囲気下、120℃で6時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後に常法により精製し、エチル 2-(4-シアノ-5-フェニルピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 2.92 g

50

を得た。

ESI/MS m/e : 336.0 ($M^+ + H$, $C_{18}H_{14}N_3O_2S$).

^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.33 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.35 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.58–7.63 (3H, m), 7.73–7.76 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.65 (1H, s), 9.03 (1H, s)

【0358】

(4) 得られたエチル 2-(4-シアノ-5-フェニルピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートを実施例 84 と同様にして、2-[5-フェニル-4-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピリジル]-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

HPLC 保持時間 : 8.92 分

Obs Mass ($M^+ + H$) : 351.0669

Pred Mass ($M^+ + H$) : 351.0659

Formula (M) : $C_{16}H_{10}N_6O_2S$

【0359】

[実施例 168]

実施例 167 と同様にして、化合物番号 168 を合成した。

【0360】

【表 25】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	^1H NMR
168	<u>168</u>	9.32	365.0816	365.0815	$C_{17}H_{12}N_6O_2S$	

【0361】

[実施例 169] 2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 (化合物番号 169) の合成 (合成法 K)

(1) 実施例 167 で得られた 2-クロロ-5-フェニルピリジン-4-カルバルデヒド 312 mg に炭酸水素化カリウム 306 mg、塩化パラジウム (II) 12.9 mg、臭化銅 (I) 59.8 mg を加え、トルエン 4.0 mL に懸濁させた。その後にエチル 1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 343 mg、イソ酪酸 26.9 μ L 及びジ-tert-ブチルシクロヘキシルホスフィン 66.4 mg を加えて、窒素雰囲気下、120°C で 6 時間加熱した。反応混合液をセライトろ過して不溶物を取り除き、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮した後、常法により精製し、エチル 2-(4-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

【0362】

(2) 上記で得られたエチル 2-(4-ホルミル-5-フェニルピリジン-2-イル)-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をメタノール 1.5 mL に懸濁させ、p-トルエンスルホンメチルイソシアニド 117.1 mg および炭酸カリウム 110.6 mg を加え、窒素雰囲気下、80°C で 4 時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、エチル 2-[4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-5-フェニルピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体を得た。

【0363】

(3) 上記で得られたエチル 2-[4-(1, 3-オキサゾール-5-イル)-5-フェニルピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレートの粗体をテトラヒドロフラン/メタノール = 1/1 の混合溶液 2.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.6 mL を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.6

m Lを加え、ロータリーエバポレーターを用いて濃縮した後に常法により精製した。水50 mLおよびヘキサン／酢酸エチル＝1／1混合溶媒20 mLで洗浄後、減圧下乾燥させることで2-(4-オキサゾール-5-イル-5-フェニル-2-ピリジル)-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸6.7 mgを得た。

【0364】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 6.57 (1H, s), 7.40-7.44 (2H, s), 7.52-7.55 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.52 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 8.64 (1H, s), 13.74 (1H, s)

HPLC 保持時間: 10.67分

Obs Mass ($M^+ + H$): 350.0586

Pred Mass ($M^+ + H$): 350.0594

Formula (M): $C_{18}H_{11}N_3O_3S$

【0365】

[実施例170]

実施例169と同様にして、化合物番号170を合成した。

【0366】

【表26】

実施例	化合物番号	HPLC 保持時間	Obs Mass ($M^+ + H$)	Pred Mass ($M^+ + H$)	Formula(M)	$^1\text{H NMR}$
170	170	11.24	364.0751	364.0750	$C_{19}H_{13}N_3O_3S$	

【0367】

[実施例171] 2-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号171)の合成(合成法K)

(1) 2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン1.30 gおよび炭酸セシウム4.89 gをN, N-ジメチルホルムアミド20 mLに懸濁させ、臭化イソブチル2.06 gを加え、窒素雰囲気下、40℃で4時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、2-クロロ-5-イソブトシピリジンを1.73 g得た。

【0368】

(2) 上記で得られた2-クロロ-5-イソブトシピリジン1.73 gをテトラヒドロフラン50 mLに溶解し、窒素雰囲気下、テトラメチルエチレンジアミン(TMEDA)2.01 mLを加えて、-78℃に冷却した。その溶液に1.6 Mのn-ブチルリチウムヘキサン溶液7.0 mLをゆっくりと滴下し、3時間攪拌した後に、メチルホルメート691 μ Lを滴下し、室温で終夜攪拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、2-クロロ-5-イソブトシピリジン-4-カルバルデヒド366 mgを得た。

【0369】

(3) 上記で得られた2-クロロ-5-イソブトシピリジン-4-カルバルデヒドを実施例169と同様にして、2-(5-イソブトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6) δ (ppm): 1.05 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 2.18-2.24 (1H, m), 2.67 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 8.10 (1H, dd, $J=4.0, 8.0$ Hz), 8.06 (1H, s)

HPLC 保持時間: 11.35分

Obs Mass ($M^+ + H$): 360.1010

Pred Mass ($M^+ + H$) : 360.1013

Formula (M) : $C_{17}H_{17}N_3O_4S$

【0370】

【実施例172】 2-(5-イソブトキシ-4-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(化合物番号172)の合成(合成法L)

(1) 5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン5.0gをテトラヒドロフラン50mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、0℃において水素化ナトリウム2.4gを少しずつ加えた。0℃において1時間攪拌させた後に、メトキシメチルクロリド4.43gを滴下し、室温において1時間攪拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、5-(メトキシメトキシ)-2-メチルピリジン5.6gを得た。

10

【0371】

(2) 5-(メトキシメトキシ)-2-メチルピリジン5.6gをテトラヒドロフラン50mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、-78℃において1.6Mのt-ブチルリチウムヘキサン溶液27.42mLをゆっくりと滴下し、1時間攪拌した後に、四臭化炭素18.20gを滴下し、室温で3時間攪拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-2-メチルピリジン5.1gを得た。

20

【0372】

(3) 4-ブロモ-5-(メトキシメトキシ)-2-メチルピリジン5.1gを塩化メチレン50mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、室温においてトリフルオロメチル酢酸3.76gを加えて、終夜攪拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン2.8gを得た。

【0373】

(4) 4-ブロモ-5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン2.8gおよび炭酸カリウム3.07gをN,N-ジメチルホルムアミド40mLに懸濁させ、臭化イソブチル3.06gを加え、窒素雰囲気下、110℃で4時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-5-イソブチル-2-メチルピリジン2.7gを得た。

30

【0374】

(5) 4-ブロモ-5-イソブチル-2-メチルピリジン2.7gを水20mLに懸濁させ、過マンガン酸カリウム3.48gを加えて、窒素雰囲気下、80℃で終夜攪拌させた。反応混合液を2M塩酸で酸性にした後に、2M水酸化ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えて分液し、水層を2M塩酸で再び酸性にすることで、4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボン酸1.3gを得た。

40

【0375】

(6) 4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボン酸1.3gをN,N-ジメチルホルムアミド10mLに懸濁させ、オキサリルクロリド722mgを加え、窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌させた後、塩化メチレン20mLを加え、0℃においてアンモニア水を滴下させた。反応混合液を室温で1時間攪拌させた後に、飽和重層水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボキシアミド1.1gを得た。

【0376】

50

(7) 4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボキシアミド 1.5 g をテトラヒドロフラン 20 mL に懸濁させ、トリフェニルホスフィン 2.89 g およびジイソプロピルエチルアミン 1.35 g を加えて、窒素雰囲気下、50℃で終夜撹拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製することで、4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボニトリル 1.2 g を得た。

【0377】

(8) 4-ブロモ-5-イソブチルピリジン-2-カルボニトリル 200 mg、ピリミジン-5-ボロン酸 146 mg および炭酸カリウム 217 mg を 1, 4-ジオキサン/水 = 4/1 の混合溶液 2.0 mL に懸濁させ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム 45 mg を加え、窒素雰囲気下、100℃で12時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-カルボニトリル 85 mg を得た。

10

【0378】

(9) 5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-カルボニトリル 85 mg をエタノール 2.0 mL に懸濁させ、硫化水素ガスを加えて、室温で3時間撹拌させた。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-カルボチオアミド 70 mg を得た。

20

【0379】

(10) 5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-カルボチオアミド 70 mg をエタノール 2.0 mL に懸濁させ、エチル-2-クロロアセトアセテート 60.0 mg を加え、窒素雰囲気下、80℃で5時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、エチル 4-メチル-2-[5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 65 mg を得た。

【0380】

(11) エチル 4-メチル-2-[5-イソブトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]-1, 3-チアゾール-5-カルボキシレート 65 mg をテトラヒドロフラン/メタノール = 1/1 の混合溶液 2.0 mL に溶解し、2 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.6 mL を加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合液に 2 M 塩酸 0.6 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、2-(5-イソブトキシ-4-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)-4-メチル-1, 3-チアゾール-5-カルボン酸 30.6 mg を得た。

30

【0381】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.01–2.12 (1H, m), 2.74 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.68 (1H, s), 9.17 (2H, s), 9.32 (1H, s), 13.41 (1H, br s)

40

HPLC 保持時間: 10.66 分

Obs Mass ($M^+ + H$): 371.1160

Pred Mass ($M^+ + H$): 371.1172

Formula (M): $C_{18}H_{18}N_4O_3S$

【0382】

[実施例 173 および 174]

実施例 172 と同様にして、化合物番号 173 および 174 を合成した。

【0383】

【表 27】

実施例	化合物 番号	HPLC 保持時間	Obs Mass (M ⁺ +H)	Pred Mass (M ⁺ +H)	Formula(M)	¹ H NMR
173	173	12.03	388.1325	388.1326	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	400MHz (DMSO d ₆) 0.90(6H, d, J = 6.4Hz), 1.92-2.04(1H, m), 2.13(3H, s), 2.34(3H, s), 2.67(3H, s), 4.02(2H, d, J = 6.4Hz), 7.95(1H, s), 8.59(1H, s), 13.40(1H, br)
174	174	12.51	376.0774	376.0784	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₃ S ₂	300MHz (DMSO d ₆) 1.01(6H, d, J = 6.6Hz), 2.10-2.19(1H, m), 2.70(3H, s), 4.12(2H, d, J = 6.3Hz), 8.33(1H, s), 8.60(1H, s), 9.12(1H, s), 9.62(1H, s), 13.36(1H, br)

10

【0384】

【実施例175】 1-（5-イソプトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（化合物番号175）の合成（合成法M）

（1）2-ブロモ-5-ヒドロキシピリジンから実施例171と同様にして、2-ブロモ-5-イソプトキシピリジン-4-カルバルデヒドを得た。

【0385】

（2）2-ブロモ-5-イソプトキシピリジン-4-カルバルデヒド103gをエタノール2.0mLに懸濁させ、p-トルエンスルホンルメチルイソシアニド117.1mgおよび炭酸カリウム82.9mgを加え、窒素雰囲気下、80℃で4時間加熱した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、2-ブロモ-5-イソプトキシ-4-（1, 3-オキサゾール-5-イル）ピリジンの粗体を得た。

20

【0386】

（3）上記で得られた2-ブロモ-5-イソプトキシ-4-（1, 3-オキサゾール-5-イル）ピリジンの粗体119mgにエチル 4-ピラゾールカルボキシレート84.1mg、ヨウ化銅（I）11.4mg、（1S, 2S）-（+）-N, N'-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン17.1mgおよび炭酸カリウム110.6mgを加え、トルエン1.6mLに懸濁させ、窒素雰囲気下、110℃で13時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、減圧濃縮を行い、常法により精製することで、エチル 1-〔5-イソプトキシ-4-（1, 3-オキサゾール-5-イル）ピリジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート31mgを得た。

30

【0387】

（4）上記で得られたエチル 1-〔5-イソプトキシ-4-（1, 3-オキサゾール-5-イル）ピリジン-2-イル〕-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート31mgをテトラヒドロフラン/メタノール=1:1の混合溶液1.0mLに溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液250μLを加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合液に2M塩酸250μLを加え、水2mL、酢酸エチル2mLを加えて撹拌し、有機相を濃縮した後に常法により精製することで1-（5-イソプトキシ-4-オキサゾール-5-イル-2-ピリジル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸11.9mgを得た。

40

【0388】

¹H-NMR（400MHz, DMSO d₆）δ（ppm）：1.06（6H, d, J = 6.8Hz）, 2.19-2.25（1H, m）, 4.14（2H, d, J = 6.4Hz）, 7.79（1H, s）, 8.13（1H, s）, 8.17（1H, s）, 8.43（1H, s）, 8.67（1H, s）, 8.84（1H, s）, 12.74（1H, br s）

HPLC保持時間：10.61分

50

Obs Mass ($M^+ + H$) : 329.1235
 Pred Mass ($M^+ + H$) : 329.1244
 Formula (M) : $C_{16}H_{16}N_4O_4$
 【0389】

[実施例176]

以上の実施例の方法に従って合成された化合物について、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を測定した。

(1) 試験化合物の調製

試験化合物をDMSO（シグマ社製）に20mMの濃度になるように溶解した後、使用時の目的の濃度に調製して用いた。

【0390】

(2) 測定方法

本発明化合物のキサンチンオキシダーゼ阻害活性評価を文献記載の方法（Method Enzymatic Analysis, 1, 521-522, 1974）を一部改変して実施した。本評価はオキシダーゼ型キサンチンオキシダーゼ阻害活性評価に基づく。すなわち、あらかじめ20mM水酸化ナトリウム溶液にて10mMに調製したキサンチン（シグマ社製）溶液を100mMリン酸緩衝液を用いて30μMに調製し、96穴プレートに75μL／穴ずつ加えた。最終濃度の100倍になるようにDMSOにて希釈した各試験化合物を1.5μL／穴ずつ添加し、ミキシング後にマイクロプレートリーダーSP ECTRA max Plus 384（モレキュラーデバイス社製）にて290nmの吸光度を測定した。続けてオキシダーゼ型キサンチンオキシダーゼ（バターミルク由来、Calbiochem社製）を100mMリン酸緩衝液を用いて30.6mU／mLに調製し、73.5μL／穴ずつ加えた。ミキシング後速やかに290nmにおける吸光度変化を5分間測定した。試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を100%として試験化合物の阻害率を計算し、用量応答曲線にフィットさせてオキシダーゼ型キサンチンオキシダーゼに対する50%阻害濃度を計算した。

【0391】

この結果を次の表に示す。但し、表中の記号（+、++、+++）は以下の通りの阻害活性値を表しているものとする。

10.0nM ≤ IC₅₀ : +

5.0nM ≤ IC₅₀ < 10.0nM : ++

1.0nM ≤ IC₅₀ < 5.0nM : +++

【0392】

10

20

30

【表 28】

化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性
1	+	31	++	61	++	91	+++
2	+++	32	+++	62	+++	92	+++
3	+++	33	+++	63	+++	93	+++
4	+	34	+++	64	++	94	+++
5	+	35	+++	65	+++	95	+++
6	+++	36	+++	66	+++	96	+++
7	++	37	+++	67	+++	97	+++
8	++	38	+++	68	+++	98	++
9	+++	39	+++	69	+++	99	+++
10	+++	40	++	70	+++	100	++
11	++	41	+++	71	+++	101	++
12	+++	42	+++	72	+++	102	++
13	++	43	+++	73	+++	103	+++
14	+++	44	++	74	+++	104	+
15	+++	45	+++	75	+++	105	+++
16	+++	46	+++	76	+++	106	+++
17	++	47	+++	77	+++	107	++
18	+++	48	+++	78	+++	108	+++
19	+++	49	+++	79	+++	109	+++
20	+++	50	++	80	+++	110	+++
21	++	51	+++	81	+++	111	+++
22	+++	52	+++	82	+++	112	+++
23	+++	53	+++	83	+++	113	+++
24	+++	54	+++	84	+++	114	+++
25	+++	55	+++	85	+++	115	++
26	+++	56	+++	86	+++	116	+
27	+++	57	++	87	+++	117	+
28	+	58	+++	88	++	118	+
29	+	59	+++	89	+++	119	++
30	++	60	++	90	+++	120	+

10

20

30

40

【表 29】

化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性	化合物番号	阻害活性
<u>121</u>	+	<u>135</u>	+	<u>149</u>	+++	<u>163</u>	+++
<u>122</u>	+++	<u>136</u>	+	<u>150</u>	+++	<u>164</u>	++
<u>123</u>	+++	<u>137</u>	+	<u>151</u>	+++	<u>165</u>	+++
<u>124</u>	+++	<u>138</u>	++	<u>152</u>	+++	<u>166</u>	+
<u>125</u>	+++	<u>139</u>	+++	<u>153</u>	+++	<u>167</u>	+++
<u>126</u>	+++	<u>140</u>	+++	<u>154</u>	+++	<u>168</u>	+++
<u>127</u>	+++	<u>141</u>	+	<u>155</u>	+++	<u>169</u>	+++
<u>128</u>	+++	<u>142</u>	++	<u>156</u>	+++	<u>170</u>	+++
<u>129</u>	+++	<u>143</u>	++	<u>157</u>	+++	<u>171</u>	+
<u>130</u>	+++	<u>144</u>	+	<u>158</u>	+++	<u>172</u>	+++
<u>131</u>	+	<u>145</u>	+++	<u>159</u>	+++	<u>173</u>	+++
<u>132</u>	+	<u>146</u>	+	<u>160</u>	+++	<u>174</u>	+++
<u>133</u>	+	<u>147</u>	+++	<u>161</u>	+++	<u>175</u>	+++
<u>134</u>	++	<u>148</u>	++	<u>162</u>	+++		

10

20

【0394】

[実施例177]

血中尿酸低下作用（正常ラット）

化合物番号6、67および68の化合物について、血中尿酸低下作用を確認した。8～9週齢のSprague-Dawley系雄性ラット（日本チャールス・リバー株式会社）に0.5%メチルセルロース液に懸濁した試験化合物を経口ゾンデを用いて強制投与した。投与後2時間に尾静脈より採血した後、血漿を分離した。血中尿酸値は尿酸測定キット（LタイプワコーUA・F：和光純薬工業）を用いて、ウリカーゼ法にて吸光度計を用いて測定し、尿酸低下率を下式により求めた。

尿酸低下率（%）＝（対照動物の尿酸値－試験化合物投与動物の尿酸値）×100／対照動物の尿酸値

【0395】

化合物番号6、67及び86の化合物は10mg/kgの用量で投与後2時間において、尿酸低下率50%以上を示した。以上のように、本発明化合物の強力な尿酸低下作用が示された。

【産業上の利用可能性】

【0396】

本発明の前記式（I）で表される化合物、およびその製薬学的に許容される塩は、キサンチンオキシダーゼ阻害活性を有し、キサンチンオキシダーゼ阻害剤として臨床で応用可能な、特に、痛風、高尿酸血症、腫瘍崩壊症候群、尿路結石、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化症や心不全等の心血管疾患、糖尿病性腎症等の腎疾患、慢性閉塞性肺疾患等の呼吸器疾患、炎症性腸疾患または自己免疫性疾患等、キサンチンオキシダーゼの関与する疾患の治療薬または予防薬として使用することができる。

30

40

50

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	13/04	(2006.01)	A 6 1 P	13/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
C 0 7 D	417/10	(2006.01)	C 0 7 D	417/10	C S P
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
C 0 7 D	417/14	(2006.01)	C 0 7 D	417/14	
A 6 1 K	31/425	(2006.01)	A 6 1 K	31/425	

(72)発明者 高橋 良昌

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人ファーマ株式会社 東京研究センター内

Fターム(参考) 4C033 AD03 AD17 AD20

4C063 AA01 CC29 CC51 CC61 CC62 CC67 CC72 CC73 CC75 CC92
DD12 DD22 DD25 DD29 DD34 DD47 DD51 DD52 DD58 DD61
DD62 DD67
4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 BC86 GA03 GA04 GA07 GA08 GA11
MA01 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA59 ZA68 ZA81 ZA96 ZB08
ZB26 ZC20 ZC31 ZC33 ZC35