

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-529005

(P2009-529005A)

(43) 公表日 平成21年8月13日 (2009.8.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 413/14 (2006.01)	C O 7 D 413/14 C S P	4 C O 6 3
A61P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	4 C O 6 5
A61P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	4 C O 8 4
A61P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	4 C O 8 6
A61P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 602 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2008-557236 (P2008-557236)
 (86) (22) 出願日 平成19年3月1日 (2007.3.1)
 (85) 翻訳文提出日 平成20年11月1日 (2008.11.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/SE2007/000199
 (87) 国際公開番号 W02007/100295
 (87) 国際公開日 平成19年9月7日 (2007.9.7)
 (31) 優先権主張番号 60/778,855
 (32) 優先日 平成18年3月3日 (2006.3.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

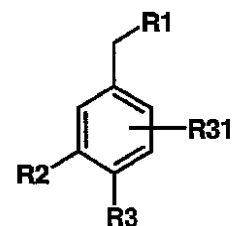
(71) 出願人 508265066
 トレント・ファーマシューティカルズ・リ
 ミテッド
 インド国, アーメダバード 380009
 , アシュラム ロード, トレント ハウス
 (番地無し)
 (74) 代理人 100069578
 弁理士 藤川 忠司
 (74) 代理人 100154014
 弁理士 正木 裕士
 (74) 代理人 100154520
 弁理士 三上 祐子

最終頁に続く

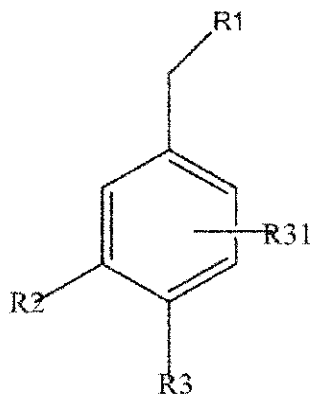
(54) 【発明の名称】 アンジオテンシン1受容体 (A T 1) とエンドセリンA (E T A) 受容体に対する新規な二重作用受容体拮抗薬 (D A R A)

(57) 【要約】

本発明は式の新規化合物で、ここでR 1、R 2、R 3及びR 3 1はここに規定している。又この発明はその生成法と同様に以前に知られた薬剤とこの新規化合物との組み合わせに関する。この発明は、又異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、糖尿病性腎症の治療又は予防、エンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌の治療用の薬物調合のために上述の化合物及び組み合わせの使用に関する。



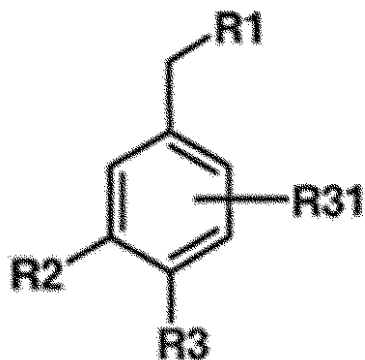
(I)



【特許請求の範囲】

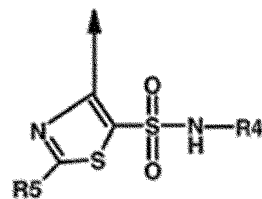
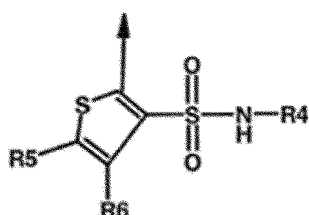
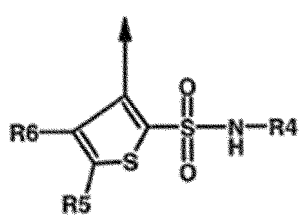
【請求項 1】

以下の式の化合物であり、

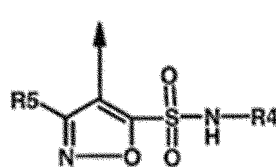
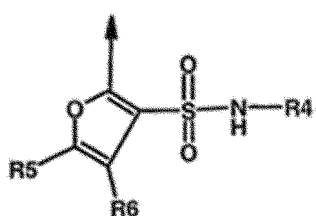
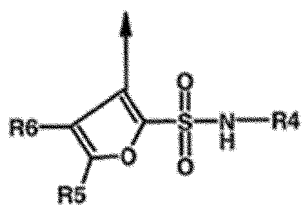


10

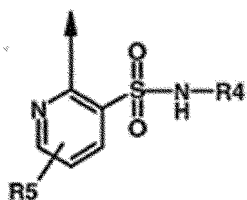
ここで R 3 は以下の任意の式を有し、



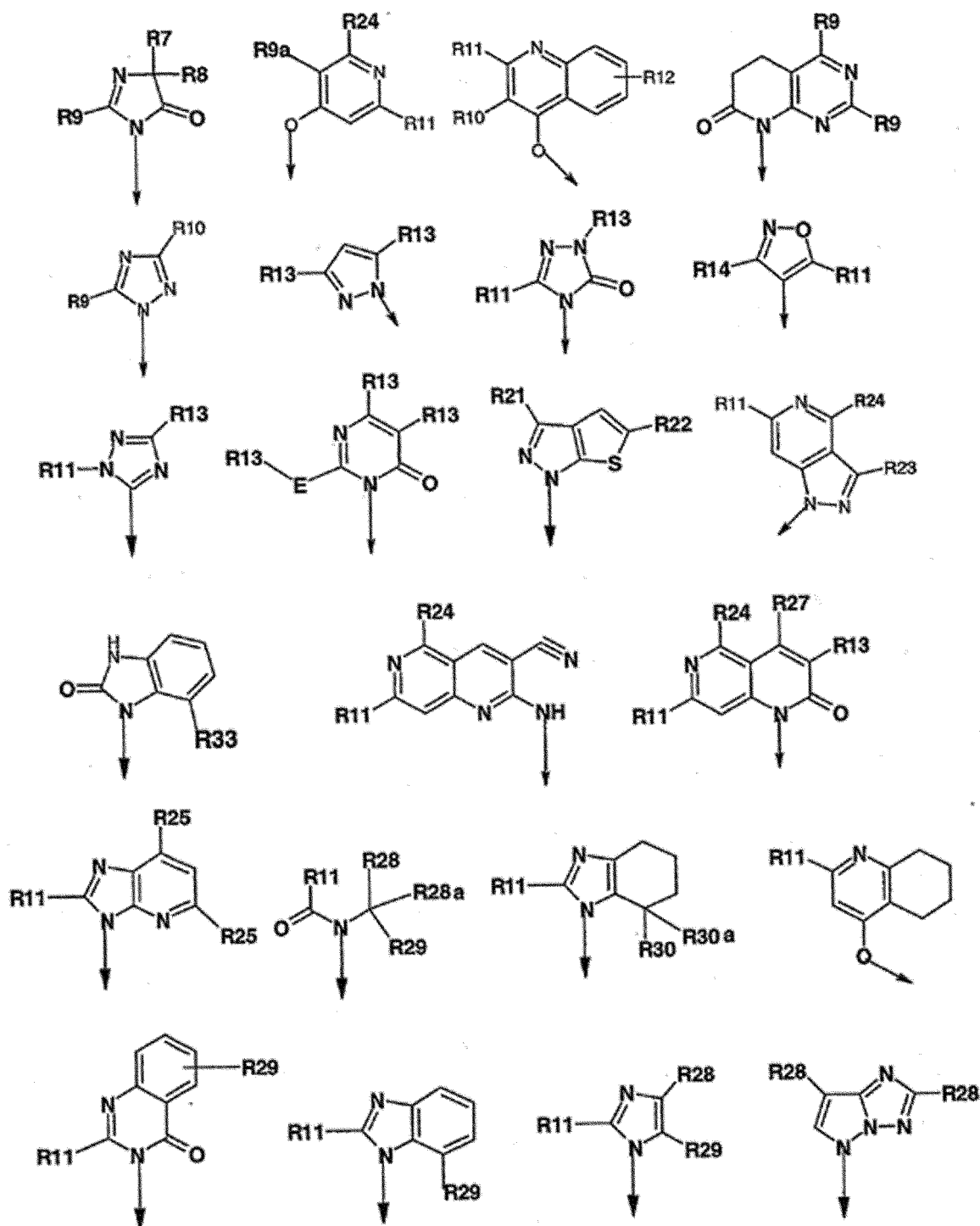
20



30



ここで R 1 は以下から選択され、



10

20

30

40

ここでR 2はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは0, 1, 2又は3で、R 18とR 19は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一又は二個のヘテロ原子を含有するか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換された5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成できる、

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル

50

、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一つ乃至三つのヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系であり、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良く、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル及び-COR32、

R 5とR 6は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19シアノ及び-NR18R19であるか、又はR 5とR 6は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環シクロアルキル、アリール環又はヘテロアリール環構造を一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良く、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

R 7とR 8はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、又はR 7とR 8は任意の一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環を一緒に形成し、

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 9aは独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

Eは一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルであり、

R 21は

(e) C_1 - C_8 アルキル、ハロ C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

(f) -(CH₂)NR18R19で、R 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

(g) アリール又は

(h) ヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

R 2 2 は

(a) $-\text{RCO}_2\text{R13}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NR18R19}$ であるか、又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で、R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造と一緒に形成しても良く、

R 2 3 は

(a) 水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 C_1-C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 クロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、 $-\text{CH}_2\text{COOR13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHR13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 COOR13 、 $-\text{CONHR13}$ で置換されるか、又は

10

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造と一緒に形成し、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR24}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR17}$ 、 $-\text{CONHR14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールであり、

20

R 2 4 は

C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 $-\text{COOR13}$ 、 $-\text{CONHR13}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造と一緒に形成しても良く、

R 2 5 は独立に C_1-C_6 アルキル、(C_3-C_6 クロアルキル) C_1-C_8 アルキルであり、

30

R 2 7 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{O}-$ アリール、 $\text{O}-$ ヘテロアリール、 $\text{S}-$ アリール、 $\text{S}-$ ヘテロアリール、又は NR18R19 であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルキル C_1-C_8 チオアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキル、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子と一緒に結合形成の C_3-C_8 シクロアルキル環であり、

40

R 2 9 は

(d) $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR17}$ 、

(e) $-(\text{CH}_2)_w-(\text{C}=\text{O})\text{NR18R19}$ で、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又 R 1 8 と R 1 9 は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良く、ここでアリール又はヘテロアリール残基はハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ及びトリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、又は

(f) $-(\text{CH}_2)_w-\text{CH}_2-\text{OH}$ で、ここで w は 0、1 又は 2 であり、

50

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルコキシ、又は一緒にカルボニルを形成し、

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキニル及びC₁-C₈ハロアルキルであり、

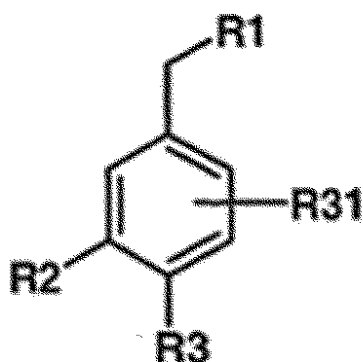
R 3 2 はC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 3 3 はC₁-C₈アルコキシカルボニルであり、

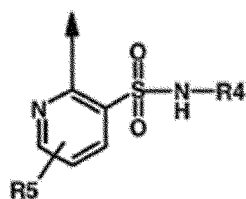
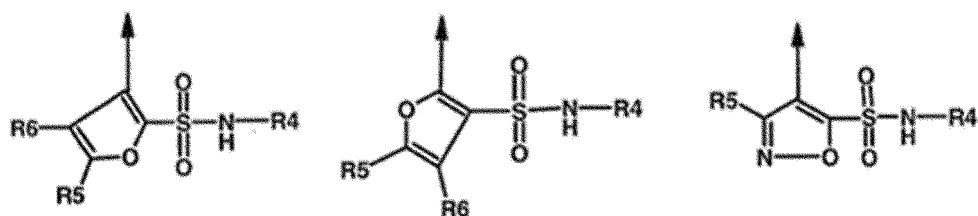
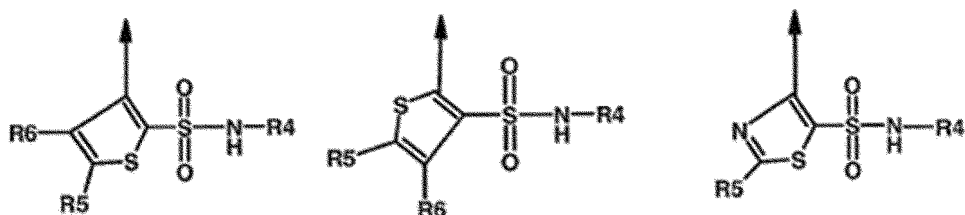
それらの医薬的に容認の塩、水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形及びプロドラッグ形態を含む化合物。

【請求項 2】

以下の式の化合物であり、



ここで R 3 は以下の任意の式を有し、



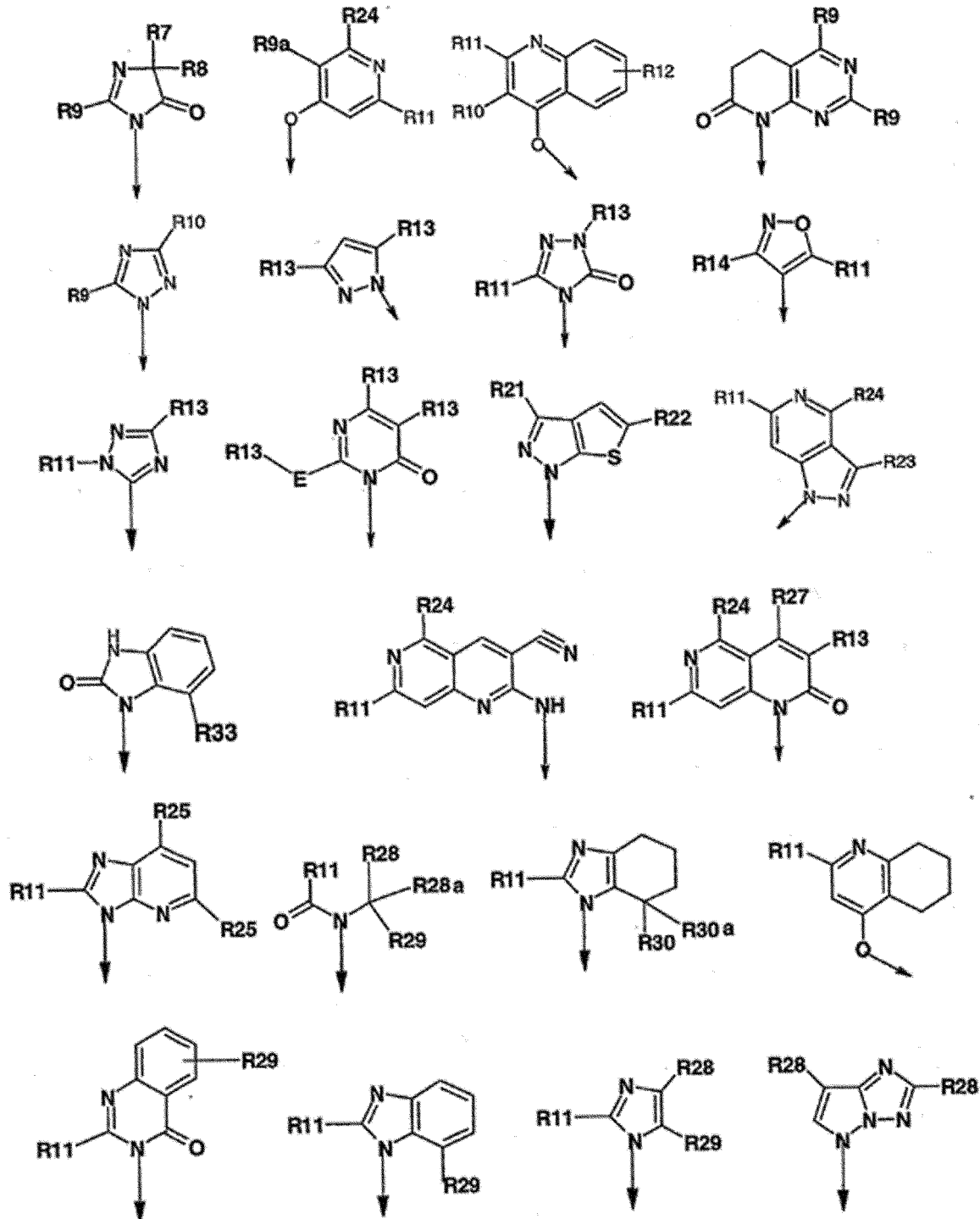
ここで R 1 は以下から選択され、

10

20

30

40



ここでR 2はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリーロキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは0, 1, 2又は3であり、R 18とR 19は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一乃至は二個のヘテロ原子を含有するか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換された5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル

、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良く、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル、及び-COR32、

R 5とR 6は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19、シアノ及び-NR18R19であるか、又はR 5とR 6は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環シクロアルキル、アリール環又はヘテロアリール環構造を一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良く、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

R 7とR 8はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又はR 7とR 8は任意に一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環を一緒に形成し、

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 9aは独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

Eは一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルであり、

R 21は

(i) C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 ハロアルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、

(j) -(CH₂)NR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

(k) アリール又は

(l) ヘテロアリールであり、

10

20

30

40

50

R 2 2 は

(a) $-\text{RCO}_2\text{R13}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NR18R19}$ 又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 3 は

(a) 水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 C_1-C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、 $-\text{CH}_2\text{COOR13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHR13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 $-\text{COOR13}$ 、 $-\text{CONHR13}$ で置換されても良く、又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR24}$ 、 COOH 、 $-\text{COOR17}$ 、 $-\text{CONHR14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールであり、

R 2 4 は

C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 COOR13 、 $-\text{CONHR13}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 5 は独立に C_1-C_6 アルキル、(C_3-C_6 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルであり、

R 2 7 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 $\text{O}-$ アリール、 $\text{O}-$ ヘテロアリール、 $\text{S}-$ アリール、 $\text{S}-$ ヘテロアリール、又は NR18R19 であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルキル C_1-C_8 チオアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキル、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子と一緒に結合形成の C_3-C_8 シクロアルキル環であり、

R 2 9 は

(g) $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR17}$ 、

(h) $-(\text{CH}_2)_w-(\text{C}=\text{O})\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基はハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、又は

(i) $-(\text{CH}_2)_w-\text{CH}_2-\text{OH}$ で、ここで w は 0、1 又は 2 であり、

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルコキシ、又は一緒にカルボニルを形成し、

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキニル及びC₁-C₈ハロアルキルであり、

R 3 2 はC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

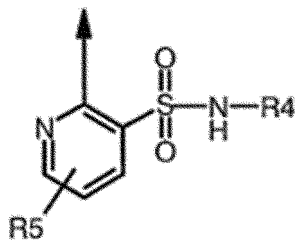
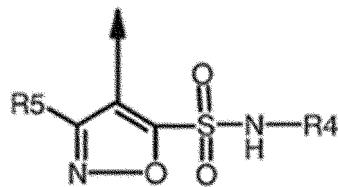
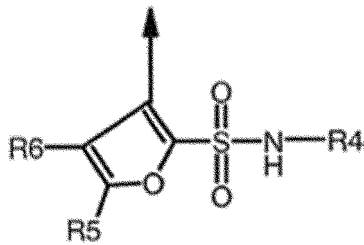
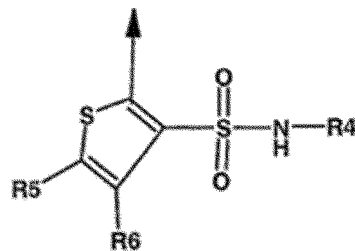
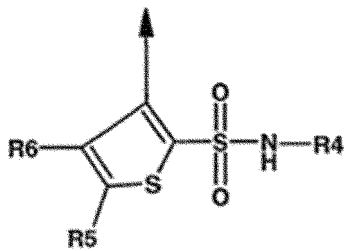
R 3 3 はC₁-C₈アルコキシカルボニルであり、

それらの医薬的に容認の塩を含む化合物。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の任意の一つに従う化合物で、ここで

R 3 は以下の式のいずれかを有し、



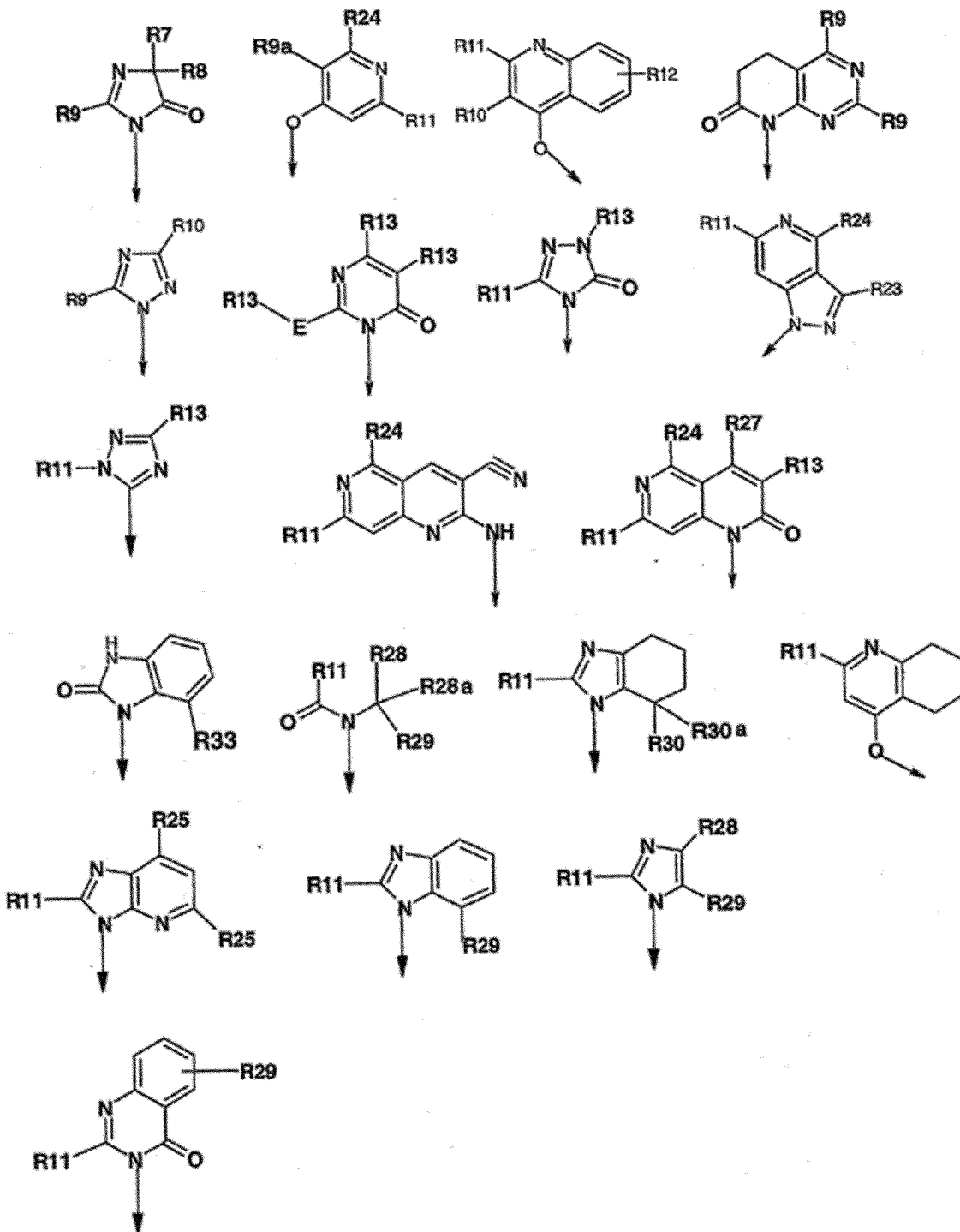
ここで R 1 は以下から選択し、

10

20

30

40



10

20

30

40

50

ここで R 2 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、-(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここで w は 1 であり、R 1 8 と R 1 9 は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意に C₁-C₈アルキル又はオキソで置換されても良く、

R 4 はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する 5 員環又は 6 員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換されても良く、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、R 5 と R 6 が独立に水素原子、C₁-C₈アル

キルであるか、又は R 5 と R 6 は更に C₁-C₈ アルキルで置換されても良い 5 員環又は 6 員環シクロアルキル又はアリール環と一緒に形成しも良く、

R 7 と R 8 は一緒にシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、

R 9 は C₁-C₈ アルキルであり、

R 9 a は独立に C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ及び -COOR13 であり、

R 10 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、又は (C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキルであり、

R 11 は独立に C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、アリール C₁-C₈ アルキル、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、及び (C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキルであり、

R 12 は水素原子、C₁-C₈ アルコキシ又は -COOR17 であり、

R 13 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

E は一重結合であり、

R 17 は水素原子であり、

R 23 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、アリール、C₁-C₈ アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、トリフルオロメチルで置換されても良く、

R 24 は C₁-C₈ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁-C₈ アルキル、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、(C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキル、及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、又はトリフルオロメチルで一置換又は二置換され、

R 25 は C₁-C₆ アルキルであり、且つ

R 27 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、O-アリール、O-ヘテロアリール、S-アリール、又は NR18R19 であり、ここで R 18 と R 19 は C₁-C₈ アルキルで更に置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良く、

R 28 と R 28 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は C₁-C₈ アルキルであり、

R 29 はカルボン酸基であり、

R 30 と R 30 a は一緒にカルボニルを形成し、

R 31 はハロゲン原子であり、且つ

R 33 は C₁-C₈ アルコキシカルボニルである化合物。

【請求項 4】

3- [4- (2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 4] -1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 1)、

3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 2)、

3- [(4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 3)、

3- [4- (3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 4)、

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 5)、

3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c

10

20

30

40

50

-] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 6)、
 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 7)、
 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 8)、
 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (化合物 9)、
 3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 10)、
 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 11)、
 3-[4-(3-アセチル-2, 6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 12)、
 3-[4-(4, 6-ジメチル-バラートリルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 13)、
 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 14)、
 3-{4-[3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル) - 4, 6-ジメチル-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-エトキシメチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 15)、
 3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 16)、
 3-[4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 17)、
 3-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 18)、
 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (化合物 19)、
 4-{4-[2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル-5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メトキシメチルベンジルオキシ) - 2-エチルキノリン-6-カルボン酸 (化合物 20)、
 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 21)、
 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イル

ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 22)、

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 23)、

3-{4-[6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 24)、
2-{4-[6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] フェニル} - 5-メチルチオフェン-3-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 25)、

2-{4-[2-(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) - 5-メチルチオフェン-3-イル] ベンジル} - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (化合物 26)、

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 27)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 28)、

3-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 29)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 30)、

5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 31)、

5-メチル-3-[2-メチル-4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) イミド (化合物 32)、

3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミド (化合物 33)、

3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 イソプトキシカルバモイル- (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (化合物 34)

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-フルオロフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 - (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 35)

3-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-イソプトキシフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 - (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 36)

3-{4-[3-(4-クロロフェニル) - 4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホ

10

20

30

40

50

ン酸－（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物３７）
３－〔４－〔３，４－ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物３８）
３－〔４－（４－エトキシ－５，７－ジエチル－２－オキソ－２Ｈ－〔１，６〕ナフチリジン－１－イルメチル〕－２－メチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物３９）
３－〔４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－〔１，６〕ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－５－メチルフラン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４０）
５－メチル－〔４－（７－オキソ－２－プロピル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾイミダゾール－１－イルメチル）フェニル〕チオフェン－２－スルホン酸（４－エチル－５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４１）
３－〔４－〔（２－（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルスルファモイル）－５－メチルチオフェン－３－イル）ベンジル〕－４－オキソ－２－プロピル－３，４－ジヒドロキナゾリン－５－カルボン酸（化合物４２）
５－メチル－〔３－（４－（３，４，５，７－テトラメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕チオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４３）
２－〔４－〔４，５－ジエチル－３，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕ピリジン－３－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４４）
２－ブチル－５－クロロ－３－〔４－〔５－（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルスルファモイル）－３－メチルイソオキサゾール－４－イル〕ベンジル〕－３Ｈ－イミダゾール－４－カルボン酸（化合物４５）
３－〔４－（２－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－４－イルオキシメチル）フェニル〕ベンゾ〔b〕チオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４６）
３－〔４－（６－エチル－４－メチル－３－フェニルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）フェニル〕ベンゾ〔b〕チオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４７）
３－〔４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ〔b〕チオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４８）
３－〔２－クロロ－４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕ベンゾフラン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物４９）
３－〔２－クロロ－４－（３，５－ジプロピル－１，２，４－トリアゾール－１－イルメチル）フェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５０）
３－〔２－クロロ－４－（５，７－ジエチル－３－（５－メチルチオフェン－２－イル）－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（５－メチル－４－プロピルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５１）
４－〔４－（２－エチル－５，７－ジメチルイミダゾ〔４，５－b〕ピリジン－３－イルメチル）フェニル〕－３－メチルイソオキサゾール－５－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５２）
３－〔２－クロロ－４－（３－イソブチル－６－メトキシ－２－メチルキノリン－４－イルオキシメチル）フェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５３）

10

20

30

40

50

3-[2-クロロ-4-(4-オキソ-2-プロピル-1, 3-ジアザスピロ[4.5]デセ-1-エン-3-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸
(4-ブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物54)

3-[2-クロロ-4-(5-フェニル-2-プロピル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物55)

4-メチル-2-[4-(7-オキソ-2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]ピリジン-3-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物56)

3-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(5-メトキシチアゾロ[5, 4-b]ピリジン-2-イル)アミド(化合物57)

2-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]ピリジン-3-スルホン酸(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)アミド(化合物58)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)アミド(化合物59)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(イソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物60)

3-[4-(6-メトキシ-2, 3-ジメチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(5-エチル-1, 3, 4-チアチアゾール-2-イル)アミド(化合物61)

3-[4-(3-(3-クロロフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(1H-テトラゾール-5-イル)アミド(化合物62)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物63)

3-[4-(4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキシエチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物64)

3-[4-(3-クロロ-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物65)

3-[4-(3-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物66)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物67)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物68)

3-[4-(3-(3-イソブトキシフェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-

10

20

30

40

50

c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 69)

3-[4-(3-(3-クロロフェニル-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシフェニル]-5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 70)

3-[4-(4-(4-メトキシフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 71)

3-[4-(5, 7-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 72)

3-[4-(3-メトキシ-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 73)

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル] ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル (化合物 74)

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル] ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸 (化合物 75)

3-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル] ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (化合物 76)

3-[2-エトキシメチル-4-(6-オキソ-4-フェニル-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 77)

3-[4-(2, 4-ジメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-8-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 78)

3-[2-エトキシメチル-4-(4-エチル-6-オキソ-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 79)

3-[4-(3-シアノ-5, 7-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-2-イルアミノ) メチルフェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 80)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 81)

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-2-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-イソブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 82)

4-[4-(2-(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル) ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル (化合物 83)

3-[2, 6-ジクロロ-4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-

10

20

30

40

50

イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 84)

3- [2-クロロ-4- (3-メチル-6-チオフェン-2-イルメチル-4- (3-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 85)

3- [4- (6-シクロプロピルメチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-プロピルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 86)

3- [4- (6- [2- (3-クロロフェニル) エチル] - 3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-ヒドロキシフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 87)

3- [2- (2-ヒドロキシエチル) - 4- [3-メチル-6- (4-メチルベンジル) - 4- (5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 88)

3- [4- (4-シクロプロピルメチル-6-イソブチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メトキシフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 89)

3- [4- (3-シクロプロピル-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-フルオロフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 90)

3- [4- (4- (3-クロロフェニル) - 6-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2- (2-メトキシエトキシフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 91)

3- [4- (3-クロロ-6-メチル-4-プロピルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 92)

3- [4- (3- (4-ブトキシフェニル) - 6-メチル-4-トリフルオロメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-クロロフェニル] - 5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 93)

3- [4- (7-イソブチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 94)

3- [4- (7-ベンジル-2-オキソ-5-プロピル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-クロロフェニル] - 5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 95)

3- [2, 6-ジクロロ-4- (7-シクロプロピルメチル-5- (5-メチルチオフェン-2-イル) - 2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 96)

3- [4- (4, 5-ジメチル-2-オキソ-7-チオフェン-2-イルメチル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 97)

3- [2-クロロ-4- (7-エチル-2-オキソ-5-チオフェン-2-イルメチル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2

10

20

30

40

50

ースルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミド（化合物９８）
３－〔４－（５－シクロプロピルメチル－７－エチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフエン－
２－スルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミド（化合物９９）
３－〔２－クロロ－４－（７－シクロプロピルメチル－２－オキソ－４－オトリル－５
－トリフルオロメチル－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－５
－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルア
ミド（化合物１００）
３－〔２－シクロプロピルメトキシ－４－〔５，７－ジメチル－２－オキソ－４－（ピリ
ジン－４－イルオキシ）－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－
５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル
アミド（化合物１０１）
３－〔２－クロロ－４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－３－ピリジン－２－イル－２
Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－５－メチルチオフエン－２－
スルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミド（化合物１０２）
３－〔２－クロロ－４－（５，７－ジエチル－４－メチル－２－オキソ－３－フェニル－
２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル〕－５－メチルチオフエン－２
－スルホン酸（４、５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミド（化合物１０３）
（Ｓ）－２－〔４－（２－（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルスルファモイ
ル）－５－メチルチオフエン－３－イル）－３－エトキシメチルベンジル）ペンタノイル
アミノ）－３－メチル酪酸（化合物１０４）
から選択の請求項１に従う化合物。

10

20

【請求項５】

請求項１に従う化合物の生成法で、以下の

a)

チオフエンとハロゲン化スルフリルとの反応によるハロゲン化チエニルスルフリルの生成、

b) ハロゲン化チエニルスルフリルと一級アミンとの反応によるスルホンアミドの生成、

c) スルホンアミド窒素の保護による窒素保護スルホンアミドの生成、

d) ハロゲン化チオフエンのリチオ化によるリチオ化チオフエンの生成、

e) リチオ化チオフエンと芳香族カルボン酸のハロゲン置換アルキルエステル、又は芳香族アルデヒドとのカップリングによる芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの生成、

f) 芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの還元による芳香族チエニルアルコールの生成、

g) 芳香族チエニルアルコール水酸基の脱離基を有する芳香族チエニル誘導体への変換、

h) 脱離基を有する芳香族チエニル誘導体と求核試薬との反応、及び

i) 窒素保護スルホンアミドの脱保護

の少なくとも一つのステップを含む生成法。

30

【請求項６】

ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及び抗糖尿病薬の少なくとも１つと、請求項１に従う化合物を含む組み合わせ。

40

【請求項７】

ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬、抗糖尿病薬、血栓溶解薬、及び高脂血症治療薬の少なくとも１つと、請求項１に従う化合物を含む組み合わせ。

【請求項８】

医薬アジュバント、希釈剤又は担体と混合した請求項１に従う化合物を含む医薬組成。

50

【請求項 9】

医薬アジュバント、希釈剤又は担体と混合した請求項 7 に従う組み合わせを含む医薬組成。

【請求項 10】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定はしないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に請求項 1 に従う化合物の使用。

【請求項 11】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定はしないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に請求項 7 に従う組み合わせの使用。

10

【請求項 12】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に、A T 1 受容体と E T A 受容体に対して E T A より A T 1 に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬の使用。

【請求項 13】

請求項 1 に従う化合物をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法。

20

【請求項 14】

請求項 7 に従う組み合わせをそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法。

【請求項 15】

A T 1 受容体と E T A 受容体に対して E T A より A T 1 に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法。

30

【請求項 16】

実施例に関してここに記載の化合物、その生成プロセス、それらを含む医薬組成、それらを含む治療法又は使用。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は新規化合物とその生成法に関する。これらの化合物はアンジオテンシン 1 (A T 1) 受容体とエンドセリン A (E T A) 受容体に対する新規な二重作用受容体拮抗薬 (D A R A) である。この発明は又これら新規化合物と以前に周知の薬剤との組み合わせに関する。この発明は又異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、糖尿病性腎症の治療又は予防、及びエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療用の薬剤調合のための上述化合物との組み合わせ使用に関する。

【背景技術】

【0002】

50

高血圧は明らかに個人と社会の両者に、健康と経済に重要な影響を有する広範な健康状態である。市場には多種類の降圧薬があるにもかかわらず、治療高血圧患者の40%以上がその血圧を適切に制御できない。高血圧を含む循環器疾患が多因子性であるとする、二つ以上の生理機構を同時に標的することは、より良い結果を得るための説得力のある戦略と思われる。

【0003】

高血圧と心不全治療の確立標的としてアンジオテンシンⅠⅠ（Ang-ⅠⅠ）とその受容体AT₁と共に、他の血管作用性ペプチドの生物学的作用に関する興味が増した。心血管系ホメオスタシスは、レニン-アンジオテンシン系とエンドセリン系間のクロストークが関与し、それぞれの系は他の応答を誇張する。従ってAng-ⅠⅠは、プレプロエンドセリン伝令RNAの合成とエンドセリン-1（ET-1）の放出を刺激する。ET-1は終末器官損傷に固有なAng-ⅠⅠ誘発の過剰細胞増殖の一部を仲介する。ETA受容体拮抗薬による前処置により、Ang-ⅠⅠ注入で起こる血圧増加を鈍らせる。

10

【0004】

それ故二つの主血管作用系であるレニン-アンジオテンシン系とエンドセリン系間の相互作用は併合標的を特に魅力的にする。混合エンドセリン-アンジオテンシン拮抗薬は、AT₁遮断の降圧効果を増強するだけでなく、又幾つかの高血圧ラットモデルで示されたように終末器官損傷の重症度を弱める。従って無効量のAT₁受容体拮抗薬ロサルタン（Losartan）は、ETA拮抗薬と組み合わせると血圧の正常化をもたらし、その組み合わせは又ロサルタン（Losartan）単独での治療に比べ心肥大を低下し、生存が増加した（ボーレンダー、ジェイ等（Bohlender, J. et al.）、ハイパーテンション（Hypertension）、2000年、35巻、992-7頁）。

20

【0005】

固定の組み合わせよりむしろ二重作用性受容体拮抗薬を追跡するのは幾つかの理由がある。第一に規制の観点からは、固定の組み合わせでは、各化合物を単剤療法で立証する必要がある。その後固定の組み合わせは、要因研究と補足研究で臨床的に立証する必要がある。又組み合わせした二つの医薬品について毒物学的研究を行う必要がある。それに引き替え二重作用性受容体拮抗薬は、新規化合物に関して普通のやり方で立証される。

第二に固定の組み合わせにETA拮抗薬を含有するのは、大部分のETA拮抗薬が毒物学的な影響があるため選択肢にはならない。ETA遮断に固有な有害作用を避けるために、新規の二重作用性受容体拮抗薬がETAよりAT₁に親和力が高いように設計する。しかしETAに対する親和性は皆無ではない。従って新規の二重作用性受容体拮抗薬はAT₁受容体とETA受容体の両者に親和性を有する。更にエンドセリンB（ETB）受容体（血管拡張、ナトリウム利尿及びET-1クリアランス）と、アンジオテンシン2（AT₂）受容体（血管拡張と抗増殖効果）により伝達されるポジティブ作用が遮断されるのを避けるために、この新規化合物は好ましくはAT₁受容体とETA受容体だけを選択的に標的とする必要がある。

30

【0006】

エンドセリン拮抗薬とアンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬を二重のAT₁拮抗薬とETA拮抗薬としてではなしに高血圧治療に用いるのは以前から周知である。例えばテキサスバイオテクノロジー社（Texas Biotechnology Corp.）のWO98/49162には、エンドセリン拮抗薬として芳香族複素環スルホンアミド類が開示されている。同様にメルク社（Merk and Co., Inc.）のEP513979A1には、置換チオフエン又はフランを取り入れたアンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬が開示されている。

40

【0007】

ブリistolマイヤースクイブ社（Bristol-Myers Squibbs）は、幾つかの二重受容体シリーズを記載している（ジェー等（Jae et al.）、エンドセリン拮抗薬としてピロリジン-3-カルボン酸類、5報（Pyrrolidine-3-carboxylic acids as Endothelin antagonist. 5.）、高選択且つ強力で、経口的に有効なETA拮抗薬（Highly selective, potent and orally active ETA antagonist）、ジャーナルオブメディシナルケミストリー（J. Med

50

. Chem.)、2001年、44巻、3978-3984頁；テリー等 (Tellew et al.)、二重のエンドセリン／アンジオテンシン II 受容体拮抗薬としての 4'-[(イミダゾール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-スルホンアミド類の発見 (Discovery of 4'-[(Imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-sulphonamides as dual endothelin/angiotensin II receptor antagonists)、バイオロジカルアンドメディシナルケミストリーレターズ (Bio. & Med. Chem. Lett.)、2003年、13巻、1093-1096頁；米国特許 2002143024；WO00/001389 及び WO01/044239)。

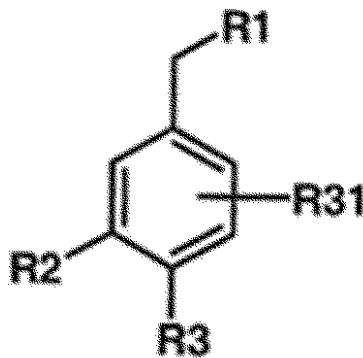
【0008】

しかし本発明に従う化合物はいまだ開示されていない。更に本発明化合物の選択性は、ETA に対する AT1 への予期しない選択性、即ち AT1 と ETA に対する親和性の比を有することが示された。 10

【発明の開示】

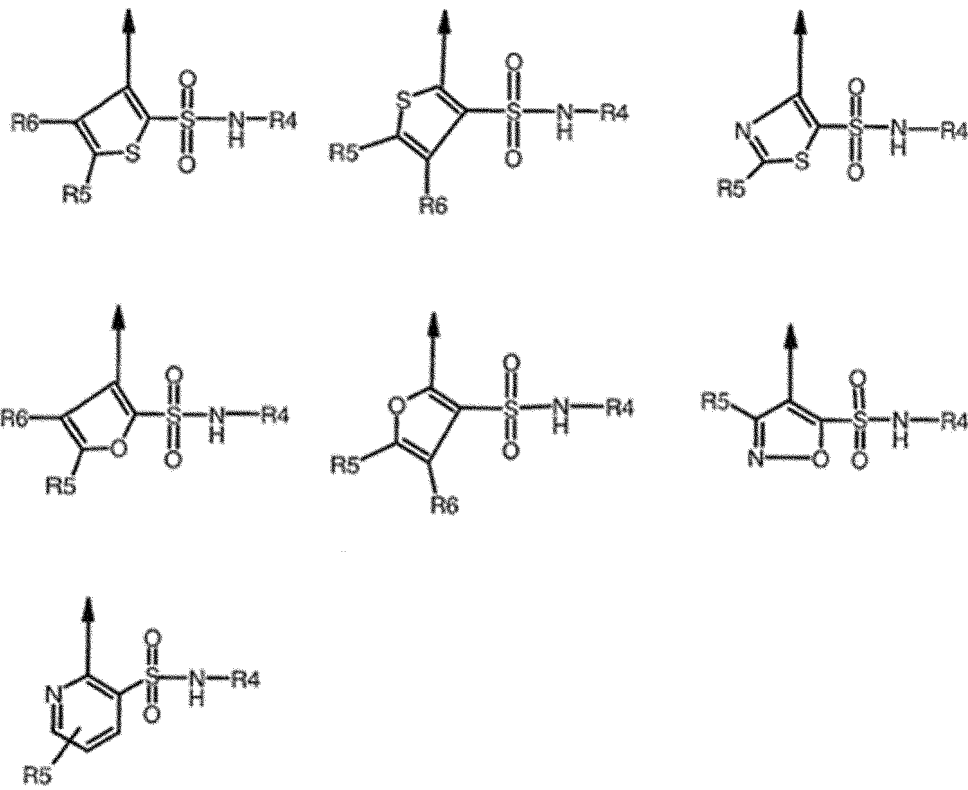
【0009】

本発明の一つの目的は以下の式の化合物であり、



20

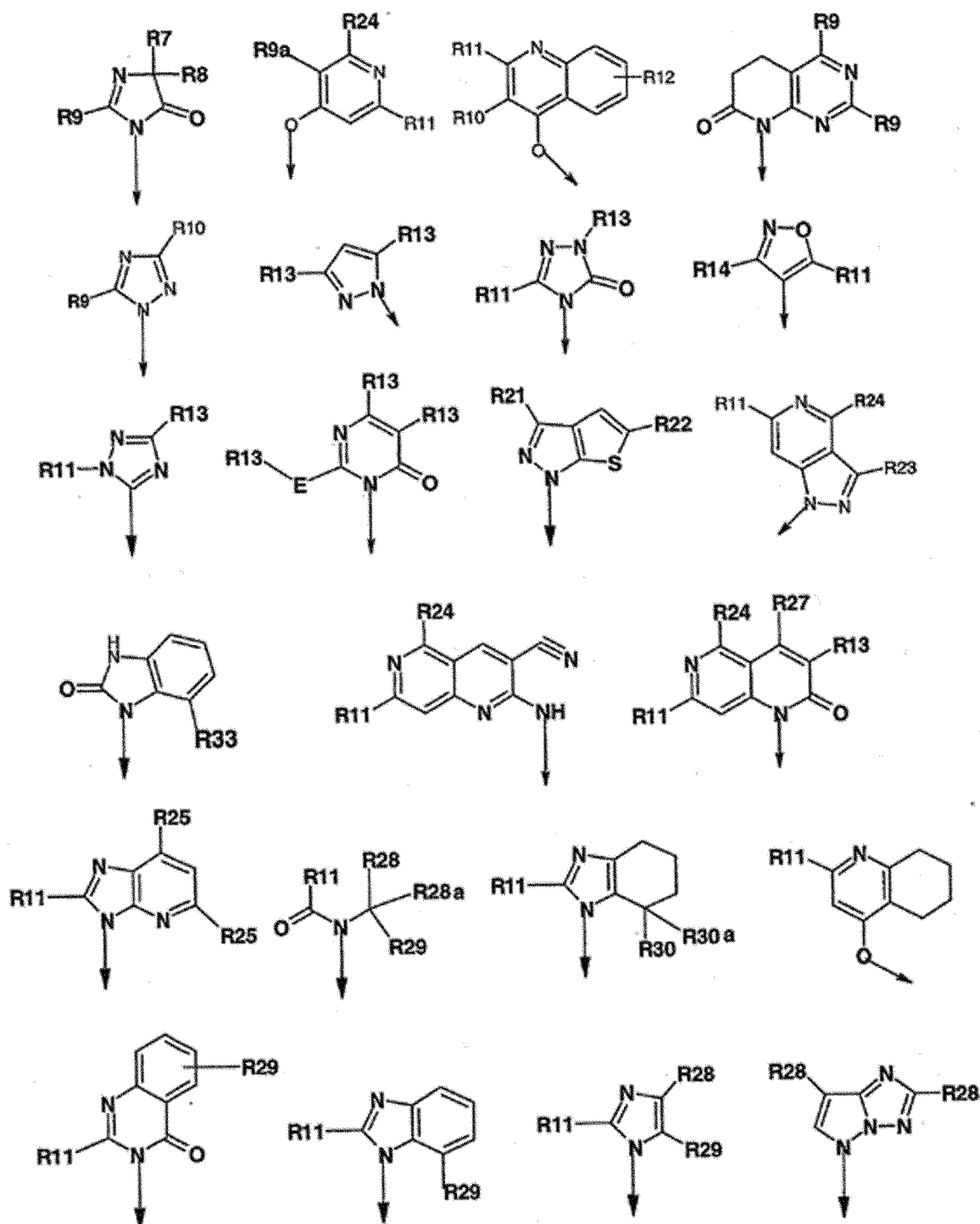
ここで R3 は以下の任意の式を有し、



10

20

ここで R 1 は以下から選択され、



ここで R 2 はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここで w は 0, 1, 2 又は 3 であり、ここで R₁₈と R₁₉は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一乃至二個のヘテロ原子を含むか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換した5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造と一緒に形成できる。

【0010】

R 4 はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する 5 員環又は 6 員環の単環又は二環系であり、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良い。水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル、及び-COR32。

【0011】

R 5 と R 6 は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19、シアノ及び-NR18R19であるか、又は R 5 と R 6 は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する 5 員環又は 6 員環シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環構造と一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良い。ここで R 18 と R 19 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良い。

【0012】

R 7 と R 8 はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又は R 7 と R 8 は任意に一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環と一緒に形成する。

【0013】

R 9 は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルである。

【0014】

R 9 は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10 は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11 は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12 は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここで R 18 と R 19 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良い。

【0015】

E は一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17 は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルである。

【0016】

R 21 は

10

20

30

40

50

(a) C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 ハロアルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、又は

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、又は

(d) アリール又は

(e) ヘテロアリールである。

【0017】

R 2 2 は

10

(a) $-RCO_2R_{13}$ 、 $-CO_2$ - C_1 - C_8 アルキル、 $-CO-NR_{18}R_{19}$ 又は

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良い。

【0018】

R 2 3 は

(a) 水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、 C_1 - C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、 $-CH_2COOR_{13}$ 、 $-CH_2CONHR_{13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{13}$ 、 $-SO_2NHR_{13}$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-CONHR_{13}$ で置換されても良く、又は

20

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{14}$ 、 $-SO_2NHR_{24}$ 、 $COOH$ 、 $-COOR_{17}$ 、 $-CONHR_{14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールである。

【0019】

30

R 2 4 は

C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{13}$ 、 $-SO_2NHR_{13}$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-CONHR_{13}$ 、 $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良い。

【0020】

40

R 2 5 は独立に C_1 - C_6 アルキル、(C_3 - C_6 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 2 7 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 S -アリール、 S -ヘテロアリール、又は $NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は更に C_1 - C_8 アルキルで置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良い。

【0021】

50

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8
アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子
と一緒に結合形成した C_3 - C_8 シクロアルキル環である。

【0022】

R 2 9 は

(a) $-(CH_2)_w-COOR_{17}$ 、又は

(b) $-(CH_2)_w-(C=O)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 ア
ルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子か
ら任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を
一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は、ハロゲン原子、 C_1 - C_8
アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、及びトリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く
、又は

(c) $-(CH_2)_w-CH_2-OH$ であり、ここで w は 0、1 又は 2 である。

【0023】

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルコキシ、又は一緒にカルボニルを
形成する。

【0024】

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8
アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アルキニル及び C_1 - C_8
ハロアルキルであり、

R 3 2 は C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 3 3 は C_1 - C_8 アルコキシカルボニルであり、

それらの医薬的に容認の塩、水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステ
レオマー、互変異性体、多形及びそれらのプロドラッグ形態を含む。

【0025】

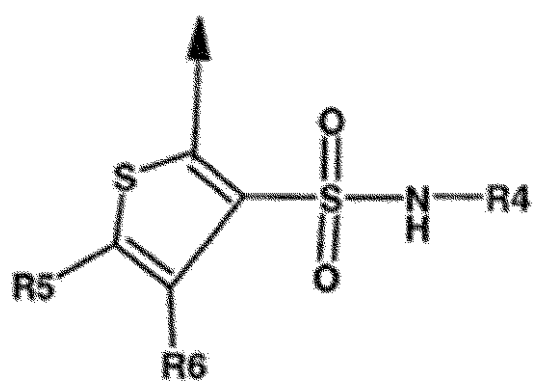
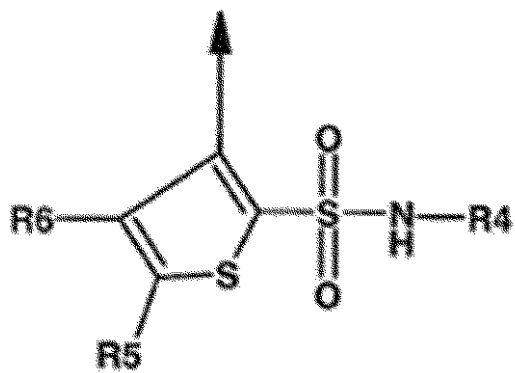
他の実施形態では、本発明はしかしその医薬的に容認の塩のみを含む上記化合物に関連す
る。

他の実施形態では本発明は R 3 が以下の式のいずれかを有する上記の化合物に関し、

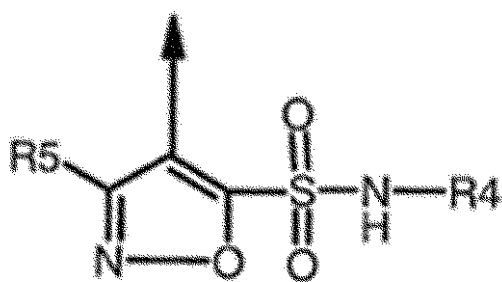
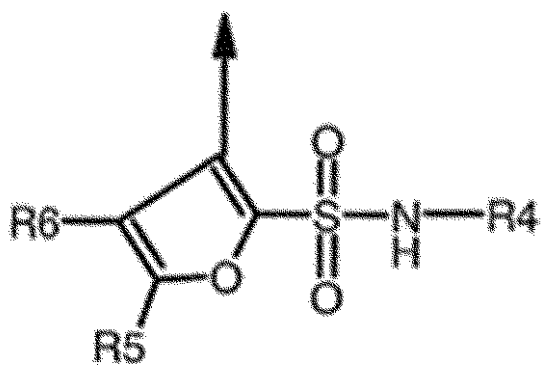
10

20

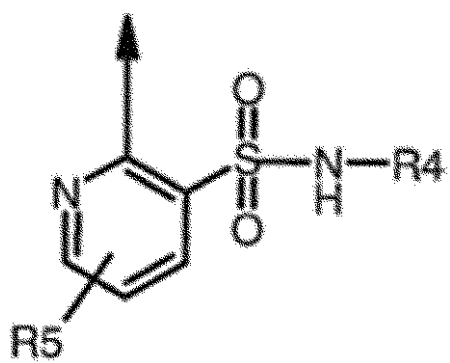
30



10

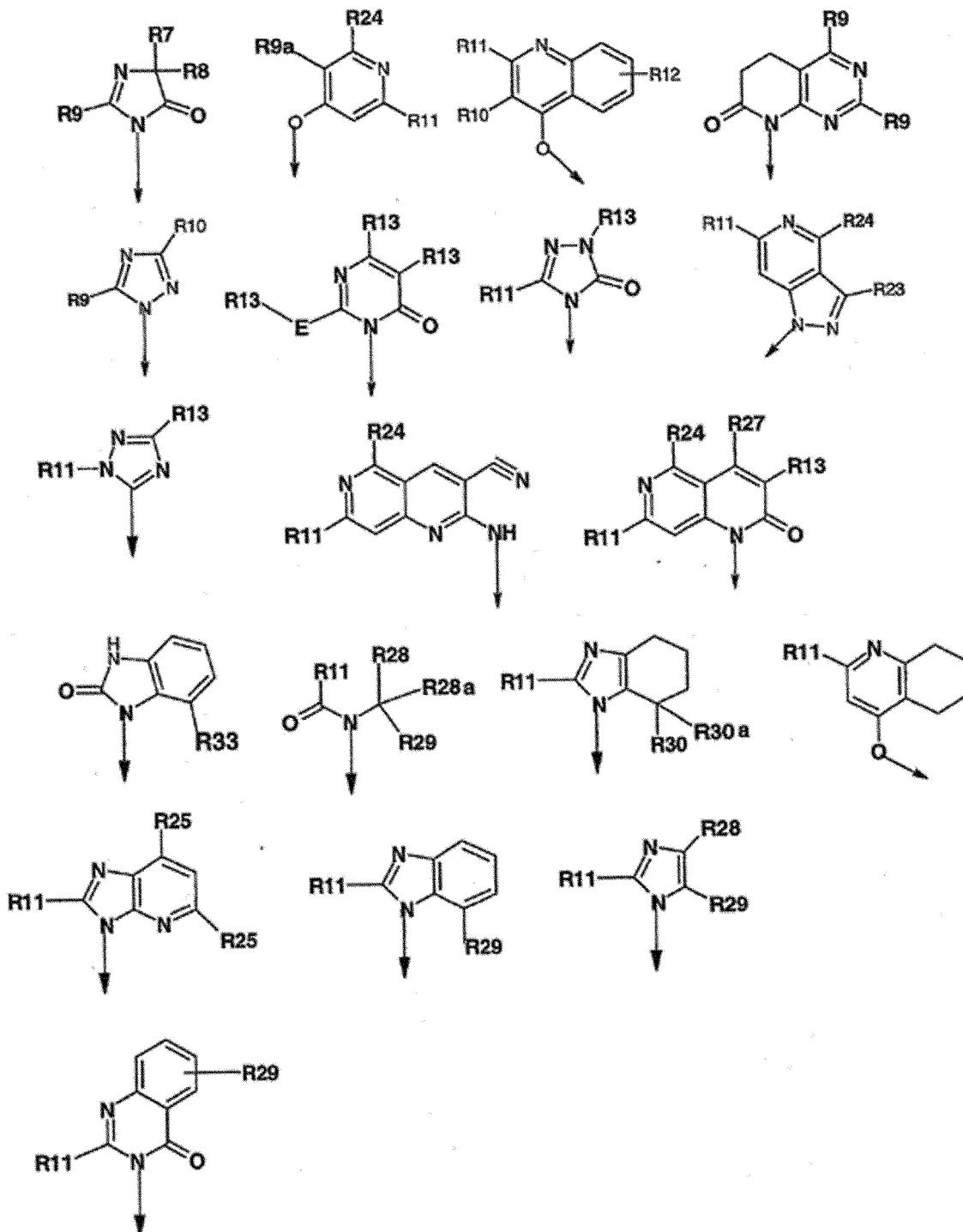


20



30

ここで R 1 は以下から選択し、



10

20

30

40

50

ここでR 2はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、-(CH₂)_wNR18R19であり、ここでwは1であり、R 18とR 19は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成し、任意にC₁-C₈アルキル又はオキソで置換されても良い。

【0026】

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換されても良い。水素原子、ハ

ロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、R 5とR 6が独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキルであるか、又はR 5とR 6は更に C_1 - C_8 アルキルで置換されても良い5員環又は6員環シクロアルキル又は芳香環と一緒に形成しも良く、

R 7とR 8は一緒にシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成しても良く、

R 9は C_1 - C_8 アルキルであり、

R 9aは独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ及び-COOR13であり、R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、又は(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

10

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、 C_1 - C_8 アルコキシ又は-COOR17であり、

R 13は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

Eは一重結合であり、

R 17は水素原子であり、

R 23は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、 C_1 - C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチルで置換されても良く、

20

R 24は C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、又はトリフルオロメチルで一置換又は二置換され、

R 25は C_1 - C_6 アルキルであり、且つ

R 27は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、O-アリール、O-ヘテロアリール、S-アリール、又はNR18R19であり、ここでR 18とR 19は C_1 - C_8 アルキルで更に置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造と一緒に形成し、

30

R 28とR 28aはそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は C_1 - C_8 アルキルであり、

R 29はカルボン酸基であり、

R 30とR 30aは一緒にカルボニルを形成し、

R 31はハロゲン原子であり、且つ

R 33は C_1 - C_8 アルコキシカルボニルである。

これら化合物の具体例は実施例1-104に示す。

【0027】

本発明の他の目的は、以下の段階の少なくとも1つを含む上記化合物の生成法である。

【0028】

40

- チオフェンとハロゲン化スルフリルとの反応によるハロゲン化チエニルスルフリルの生成、
- ハロゲン化チエニルスルフリルと一級アミンとの反応によるスルホンアミドの生成、
- スルホンアミド窒素の保護による窒素保護スルホンアミドの生成、
- ハロゲン化チオフェンのリチオ化によるリチオ化チオフェンの生成、
- リチオ化チオフェンと芳香族カルボン酸のハロゲン置換アルキルエステル、又は芳香族アルデヒドとのカップリングによる芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの生成、
- 芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの還元による芳香族チエニルアルコールの生成、
- 芳香族チエニルアルコール水酸基の脱離基を有する芳香族チエニル誘導体への変換、

50

- h) 脱離基を有する芳香族チエニル誘導体と求核試薬との反応、及び
i) 窒素保護スルホンアミドの脱保護。

【0029】

本発明の他の目的は、ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及び抗糖尿病薬の少なくとも1つと、上記化合物を含む組み合わせである。

【0030】

本発明の別の目的は、ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及、抗糖尿病薬、血栓溶解薬、及び高脂血症治療薬の少なくとも1つと、上記化合物を含む組み合わせである。

10

【0031】

他の目的は、医薬用アジュバント、希釈剤又は担体との混合物に上記化合物を含む医薬組成である。

【0032】

他の実施形態では、本発明は医薬用アジュバント、希釈剤又は担体との混合物に上記組み合わせを含む医薬組成に関する。

【0033】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に上記化合物を使用することである。

20

【0034】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に上記組み合わせを使用することである。

【0035】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に、AT1受容体とETA受容体に対してETAよりAT1に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬を使用することである。

30

【0036】

本発明の別の目的は、上記化合物をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

【0037】

本発明の別の目的は、上記の組み合わせをそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

40

【0038】

本発明の別の目的は、AT1受容体とETA受容体に対してETAよりAT1に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器の損傷緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

50

【0039】

定義

ここで用いた“C₁-C₈アルキル”という用語は、炭素1乃至8個を有する直鎖又は分岐アルキル基を意味する。該C₁-C₈アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル及び直鎖と分岐鎖ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルが挙げられる。“C₁-C₈アルキル”範囲の部分に関しては、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₈アルキル、C₂-C₇アルキル、C₂-C₆アルキル、C₃-C₅アルキル、C₄-C₆アルキル、C₅-C₇アルキル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0040】

ここで用いた“C₁-C₈アルコキシ”という用語は、炭素1乃至8個を有する直鎖又は分岐アルコキシ基を意味する。該C₁-C₈アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ及び直鎖と分岐鎖ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ及びオクトキシが挙げられる。“C₁-C₈アルコキシ”範囲の部分に関しては、C₁-C₇アルコキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₈アルコキシ、C₂-C₇アルコキシ、C₂-C₆アルコキシ、C₃-C₅アルコキシ、C₄-C₆アルコキシ、C₄-C₇アルコキシ等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0041】

ここで用いた“C₂-C₈アルケニル”という用語は、炭素2乃至8個を有する直鎖又は分岐アルケニル基を意味する。該C₂-C₈アルケニルの例としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、及び直鎖と分岐鎖ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル及びオクテニルが挙げられる。“C₂-C₈アルケニル”範囲の部分に関しては、C₂-C₇アルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₃-C₈アルケニル、C₃-C₇アルケニル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₅アルケニル、C₄-C₆アルケニル、C₅-C₇アルケニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0042】

ここで用いた“C₂-C₈アルキニル”という用語は、炭素2乃至8個を有する直鎖又は分岐アルキニル基を意味する。該C₂-C₈アルキニルの例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、及び直鎖と分岐鎖ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル及びオクチニルが挙げられる。“C₂-C₈アルキニル”範囲の部分に関しては、C₂-C₇アルキニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₇アルキニル、C₃-C₆アルキニル、C₃-C₅アルキニル、C₄-C₆アルキニル、C₅-C₇アルキニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0043】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルキル”という用語は、炭素3乃至8個を有する環状アルキル基を意味する。該C₃-C₈シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。“C₃-C₈シクロアルキル”範囲の部分に関しては、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₅シクロアルキル、C₄-C₆シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルキル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0044】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルコキシ”という用語は、エキソ酸素原子と結合した炭素3乃至8個を有する環状アルキル基を意味する。該C₃-C₈シクロアルコキシの例としては、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ及びシクロオクトキシが挙げられる。“C₃-C₈シクロアルコキシ”範囲の部分に関しては、C₃-C₇シクロアルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、C₃-C₅シクロアルコキシ、C₄-C₆シクロアルコキシ、C₅-C₇シクロアルコキシ等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0045】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルケニル”という用語は、炭素3乃至8個を有する環状ア

10

20

30

40

50

ルケニル基を意味する。該 C_3 - C_8 シクロアルケニルの例としては、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル及び1-シクロオクテニルが挙げられる。“ C_3 - C_8 シクロアルケニル”範囲の部分に関しては、 C_3 - C_7 シクロアルケニル、 C_3 - C_6 シクロアルケニル、 C_3 - C_5 シクロアルケニル、 C_4 - C_6 シクロアルケニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0046】

ここで用いた“アリール”という用語は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、及びトリフルオロメチルから選んだ基で任意に一置換又は二置換したフェニル、ナフチルのような単環芳香族系又は二環芳香族系を意味する。

10

【0047】

ここで用いた“ヘテロアリール”という用語は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ1乃至3個のヘテロ原子を含有する5員環又は6員環の単環又は二環系を意味する。ヘテロアリールの例は、フリール、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルである。

【0048】

ここで用いた“ヘテロシクリル”という用語は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ1乃至3個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環飽和又は部分飽和系を意味する。ヘテロアリールの例はテトラヒドロフリール、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロチエニル、及びイミダゾリジニルがある。

20

【0049】

ここで用いた“ハロゲン原子”という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素基を意味する。“ペルハロ”という用語は、ハロゲン原子の可能な最大結合数を有する基を意味する。

ここで二つ以上の基が互いに続いて用いた場合には、ここではそれぞれの基が直接先行した基で置換された意味に用いる。例えば C_1 - C_8 アルコキシカルボニルは、 C_1 - C_8 アルコキシ基で置換したカルボニル基を意味する。同様にヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルは、ヘテロアリール基で置換した C_1 - C_8 アルキル基を意味する。

30

【0050】

ここで用いた“予防する”又は“予防”という用語はその通常の意味に用いるので、早期検知により疾患又は副作用による深刻な結果を回避又は緩和することを意味する。

ここで用いた“哺乳類”という用語は、人又はサル、霊長類、イヌ、ネコ、馬、雌ウシ等の動物を意味する。

【0051】

ここで用いた単一鏡像異性体、ラセミ混合物、二種の鏡像異性体の同量でない混合物は、この異性体が存在する場合この発明の範囲内である。可能なジアステレオマー形態の全て（純粋な鏡像異性体、ラセミ混合物及び二種の鏡像異性体の同量でない混合物）、互変異性体及びアトロプ異性体は、この発明の範囲内であることを理解する必要がある。

40

ここで用いた“アトロプ異性体”という用語は、ただ一重結合周りの回転が妨げられるか、又は非常に遅いために分離可能な光学異性体を意味し、しばしばビアリール系での立体的束縛回転の場合に呼ばれる。

【0052】

ここで用いた“多形”という用語は、同一化学式、同一の塩型を有し、同一形態の水和物／溶媒和物を有するが、異なる結晶学的性質を有する化合物に関する。

【0053】

ここで用いた“水和物”という用語は、分子と結合した多数の水分子を有する化合物に関する。

【0054】

50

ここで用いた“溶媒和物”という用語は、分子と結合した多数の溶媒分子を有する化合物に関する。

【0055】

本発明は又この発明の化合物のプロドラッグ、即ち生体内で第1化合物に変換する第2化合物を含む。

【0056】

生体内で切断可能なエステル類は丁度親分子のプロドラッグの一形態である。カルボキシル基含有の本発明の化合物の生体内加水分解可能（又は切断可能）なエステルは、例えば人体又は動物体で加水分解する医薬的容認のエステルで、親酸を生成する。カルボキシル用の医薬的容認の適切なエステルとしては、 C_1 - C_8 アルコキシメチルエステル類、例えばメトキシメチル、 C_1 - C_8 アルカノールオキシメチルエステル類、例えばピバロイルオキシメチル、フタリルエステル類、 C_3 - C_8 シクロアルコキシカルボニルオキシ C_1 - C_8 アルキルエステル類、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1, 3-ジオキソレン-2-オンイルメチルエステル類、例えば5-メチル-1, 3-ジオキソレン-2-オンイルメチル、及び C_1 - C_8 アルコキシカルボニルオキシエチルエステル類、例えば1-メトキシカルボニルオキシメチルが挙げられ、本発明の化合物の任意カルボキシル基で形成できる。

10

【0057】

ここで用いた“医薬的容認の塩”という用語は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。この塩は在来法、例えばこの発明の化合物の遊離酸形又は遊離塩基形と、適切な酸又は塩基の1当量以上と、任意に溶媒中又は塩が不溶な媒体で反応後、標準技法（例えば真空下又は凍結乾燥）を用いて該溶媒又は該媒体を除去して形成できる。この発明の化合物の塩形態の対イオンを、適切なイオン交換樹脂を用いて他の対イオンと交換して塩が生成できる。

20

【0058】

適切な酸類は毒性がなく、限定はしないが例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、リンゴ酸及び酒石酸が挙げられる。適切な塩基類は毒性がなく、限定はしないが例えば苛性ソーダ、水酸化カリウム、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン及びトリエチルアミンが挙げられる。

【0059】

本発明の明細書の文脈では、“治療する”という用語は、又反対を具体的に指示しない限り“予防”を含む。本発明の文脈内の“治療する”という用語は、更に有効量の本発明化合物の投与、前もって存在する疾患状態、急性状態、慢性状態、又は再発状態のいずれかを緩和することを含む。この定義は又再発状態防止のための予防治療と、慢性障害のための継続治療を含む。

30

【0060】

本発明の化合物は、経口、筋肉内、皮下、局所、経鼻、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、くも膜下内、脳室内を含む任意の経路により、又関節への注入により在来の医薬組成の形態で投与できる。

【0061】

本発明の一実施形態では、投与経路は経口、静脈内又は筋肉内である。

40

【0062】

特定の患者に個々の最適療法と用量レベルを決定する場合、用量は投与経路、疾患の重症度、患者の年齢と体重、及び主治医が通常考慮する他の因子に依存する。

【0063】

本発明の化合物で医薬組成を調合するための医薬容認の不活性担体は、固体又は液体のいずれでも良い。固体形態の調合としては、粉末、錠剤、分散可能顆粒、カプセル、カセット、及び座薬が挙げられる。

【0064】

固体担体は、希釈剤、香料添加剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、接着剤、又は錠剤崩壊剤

50

として作用する一つ以上の物資でも良い。これは又カプセル封入材料でも良い。

【0065】

粉末では担体は、微粉碎の本発明の化合物又はその活性成分との混合物の微粉碎固体である。錠剤では活性成分は必要な接着性を有する担体と適切な割合で混合し、所望形状と大きさに圧縮成型する。

【0066】

座薬組成調合のためには、脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物のような低融点ワックスを先ず溶融し、有効成分を例えば攪拌によりその中に分散する。次いで均一な溶融混合物を便利な大きさの金型に注ぎ、冷却して固化する。

【0067】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、砂糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオ脂及び類似物である。

【0068】

組成という用語は、又有効成分を担体としてカプセル封入材料で処方し、この有効成分（他の担体有り又は無しで）がそれと一緒に担体により包囲されたカプセルすることを含むことを意図する。同様にカシエットも含む。

【0069】

錠剤、粉末、カプセル及びカシエットは経口投与に適した固体投薬形態で利用できる。

【0070】

液体形態組成としては、溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。例えば活性化合物の滅菌水溶液又はプロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体調合である。液体組成は又ポリエチレングリコール水溶液の溶液に処方できる。

【0071】

経口投与用の水溶液は活性成分を水に溶解し、要求通りに適切な着色剤、香料添加剤、安定剤及び増粘剤を添加して調合できる。経口使用のための水溶液は、微粉碎有効成分を天然ガム、合成ガム、松ヤニ、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び医薬処方技術で周知の他の懸濁剤のような粘性材料と一緒に水に分散して作成できる。

【0072】

投与形態により、医薬組成は本発明の一実施形態に従うと本発明の化合物の0.05%乃至99%（重量パーセント）を、代替え実施形態に従うと0.10乃至50重量%を含み、全重量パーセントは全組成に基づく。

【0073】

本発明の実施用の治療有効量は、各患者の年齢、体重、及び応答を含む周知基準を用いて決定し、治療する又は予防する疾患状況で当業者が解釈する。

【0074】

本発明に従う化合物含有の医薬組成に関する上述の主題は、本発明に従う組み合わせを含む医薬組成にも同様に適応する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0075】

以下に反応スキームを示して本発明に従う化合物の合成を開示する。

【0076】

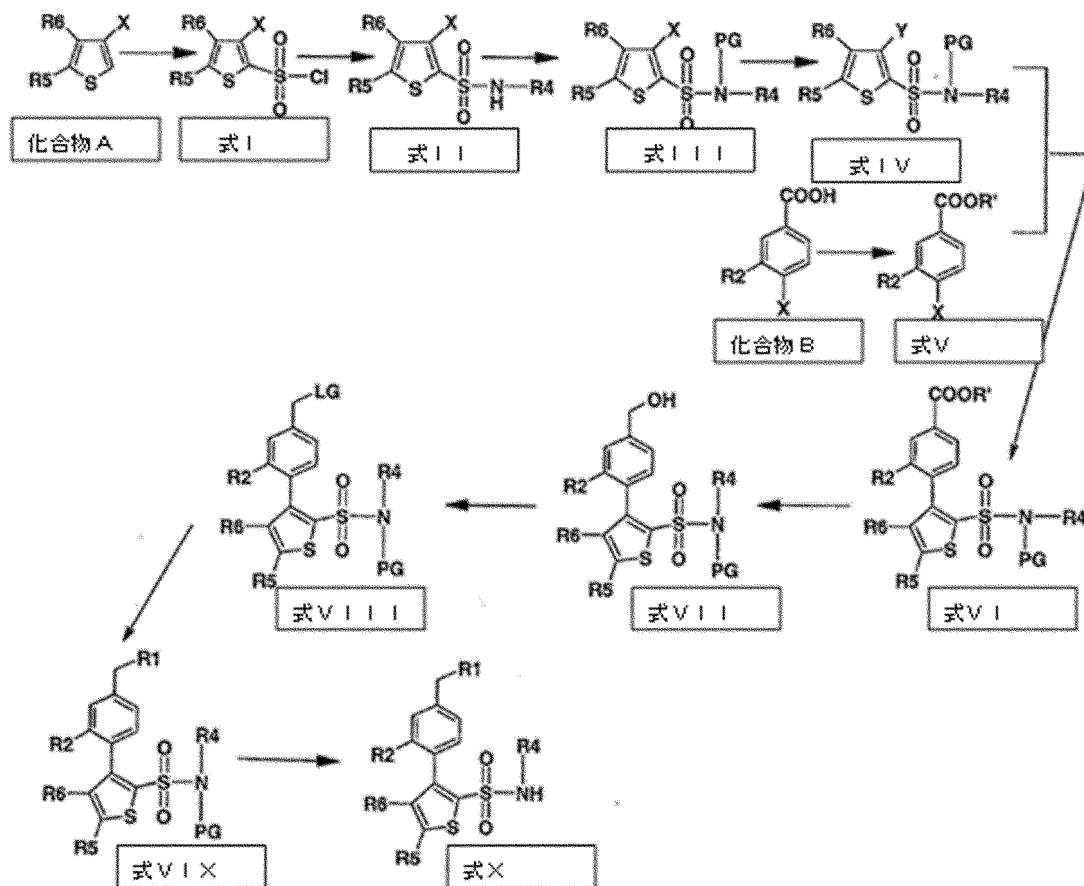
スキーム I

10

20

30

40



10

20

【0077】

スキーム I の説明

以前に定義した R 1、R 2、R 4、R 5 及び R 6 を有する式 X の化合物は、PG が適切な窒素保護基である式 IX の化合物を脱保護して生成できる。脱保護と窒素保護基に関する典型的条件は、ティダブリュ、グリーン (T.W. Greene)、ピージーエム、ワッツ (P.G.M. Wuts)、有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)、ジョンワイリーアンドサン社 (John Wiley and Sons, Inc.)、ニューヨーク (New York)、1991 年、309-405 頁に見いだせる。好ましい窒素保護基は、メトキシメチル (MOM) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-トリメチルシリルエトキシメチル (SEM) 基、限定はしないが例えば、C₁-C₆ アルコキシカルボニル基 (メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、又はイソブトキシカルボニルのような)、ベンジルオキシカルボニル (ベンゼン環は任意に置換されても良い) である。保護基 PG は、一つ以上の脱保護剤処理により式 IX から除去できる。この一つ又は複数の脱保護剤は特定の保護基に依存することが以下で分かる。適切な脱保護剤とその使用法は技術的に周知である。例えばアルコキシカルボニル基は、苛性ソーダ又はアルコキシド (例えばナトリウムメトキシド) のような塩基性条件下に、メタノールのような適切溶媒中で除去できる。2-メトキシエトキシメチル基は、塩酸のような酸性条件を用いてエタノールのような適切溶媒中で除去できる。トリ C₁-C₄ アルキルシリルエトキシメチル基は、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いてテトラヒドロフラン中で、トリフルオロ酢酸を用いて、又はエタノールのような適切溶媒の塩酸混合物を用いて除去できる。

30

40

【0078】

式 IX の化合物は、以前に定義した R 1 を有する化合物 R 1-H の共役塩基による脱離基 (LG) の置換により、不活性溶媒中で塩基を用いて式 VIII の化合物から生成できる

50

。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又はN, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒はN, N-ジメチルフォルムアミドである。典型的反応温度は約0℃乃至120℃の間、好ましくは約20℃乃至110℃の間である。

【0079】

式V I I Iの化合物（LGは限定はしないが、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{PhCH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ のタイプの脱離基）は、式V I Iと、限定はしないが例えば ClSO_2CH_3 、 $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$ 、 ClSO_2Ph 、又は $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ と塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又はN, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。

10

【0080】

式V I Iの化合物は、水素化リチウムアルミニウムのような水素化アルカリ金属を用いて式V Iの化合物を不活性溶媒中で還元して得られる。

【0081】

式V Iの化合物は、式Vの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（I I）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1, 2-ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

20

【0082】

R' がメチル、エチル、イソブチルのような低級アルキル基とベンジル基を意味し、Xがハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素）を意味する式Vの化合物は、当業者に周知の手段で化合物Bから生成できる。

30

【0083】

化合物Bは市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。Yが適切なホウ素含有置換基である式I Vの化合物は、Xが水素原子又はハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素）である式I I Iの化合物をリチオ化し、生成ヘテロアリールリチウムと適切なホウ酸塩誘導体との反応により生成できる。適切なホウ酸塩化合物は市販されているか、又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。

【0084】

式I I Iの化合物は、式I Iの化合物の窒素保護により生成できる。典型的窒素保護基とその窒素保護法は、ティダブリュ、グリーン（T.W. Greene）、ピージーエム、ワッツ（P.G.M. Wuts）、有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）、ジョンワイリーアンドサンズ社（John Wiley and Sons, Inc.）、ニューヨーク（New York）、1991年に記載のようにアミン類の保護と同様である。

40

【0085】

式I Iの化合物は、式Iの化合物と化合物R4-NH₂と反応して生成できる。

【0086】

式Iの化合物は、市販されているか又は当業者に周知の手段で化合物Aから入手できるかのいずれかである。

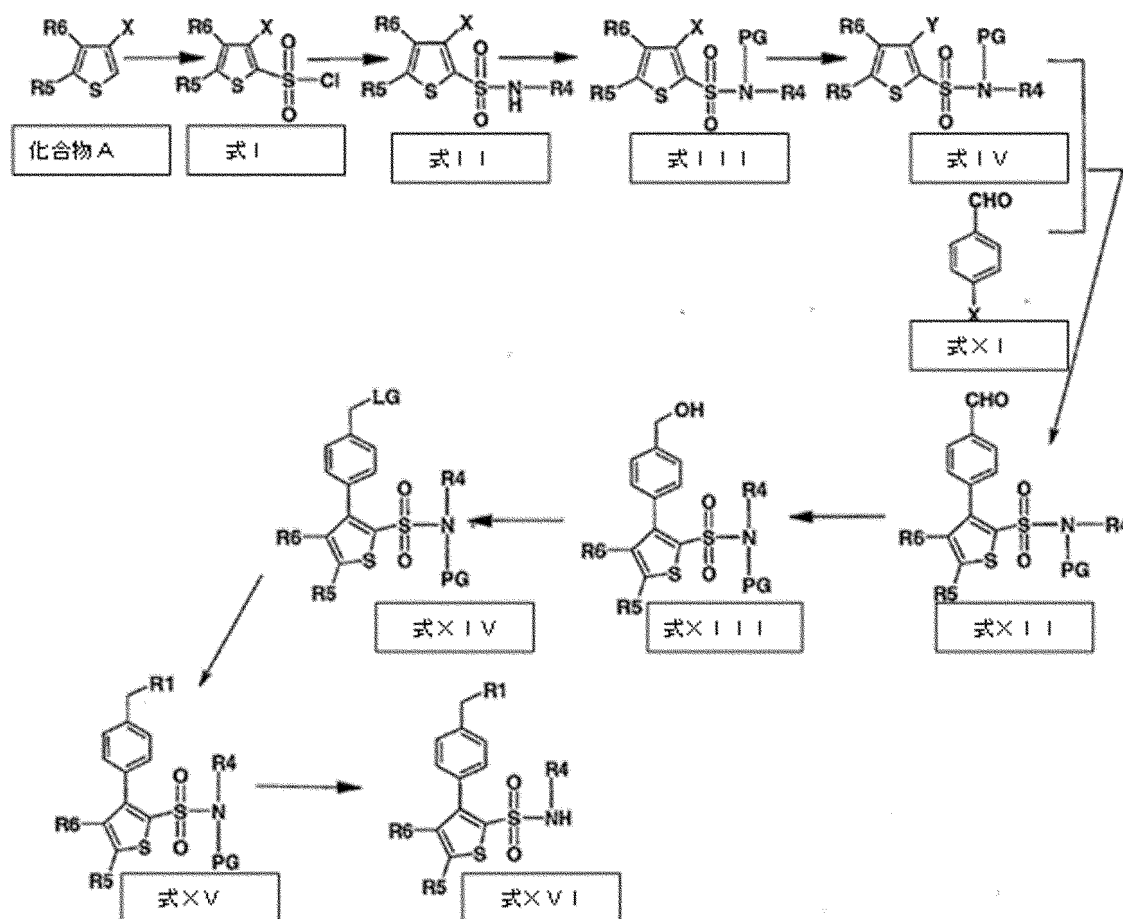
【0087】

化合物Aは市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。

【0088】

50

スキーム I I



10

20

【0089】

スキーム I I の説明

30

以前に定義した R¹、R⁴、R⁵ 及び R⁶ を有する式 X V I の化合物は、P G が適切な窒素保護基である式 X V の化合物を脱保護して生成できる。保護基 P G は一つ以上の脱離剤と処理して式 X V から除去できる。この一つ又は複数の脱保護剤は特定の保護基に依存することが分かる。適切な脱保護剤とその使用法は技術的に周知である。

【0090】

40

式 X V の化合物は、以前に定義した R¹ を有する化合物 R¹-H の共役塩基による脱離基 (L G) の置換により、不活性溶媒中で塩基を用いて式 X I V の化合物から生成できる。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒は N, N-ジメチルホルムアミドである。典型的反応温度は約 0 °C 乃至 120 °C の間、好ましくは約 20 °C 乃至 110 °C の間である。

【0091】

式 V X I V の化合物 (L G は限定はしないが、-OSO₂CH₃、-SO₂PhCH₃、-OSO₂Ph、-OSO₂CF₃ のタイプの脱離基) は、式 V X I I I と、限定はしないが例えば ClSO₂CH₃、ClSO₂PhC H₃、ClSO₂Ph、又は (CF₃SO₂)₂O を塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルホルムアミドが挙げられる。

【0092】

50

式X I I Iの化合物は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いて、式X I Iの化合物を不活性溶媒中で還元して生成できる。

【0093】

式X I Iの化合物は、式X Iの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（I I）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1，2－ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

【0094】

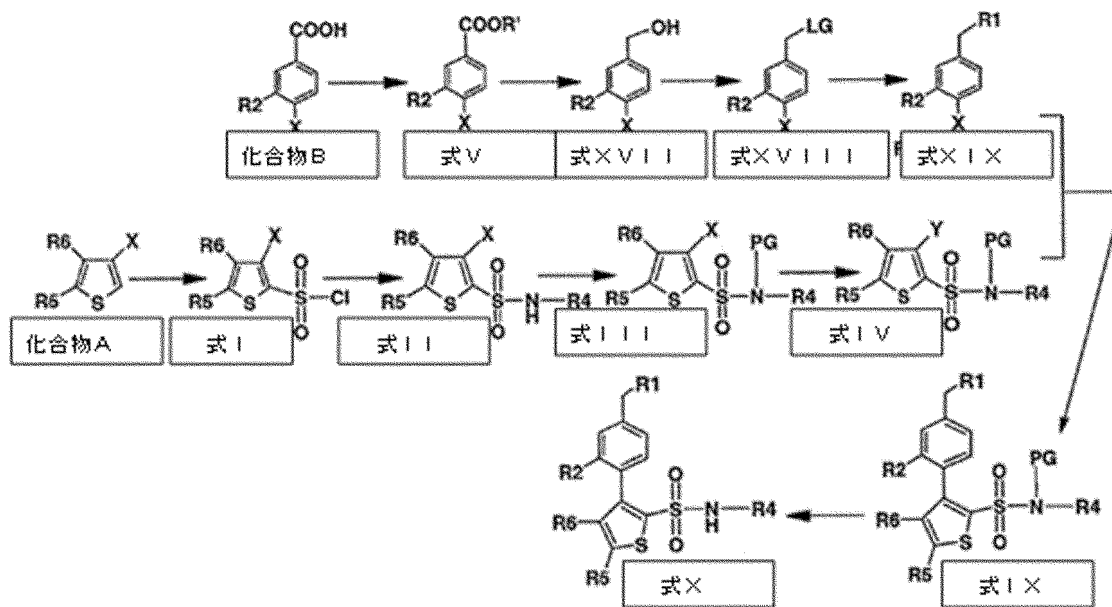
式X Iの化合物は、市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである

【0095】

式I Vの化合物はスキームIで記載のように作成できる。

【0096】

スキームI I I



【0097】

スキームI I Iの説明

以前に定義したR 1、R 2、R 4、R 5及びR 6を有する式Xの化合物は、スキームIで記載した式I Xの化合物の脱保護により生成できる。

【0098】

式I Xの化合物は、式X I Xの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（I I）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級

アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1, 2-ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約 25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

【0099】

式 I V の化合物はスキーム I で記載のように作成できる。

【0100】

式 X I X の化合物は、以前に定義した R 1 を有する化合物 R 1 - H の共役塩基により、不活性溶媒中で塩基を用いて式 X V I I I の化合物の脱離基 (L G) の置換により生成できる。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒は N, N-ジメチルフォルムアミドである。典型的反応温度は約 0℃乃至120℃の間、好ましくは約20℃乃至110℃の間である。

10

【0101】

式 X V I I I の化合物 (L G は限定はしないが、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{PhCH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ のタイプの脱離基) は、式 V X I I と、限定はしないが ClSO_2CH_3 、 $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$ 、 ClSO_2Ph 、又は $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ と塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的不活性溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。

20

【0102】

式 X V I I の化合物は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いて式 V の化合物を不活性溶媒中で還元して得られる。

【0103】

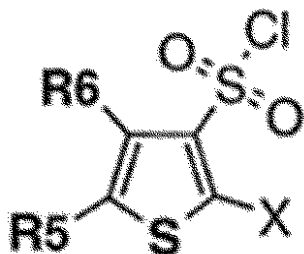
式 V の化合物はスキーム I で記載のように作成できる。

【0104】

式 I の置換パターンを変えて、代替え異性体、即ち式 B をスキーム I、I I 又は I I I の出発点に用いて、式 X と式 X V I の異性形態を形成できる。

30

【0105】



40

式 B

【0106】

本出願で記述の複素環は、その生成については明白に開示していないが、その生成を明白に開示していない複素環と同様に生成できる。

【0107】

以下に本発明を限定しない以下の実施例で明らかにする。

ここで用いる“含む”及び“含んでいる”という表現は、限定はしないが“含有する”及び“含有している”を意味する。従って他の成分、担体及び添加物が存在しても良い。

50

【実施例】

【0108】

〔略語〕

A C E	アンジオテンシン変換酵素
A n g I I	アンジオテンシン I I
A T 1	アンジオテンシン I I 受容体 1
A T 2	アンジオテンシン I I 受容体 2
E T A	エンドセリン受容体 A
E T B	エンドセリン受容体 B
L A H	水素化リチウムアルミニウム
r t 又は R T	室温
t	トリプレット
s	シングレット
d	ダブレット
q	カルテット
q v i n t	クインテット
m	マルチプレット
b r	幅広な
b s	幅広シングレット
d m	マルチプレットのダブレット
b t	幅広トリプレット
d d	ダブレットのダブレット

10

20

【0109】

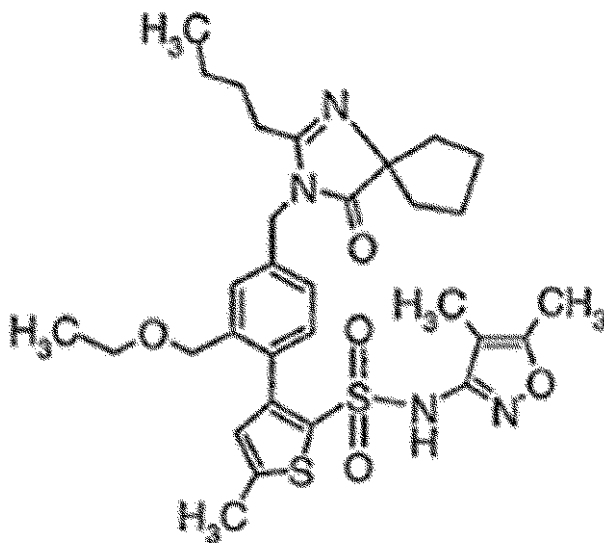
一般的実験法

マススペクトルはテルモフィニガン (Thermo Finnigan) LC-MC システム (LCQ クラシック) で記録した。¹H NMR 測定はブルーカーアバンス (Bruker Avance) DPX 400 MHz で記録した。化学シフトは TMS を内部基準として ppm で示す。

〔実施例 1〕

【0110】

30



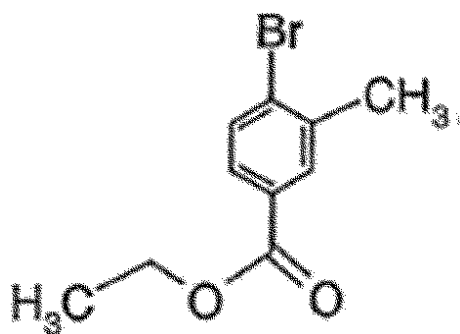
40

3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

50

【0111】

○ステップ01：4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成



10

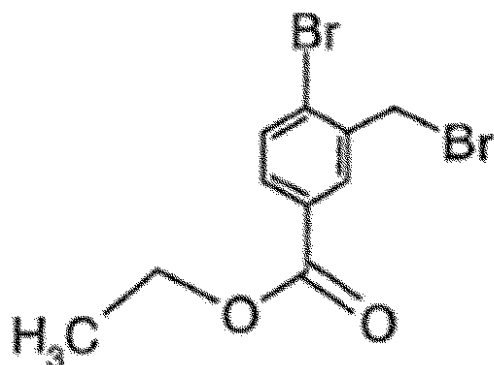
【0112】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸（25 g、0.116 mol）の冷却（0℃）エタノール（100 ml）溶液に、濃硫酸 8 ml を攪拌しながら加えた。添加完了後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を冷却後、真空下に濃縮した。残渣に冷水（50 ml）を加えた後、ジエチルエーテル（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。最後にこのエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル 26 g を得た。

20

【0113】

○ステップ02：4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成



30

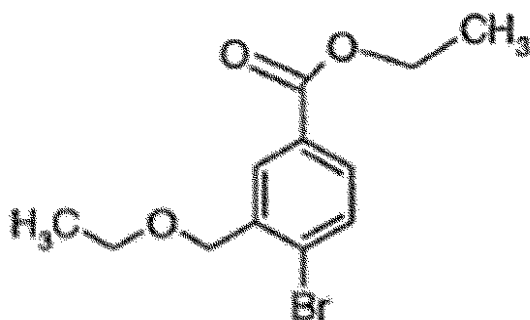
【0114】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル（25 g、0.102 mol）の四塩化炭素（100 ml）溶液に、室温でN-ブロモサクシイミド（20.13 g、0.113 mol）と過酸化ベンゾイル（1.24 g、0.0005 mol）を加えた。次いでこの反応混合物を10時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を真空下に濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン（100 ml）で粉碎して精製した。このようにして得た固体を濾過し真空乾燥して4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステル 12 g を得た。

40

【0115】

○ステップ03：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



10

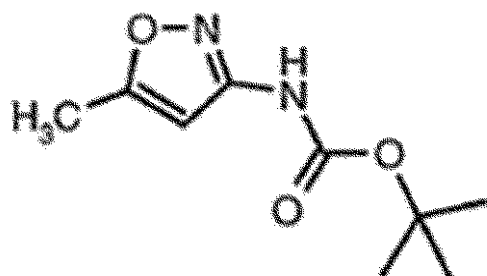
【0116】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(12 g、0.037モル)の冷却(0℃)エタノール(25 ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(5 g、0.074モル)とN,N-ジメチルフォルムアミド(4 ml)を加えた。反応混合物を4時間室温で攪拌した。次いでこの反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチル(100 ml)で希釈した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に蒸発して4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル10.0 gを得た。

【0117】

○ステップ04：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

20



30

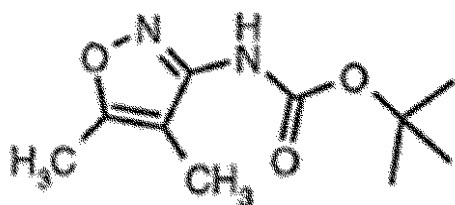
【0118】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019モル)をピリジン(200 ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾過し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

40

【0119】

○ステップ05：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

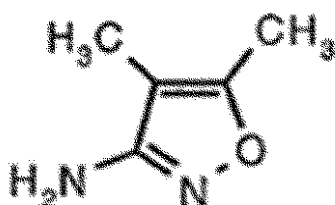


【0120】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0121】

○ステップ06：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

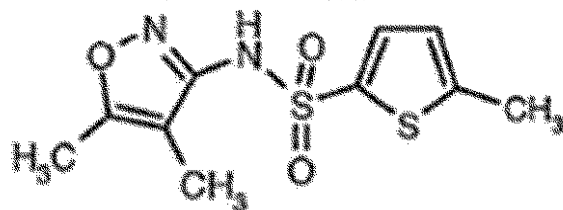


【0122】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0123】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

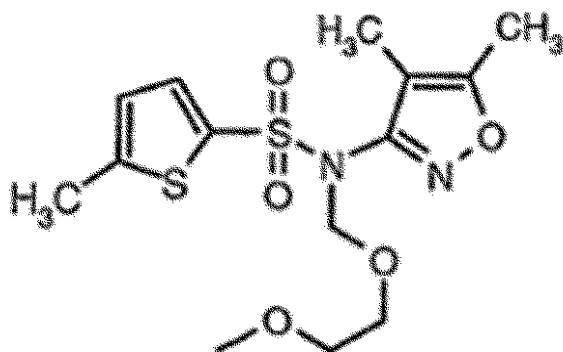


【0124】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド (10.5 g、0.053 モル) の塩化メチレン (15 ml) 溶液を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール (4 g、0.035 モル) とジメチルアミノピリジン (500 mg) のピリジン (20 ml) 溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮すると、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 4.0 g を得た。

【0125】

○ステップ 08：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

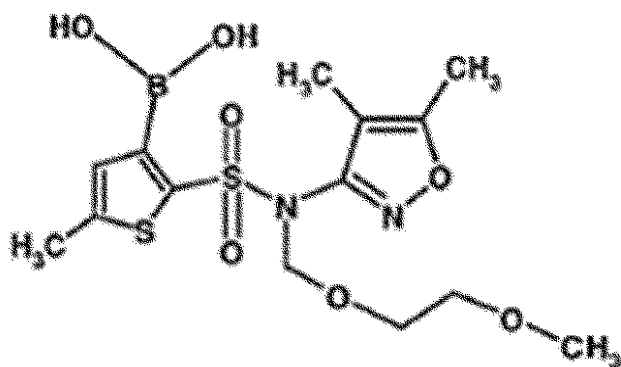


【0126】

水素化ナトリウム (0.800 g、0.166 モル、60% 鉱油分散液) を攪拌下に 0℃ で N,N-ジメチルフォルムアミド (30 ml) に加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (4 g、0.0146 モル) をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に冷却後、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド (2.7 mg、0.021 モル) を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル (90 ml) を加え反応混合物を 20 分間攪拌後、反応混合物に氷水 (25 ml) を加えた。有機層を分離し、水層は再度酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 3.7 g を得た。

【0127】

○ステップ 09：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



10

【0128】

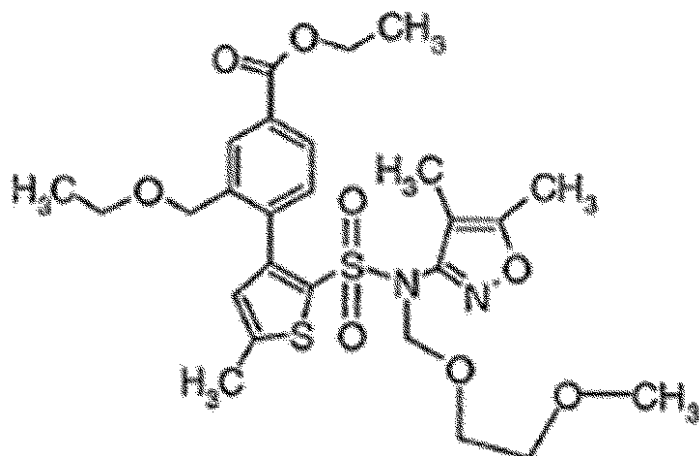
5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(3.7g、0.010モル)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(11ml、0.025モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(3ml、0.015モル)を加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド3.4gを濃厚な油状の塊として得た。

20

【0129】

○ステップ10：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成

30



40

【0130】

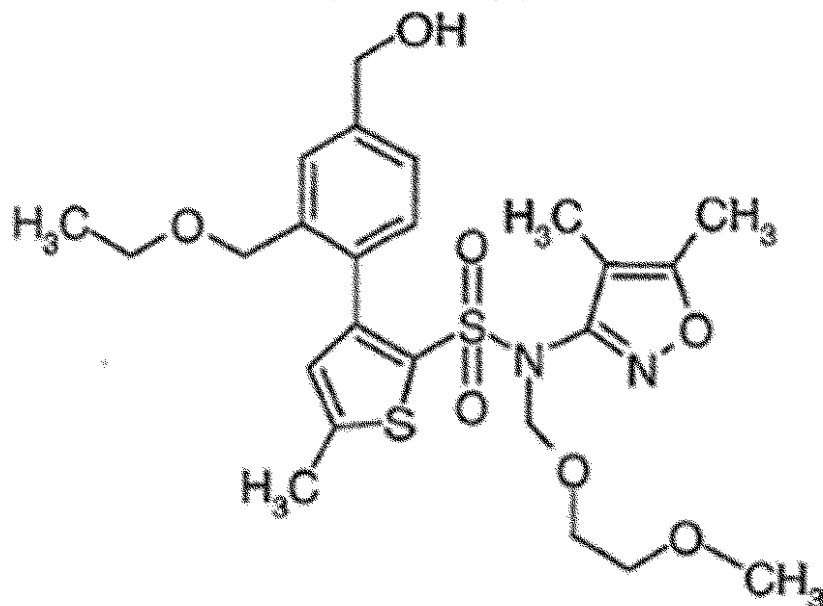
3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド(5.2g、0.0128モル)と4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(3.7g、0.0128モル)のトルエン(50ml)とエタノール(25ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下に2M炭酸ナトリウム水溶液(水19mlに4.0g)を加えた。反応混合物を窒素下に15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.745g、0.

50

64ミリモル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(25ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル0.300gを油状の塊として得た。

【0131】

○ステップ11: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

20

30

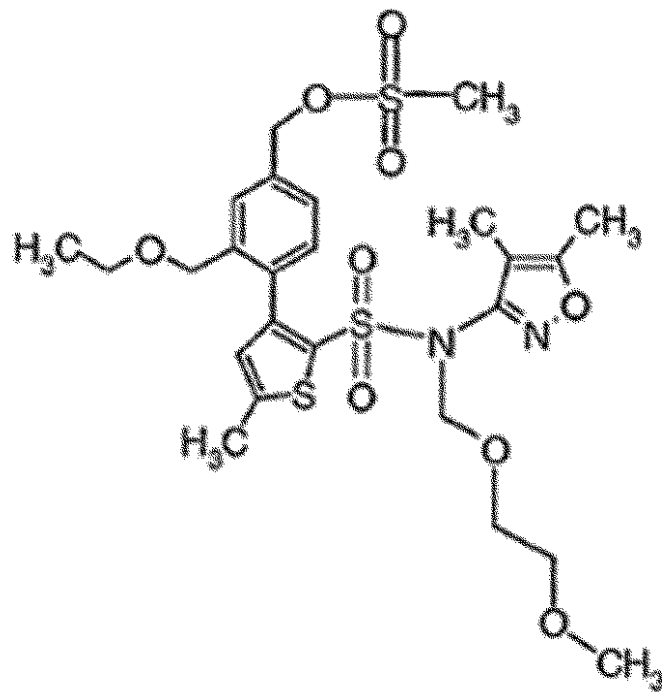
【0132】

水素化リチウムアルミニウム(0.100g)をテトラヒドロフラン(10ml)の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に0℃で加えた後、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(0.300g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100mlに1gを溶解)を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化にした後、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して、3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミド0.240gを得た。

40

【0133】

○ステップ12: メタンスルホン酸4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



10

20

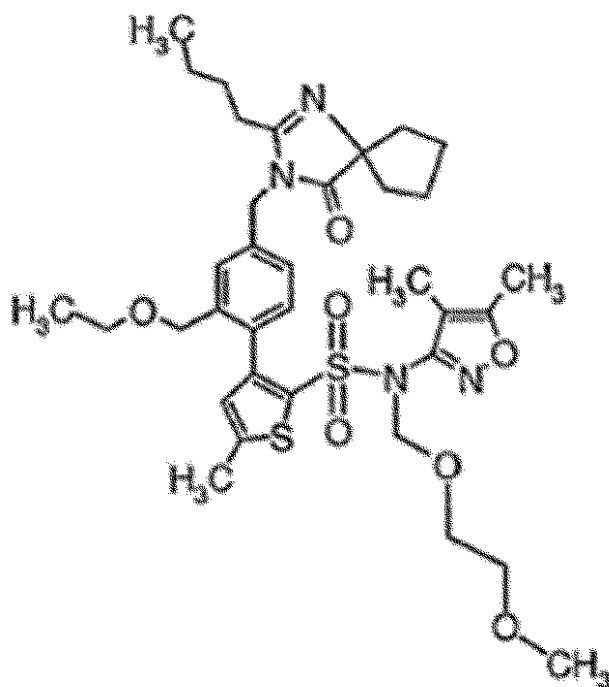
【0134】

N-エチルジイソプロピルアミン（0.2 ml、0.0011 mol）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（0.240 g、0.00045 mol）の塩化メチレンの10 ml 溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却後、塩化メタンスルホン（0.043 ml、0.00055 mol）を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（25 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル0.220 gを得た。

30

【0135】

○ステップ13：3-〔4-（2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ〔4.4〕-1-ノネン-3-イルメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

20

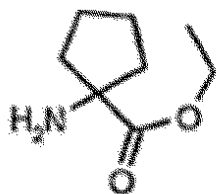
【0136】

2-ブチル-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オン(0.080g、0.41ミリモル)のジメチルフォルムアミド(2ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.025g、0.54ミリモル)を窒素下、-15℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(0.220g、0.36ミリモル)のジメチルフォルムアミド溶液2mlを反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(20ml)、次いで冷水5mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-〔4-(2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.230gを粘稠な油状の塊として得た。

30

【0137】

○ステップ14：1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステルの合成



40

【0138】

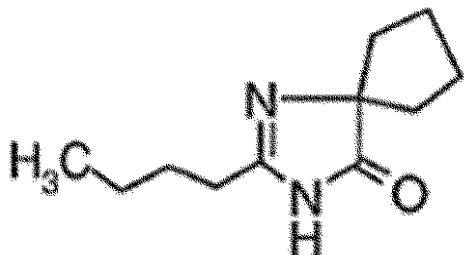
1-アミノシクロペンタンカルボン酸(25g、0.193モル)のエタノール(250ml)の攪拌溶液に、濃硫酸15mlを0℃で加えた。反応混合物を24時間還流後、冷却し、真空下に蒸発した。残渣を固体重炭酸ナトリウムの添加により中和後、冷水50ml

50

1を加えた。混合物を塩化メチレン（200 ml x 4回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル27 gを得た。

【0139】

○ステップ15：2-ブチル-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オンの合成



10

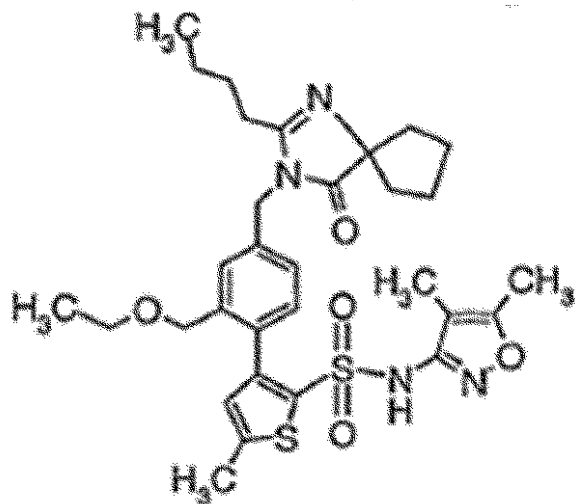
【0140】

1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル（7 g、0.0445モル）のトルエン30 mlの攪拌溶液に、ペンタニイミジック酸エチルエステル（7 g、0.054モル）を加え、反応物を48時間還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチル（50 ml）に溶解後、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、淡黄色油状物の2-ブチル-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オン5 gを得た。

20

【0141】

○ステップ16：3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



30

【0142】

95%エタノール（5 ml）と6N塩酸水溶液（4 ml）を、3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド（0.230 g、0.32ミリモル）に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて溶液をpH 8に調節した。次いで反応溶液を酢酸でpH 5に酸性にし、混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗生成

50

物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド50mgを得た。

【0143】

分子式： $C_{31}H_{40}N_4O_5S_2$

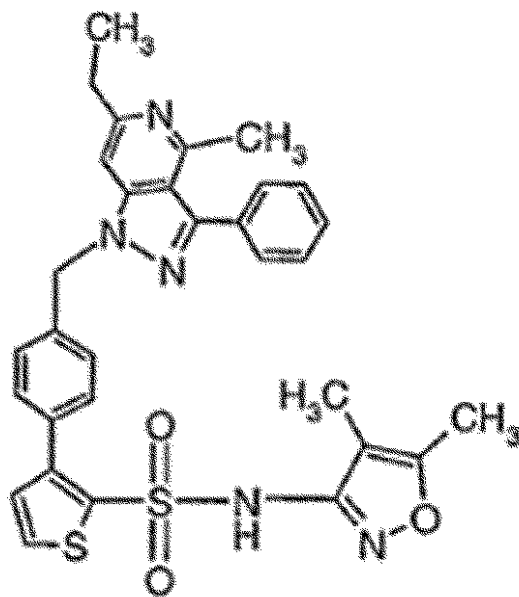
分子量：612.80

^1H NMR (DMSO d_6) : 0.83 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.06 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.33 (m, 2H), 1.51-1.54 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.66-1.71 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.32-2.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 3.23-3.27 (m, 2H), 4.07-4.11 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.97-7.03 (m, 2H), 7.17-7.19 (m, 1H), 10.75 (s, 1H)

マスペクトル： $(m+1)$ 613

[実施例2]

【0144】

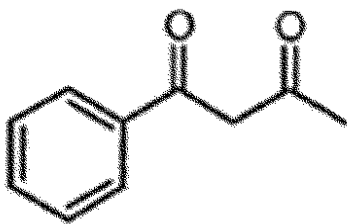


【0145】

3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4.3-c]ピリジン-1-イルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド

【0146】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成



10

20

30

40

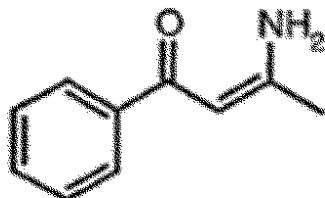
50

【0147】

ナトリウムエトキシド（13.5 g、0.198 モル）を乾燥酢酸エチル（80 ml、0.72 モル）の攪拌溶液に -5°C で加えた。この反応混合物にアセトフェノン（20 g、0.185 モル）を -5°C で加えた後、反応混合物の温度を 0°C で12時間維持した。次いで反応混合物を1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1, 3-ジオン 21 gを得た。

【0148】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成



10

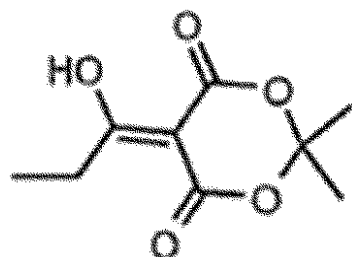
【0149】

1-フェニルブタン-1, 3-ジオン（20 g、0.123 モル）と酢酸アンモニウム（38 g、0.49 モル）混合物を乾燥メタノール（200 ml）中で24時間、攪拌、加熱還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン 19 gを得た。

20

【0150】

○ステップ03：5-(1-ヒドロキシプロピリジン) 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成



30

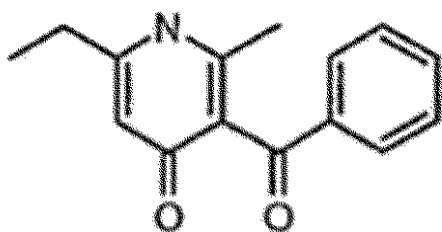
【0151】

塩化プロピオニル（7 ml、0.0763 モル）をメルドラム酸（10 g、0.069 モル）のピリジン（12 ml、0.138 モル）と塩化メチレン（50 ml）溶液に 0°C で30分以内に添加し、反応混合物の温度を放置して室温に上げ、1時間攪拌した。次いで反応混合物を1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン) 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン 10 gが結晶固体として得られた。

40

【0152】

○ステップ04：3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成



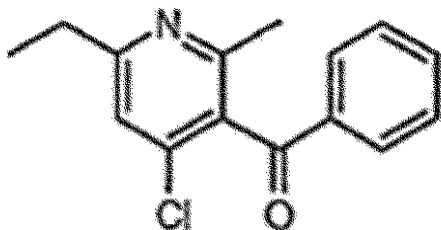
【0153】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン(17.39 g、0.087モル)と3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン(10 g、0.062モル)の混合物を、120℃で2時間攪拌加熱した。次いで反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより10%メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して精製し、黄色固体の3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン5.8 gを得た。

10

【0154】

○ステップ05：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)フェニルメタノンの合成



20

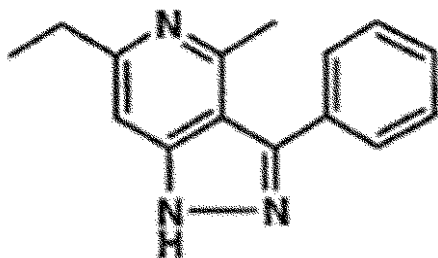
【0155】

3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン(2.7 g、0.011モル)をオキシ塩化リン(8 ml)に0℃で加えた。次いで反応混合物を50℃で加熱攪拌し、反応混合物の温度を8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50 ml x 2回)により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状物の(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)フェニルメタノン2.6 gを得た。

30

【0156】

○ステップ06：6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成



40

【0157】

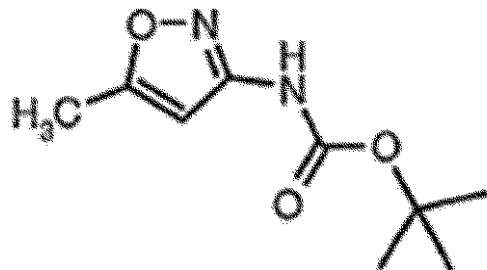
(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)フェニルメタノン(2.5 g、0.0096モル)をエタノール(10 ml)に溶解し、ヒドラジン水和物(2.3 ml、0.048モル)を反応混合物に加えた。反応混合物を4時間攪拌、加熱還流した

50

。次いで反応混合物を真空下に蒸発した。残留塊に氷水を加え、このようにして得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1.8gを得た。

【0158】

○ステップ07：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



10

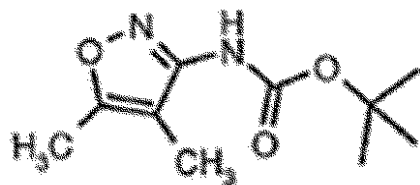
【0159】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

20

【0160】

○ステップ08：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

【0161】

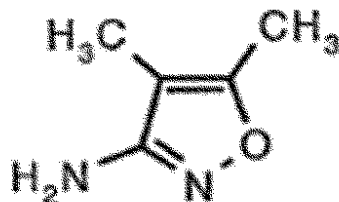
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

40

【0162】

50

○ステップ 09：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



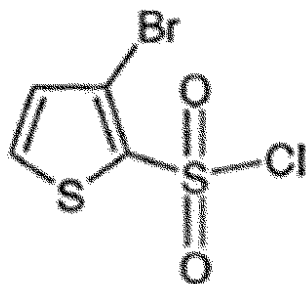
【0163】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036 モル) を 0℃ でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108 モル) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を 60℃ に暖め 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の 4-5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン 9 g を得た。

10

【0164】

○ステップ 10：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



20

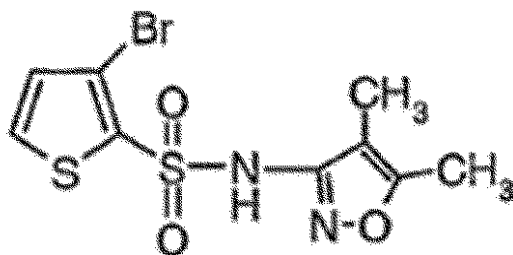
【0165】

3-ブロモチオフエン (10 g、0.0617 モル) を塩化メチレン (60 ml) に取り、この反応混合物を -78℃ に冷却した。次いでクロロスルホン酸 (25 ml、0.396 モル) を -78℃ で滴下した。反応混合物の温度を徐々に 0℃ に上げ、1 時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン (100 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド 5.4 g を得た。

30

【0166】

○ステップ 11：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



40

【0167】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178 モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019 モル) に、3

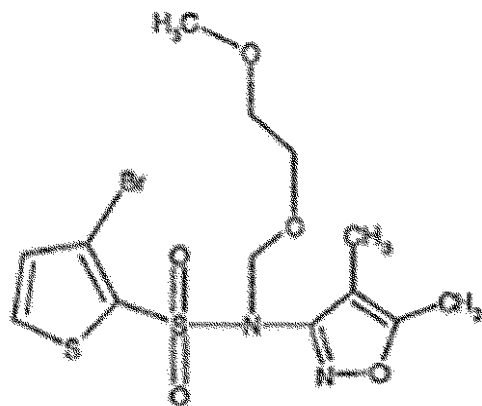
50

ーブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (5.9 g、0.01912 モル) を 0℃ で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温 (28℃) に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

【0168】

○ステップ 12 : 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

10



20

【0169】

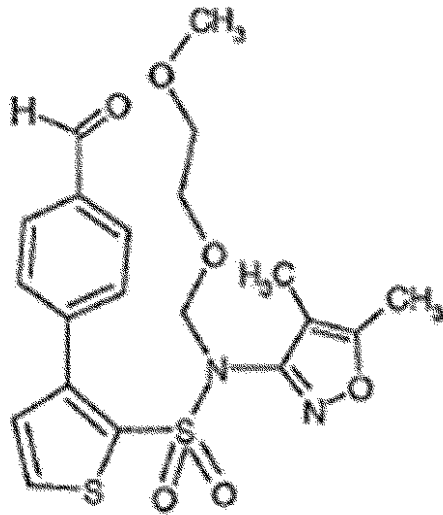
水素化ナトリウム (0.600 g、0.125 モル、60% 鉱油分散液) を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (3.5 g、0.0103 モル) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に乾燥窒素気流下に -15℃ で加えた。添加完了後、反応混合物室温で 30 分間攪拌後した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却した。この反応混合物に塩化メトキシエトキシメチル (1.55 g、0.0124 モル) を 30 分以内に滴下し、反応混合物の温度を 0℃ に維持した。反応混合物を 0℃ で 30 分攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈後、氷冷水 (30 ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

30

【0170】

○ステップ 13 : 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

40



10

【0171】

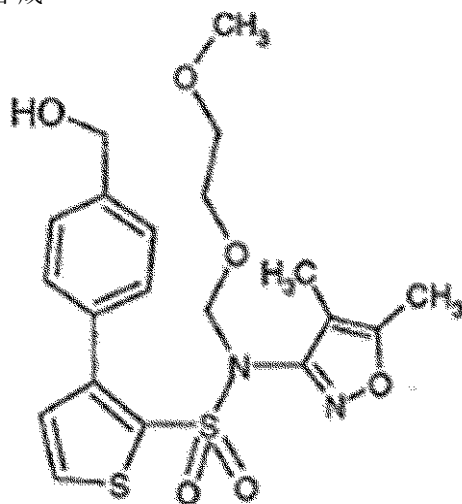
3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.7g(0.0063モル)と4-ホルミル
 ボロン酸1.04g(0.006モル)のトルエン(15ml)とエタノール(12ml)
 の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水16mlに2g)を加えた。
 次いでこの反応混合物を15分間攪拌し、次いでテトラキストリフェニルホスフィン
 パラジウム(0)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混
 合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50ml)添加後、真空下に蒸発した。残留塊に酢酸
 エチル(100ml)、次いで冷水を加え、混合物を更に酢酸エチル(100ml x 2回)
 で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に
 濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精
 製して、油状物の3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-
 ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1g
 を得た。

20

【0172】

○ステップ14: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-
 ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド
 の合成

30



40

【0173】

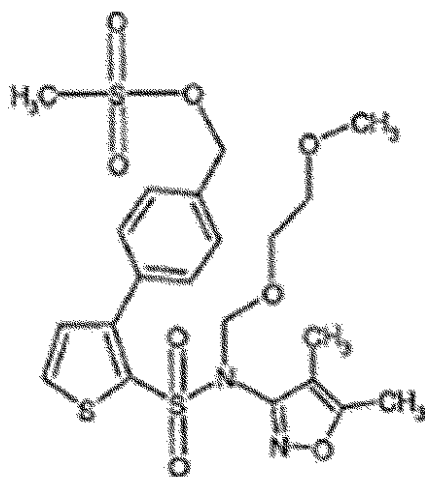
50

水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029 モル）をテトラヒドロフラン（10 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に 0℃ で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024 モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ 4 時間攪拌した。反応混合物に 0℃ で苛性ソーダ水溶液（水 100 ml に 1 g を溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出して反応処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状の物 3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.0 g を得た。

10

【0174】

○ステップ 15：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



20

【0175】

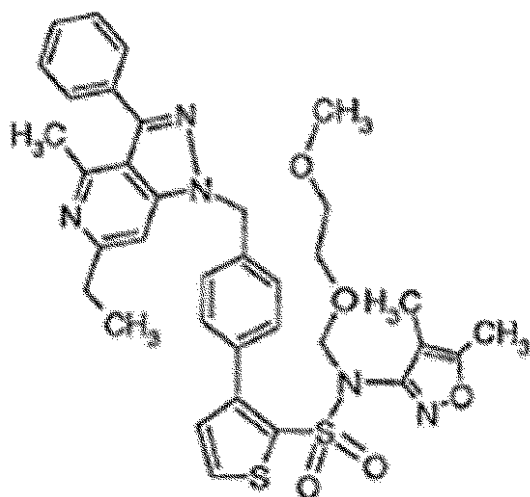
3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.0 g、0.0022 モル）の 0℃ に冷却した塩化メチレン（60 ml）溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン（0.6 ml、0.0033 モル）を加えた後、メタンスルホニルクロリド（0.2 ml、0.0033 モル）の塩化メチレン（10 ml）溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め 3 時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン（25 ml x 2 回）による抽出処理をした。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗生成物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 0.700 g を粘稠な液体として得た。

30

40

【0176】

○ステップ 16：3-〔（4-（6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0177】

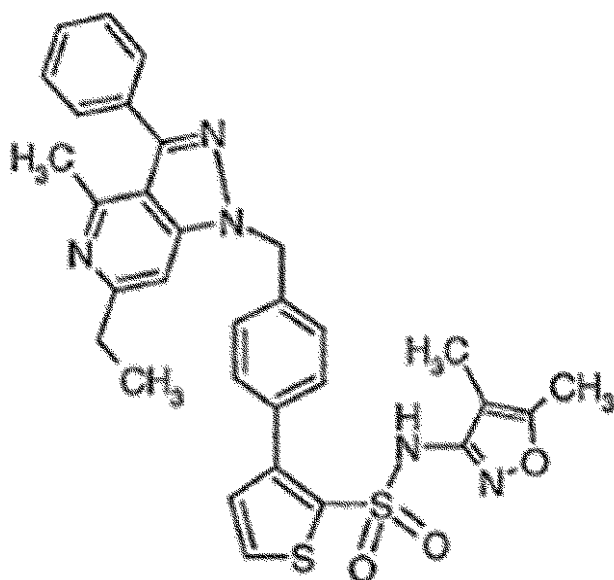
6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.344g、0.00145モル)のジメチルフォルムアミド(5ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.100g、0.00174モル)を乾燥窒素ガス気流下、0℃で加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に暖め30分維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.700g、0.00145モル)のジメチルフォルムアミド(5ml)溶液を滴下し、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで水10mlで希釈し、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド]1.0gをガムとして得た。

20

30

【0178】

○ステップ17: 3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド]の合成



10

【0179】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、1.48ミリモル)に室温に加えた。次いでこの反応混合物を2時間還流した。反応混合物を冷却し真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液のpHを重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節した。溶液を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、非晶性黄色発泡体200mgを得た。

20

【0180】

分子式： $C_{31}H_{29}N_5O_3S_2$

分子量：583.72

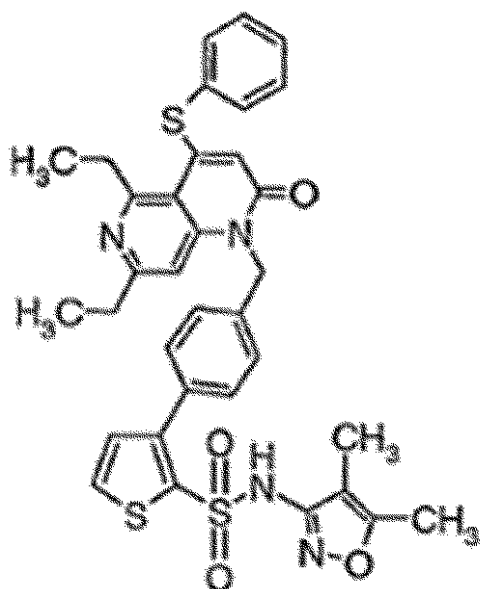
30

^1H NMR(DMSO- d_6) 1.29(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.44(s, 3H), 2.08(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.80-2.86(m, 2H), 5.72(s, 2H), 7.11-7.13(m, 1H), 7.28-7.31(m, 2H), 7.40-7.43(m, 2H), 7.51-7.56(m, 4H), 7.65-7.68(m, 2H), 7.90-7.92(m, 1H), 10.80(bs, 1H)

マススペクトル： (m^{-1}) 582

[実施例3]

【0181】

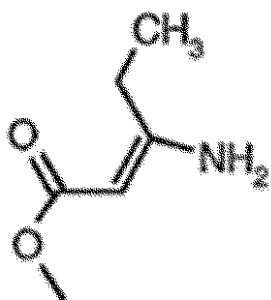


10

3-[(4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド]。 20

【0182】

○ステップ01：メチル3-アミノペンテノアートの合成



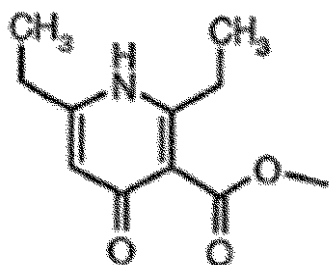
30

【0183】

プロピオニル酢酸メチル(50g、0.3843モル)と酢酸アンモニウム(148g、1.921モル)混合物を、乾燥メタノール(500ml)中で2日間攪拌還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣をpH8の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、淡黄色のメチル3-アミノペンテノアート50gを得た。 40

【0184】

○ステップ02：2,6-ジエチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成



【0185】

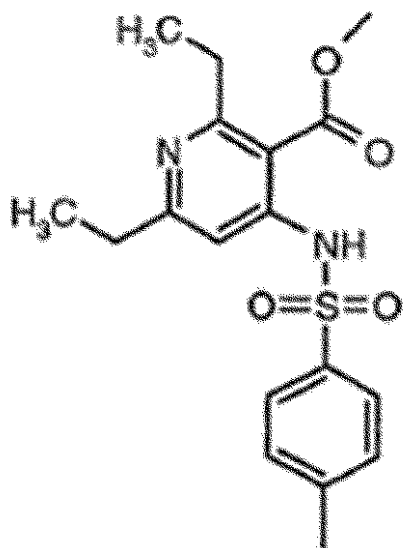
10

メチル 3-アミノペンテノアート（50 g、0.387 モル）とプロピオニル酢酸メチル（50 g、0.384 モル）混合部物の一キシレン（200 ml）溶液にモレキュラーシーブ 40 Å（50 g）を加えた。次いでこの反応混合物をディーンスタルク装置つきで 5 日間攪拌、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、モレキュラーシーブを濾別した。濾液を濃縮し、粗化合物を 50% 塩化メチレン／メタノールを溶出液として用いてシリカゲルカラムのラムクロマトグラフィにより精製して、オフホワイト色の所望生成物 20 g を得た。

【0186】

20

○ステップ 03：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成



30

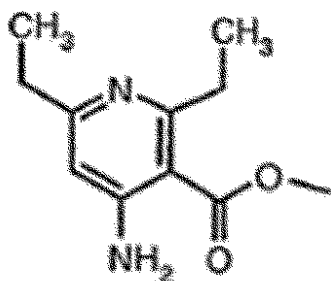
【0187】

40

トシルイソシアネート（39 g、0.197 モル）を乾燥窒素ガス気流下に、2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル（25 g、0.119 モル）のアセトニトリル（250 ml）の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後に、混合物を 2 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体生成物を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル 20 g を得た。

【0188】

○ステップ 04：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成



【0189】

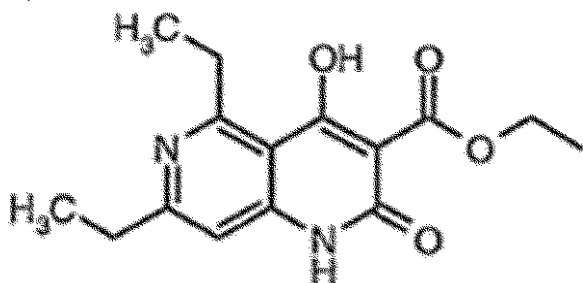
10

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル(40 g、0.110モル)を0℃で濃硫酸(57 ml、1.10モル)に加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムでpH 8に調節し、塩化メチレン(200 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル19 gを得た。

【0190】

○ステップ05：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

20



【0191】

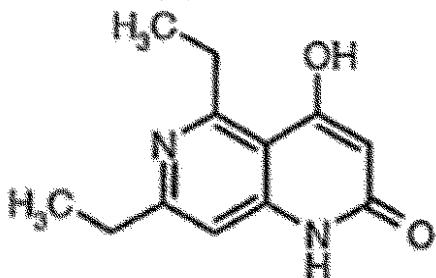
30

マロン酸ジエチル(15 ml、0.093モル)と4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(19.0 g、0.09モル)を、ナトリウムエトキシド(7 g、0.10モル)のエタノール(60 ml)溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で150℃、圧力100ポンド平方インチ(psi)で20時間加熱した。反応混合物を放置して冷却し、揮発性材料を留去し、生成半固体をエーテルで粉砕して白色固体を得、濾過により回収し、水に溶解した。次いでこの溶液を1N塩酸で酸性にすると白色固体が得られ、濾過、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル11 gを得た。

【0192】

40

○ステップ06：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成



50

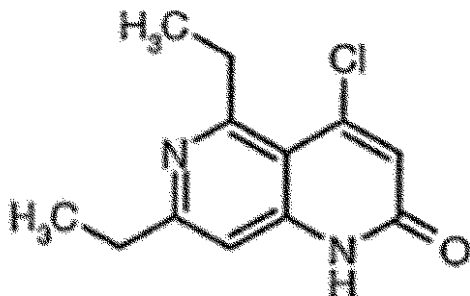
【0193】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11g)を、水(11ml)、1, 4-ジオキサン(22ml)及び濃塩酸(11ml)混合物に溶解し、この反応混合物を3時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥してオフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン4.3gを得た。

【0194】

○ステップ07: 4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

10



20

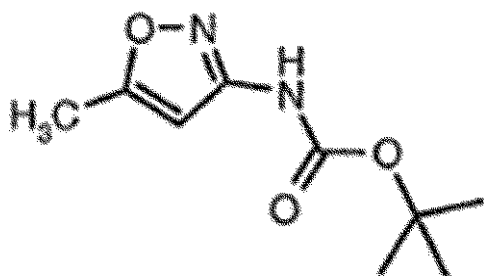
【0195】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4.3g、0.019mol)をオキシ塩化リン(22ml)に溶解し、この反応混合物を24時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸(16ml)と水22ml混合物に溶解し、4時間還流した。反応混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にした。生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して、橙黄色固体の4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン3.0gを得た。

【0196】

○ステップ08: (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

30



40

【0197】

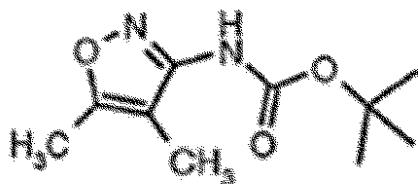
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019mol)をピリジン(200ml、2.545mol)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12mol)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥

50

すると（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル 130mgを得た。

【0198】

○ステップ09：（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステルの合成



10

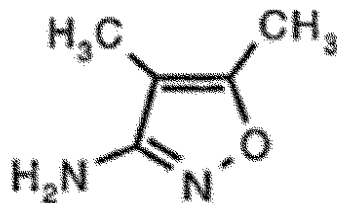
【0199】

（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（20g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150ml）に溶解し、これにN，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン（35ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を－78℃に冷却した。この反応混合物にn－ブチルリチウム（106ml、0.250モル、15％ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を－78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12ml、0.15モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を－10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50ml）で洗浄し、真空乾燥して（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル22gを得た。

20

【0200】

○ステップ10：４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミンの合成



30

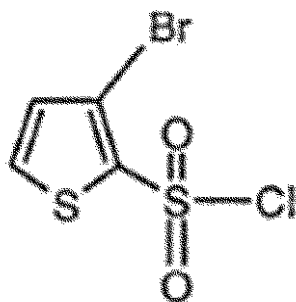
【0201】

（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（22g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミン9gを得た。

40

【0202】

○ステップ11：３－ブロモチオフエン－２－スルホンクロライドの合成



10

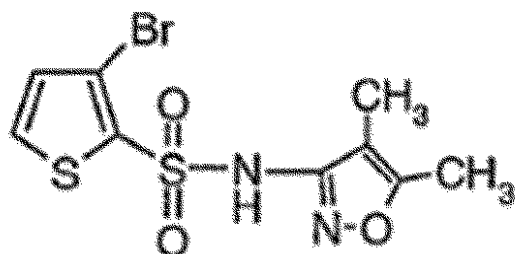
【0203】

3-ブロモチオフエン（10 g、0.0617モル）を塩化メチレン（60 ml）に溶解し、この反応混合物を -78°C に冷却した。次いでクロロスルホン酸（25 ml、0.396モル）を -78°C で滴下した。反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン（100 ml x 3回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド 5.4 gを得た。

【0204】

20

○ステップ12：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



30

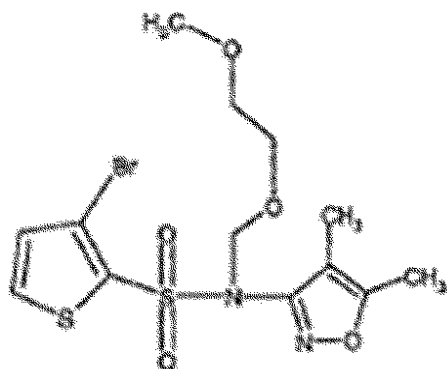
【0205】

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール（2 g、0.0178モル）のピリジン（25 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（0.230 g、0.0019モル）に、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド（5.0 g、0.01912モル）を 0°C で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温（ 28°C ）に上げた後、反応混合物を6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を1 N塩酸を用いてpH1の酸性にした後、塩化メチレン（50 ml x 3）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 3.5 gを得た。

40

【0206】

○ステップ13：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0207】

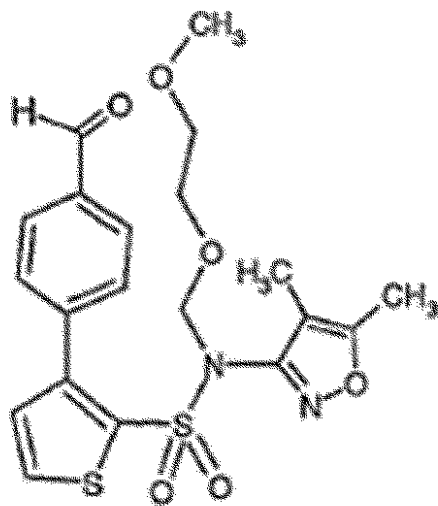
水素化ナトリウム（0.600 g、0.125 モル、60% 鉱油分散液）を、乾燥窒素気流下に -15°C で 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（3.5 g、0.0103 モル）の N,N-ジメチルフォルムアミド（30 ml）に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次いで反応混合物を 0°C に再冷却した。この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（1.55 g、0.0124 モル）を 30 分以内に滴下し、反応混合物の温度を 0°C に維持した。反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈後、氷冷水（30 ml）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 2.7 g を得た。

20

【0208】

○ステップ 14：3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

30



40

【0209】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 2.7 g（0.0063 モル）と 4-ホルミルポロン酸 1.04 g（0.006 モル）のトルエン（15 ml）とエタノール（12 ml）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 M 炭酸ナトリウム水溶液（水 16 ml に 2 g）を加えた。この反応混合物を 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0

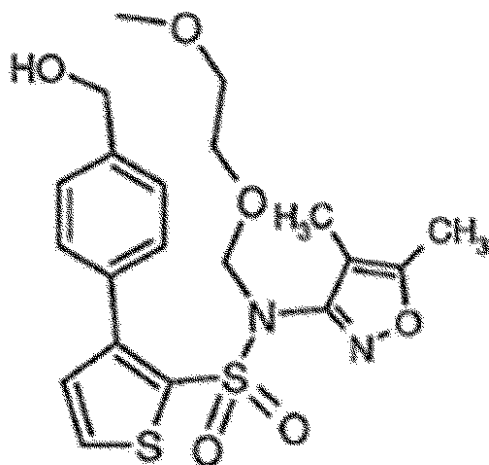
50

）を加えた。反応混合物を 85℃ に 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル（50 ml）を加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル（100 ml）、次いで冷水を加え、更に酢酸エチル（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗物化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、油状物の 3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.1 g を得た。

【0210】

○ステップ 15：3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

10



20

【0211】

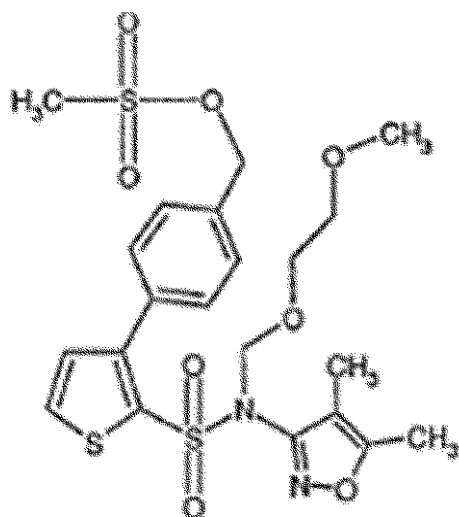
水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029 モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に 0℃ で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024 モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ 4 時間攪拌した。反応混合物に 0℃ で苛性ソーダ水溶液（水 100 ml に 1 g を溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状物の 3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.0 g を得た。

30

【0212】

○ステップ 16：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

40



10

【0213】

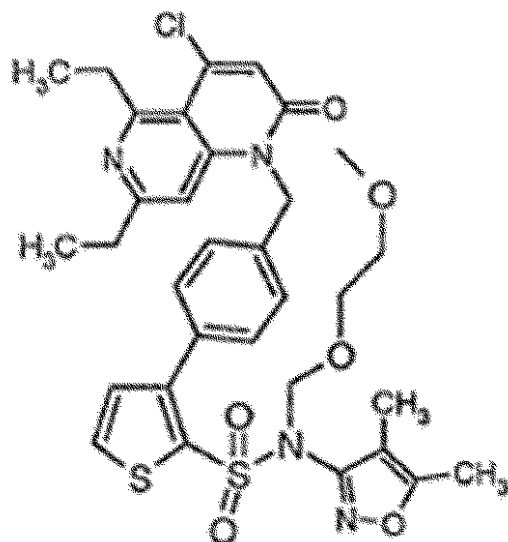
3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、0.0022モル)の0℃に冷却した塩化メチレン(60ml)溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.6ml、0.0033モル)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(0.2ml、0.0033モル)の塩化メチレン(10ml)溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め3時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン(25ml x 2回)による抽出処理をした。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.700gを得た。

20

【0214】

○ステップ17：3-[(4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド]の合成

30



40

50

【0215】

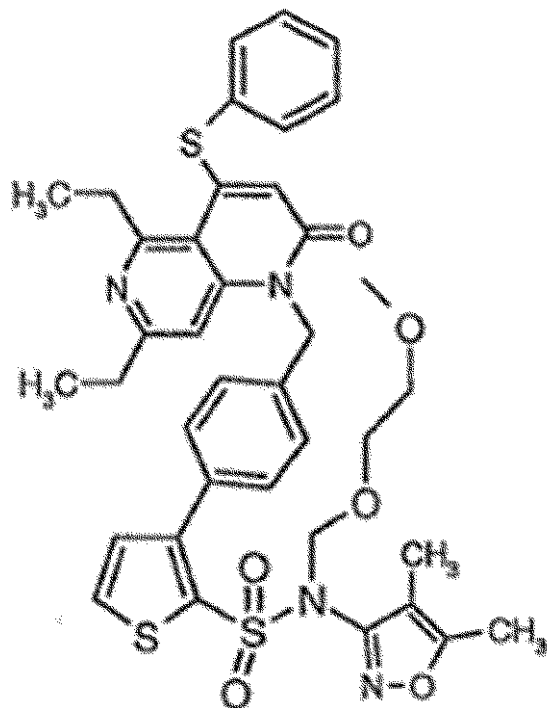
4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2-(1H)-オン (1 g、4.22ミリモル) を、水素化ナトリウム (0.242 g、5.04ミリモル、50%) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の懸濁液に窒素雰囲気下 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に再冷却し、この溶液に 3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2.4 g、4.65ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を滴下した。次いで反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル 40 ml、次いで冷水 10 ml で希釈し、有機相を分離し、水層を酢酸エチル 20 ml で再度抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 300 mg を得た。

10

【0216】

○ステップ 18: 3-[(4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

20



30

40

【0217】

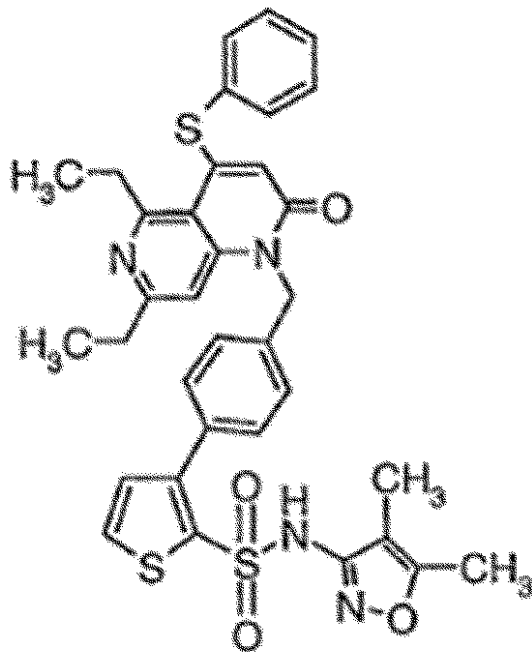
水素化ナトリウム (25 mg、0.83ミリモル、50%) をチオフェノール (0.04 ml、0.44ミリモル) の DMF 溶液 2 ml に加え、混合物を泡立ちが止まるまで攪拌した。次いで 3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (300 mg、0.44ミリモル) の固体の塊を分割して加えた。反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌加熱後、水中の注ぎ 30 分間攪拌した。次いで混合物を希塩酸で pH 1 の酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナト

50

リウムで乾燥し濃縮して、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド300mgを粘稠な塊として得た。

【0218】

○ステップ19: 3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



10

20

【0219】

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.3g、0.40ミリモル)をエタノール(5ml)に取り、6N塩酸(5ml)をそれに加え、反応混合物を100℃で2時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈後、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH5に調節し、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、白色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

30

40

【0220】

分子式: $C_{34}H_{32}N_4O_4S_3$

分子量: 656.84

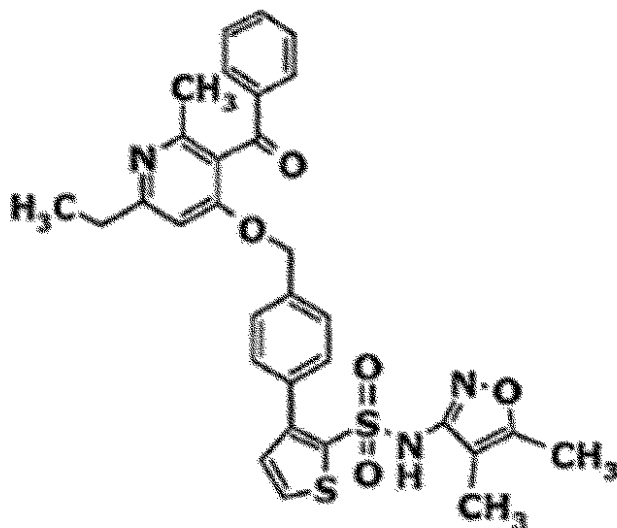
^1H NMR (DMSO d_6) 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.76-2.78 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.11 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8Hz, 2H), 7.65-7.75 (m, 6H), 7.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

マスペクトル: ($m^+ 1$) 657

[実施例4]

【0221】

50



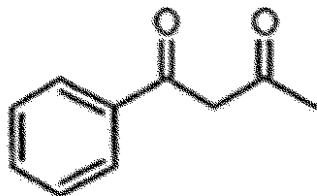
10

3-[4-(3-ベンゾイル-6-エチル-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

20

【0222】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成



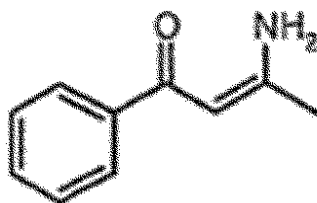
【0223】

ナトリウムエトキシド(13.5g、0.198モル)を乾燥酢酸エチル(80ml、0.72モル)の攪拌溶液に-5℃で加えた。この反応混合物にアセトフェノン(20g、0.185モル)を-5℃で加えた後、反応混合物の温度を0℃で12時間維持した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1,3-ジオン21gを得た。

30

【0224】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1,3-ジオンの合成



40

【0225】

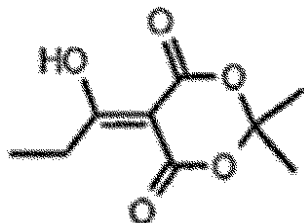
1-フェニルブタン-1,3-ジオン(20g、0.1233モル)と酢酸アンモニウム(38g、0.49モル)混合物を乾燥メタノール(200ml)中で攪拌し、24時間攪拌還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1,3-ジオン

50

オン 19 g を得た。

【0226】

○ステップ03：5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成



10

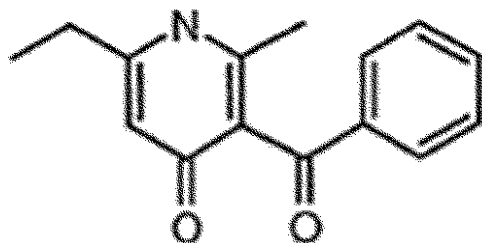
【0227】

塩化プロピオンル (7 ml、0.0763 モル) をメルドラム酸 (10 g、0.069 モル) のピリジン (12 ml、0.138 モル) と塩化メチレン (50 ml) 溶液に 0℃ で 30 分間以内に加え、反応混合物の温度を放置して室温に上げた後 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 10 g を結晶固体として得た

20

【0228】

○ステップ04：3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成



30

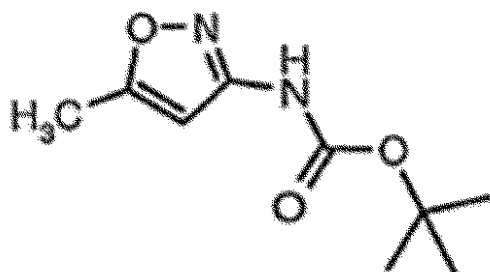
【0229】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (17.39 g、0.087 モル) と 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン (10 g、0.062 モル) 混合物を、120℃ で 2 時間攪拌加熱した。反応混合物室温に冷却し、粗化合物を溶出液に 10% メタノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムにより精製し、黄色固体の 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 5.8 g を得た。

【0230】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

40



10

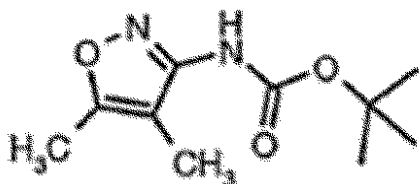
【0231】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

20

【0232】

○ステップ06：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

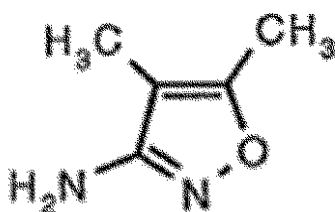
【0233】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gをえた。

40

【0234】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



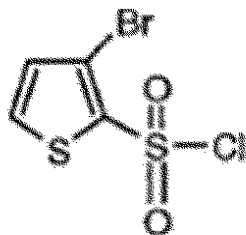
【0235】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036 mol) を 0℃ でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108 mol) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を 60℃ に暖め 2 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の 4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン 9 g を得た。

10

【0236】

○ステップ08：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



20

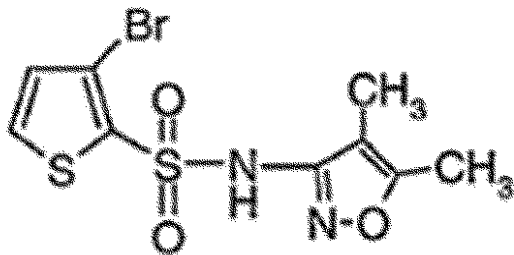
【0237】

3-ブロモチオフエン (10 g、0.0617 mol) を塩化メチレン (60 ml) に取り、この溶液を -78℃ に冷却した。次いでクロロスルホン酸 (25 ml、0.396 mol) を -78℃ で反応混合物に滴下した。反応混合物の温度を徐々に 0℃ に上げ、1 時間維持した。混合物を徐々に氷冷水に注いだのち、塩化メチレン (100 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド 5.4 g を得た。

30

【0238】

○ステップ09：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



40

【0239】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178 mol) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019 mol) に、3

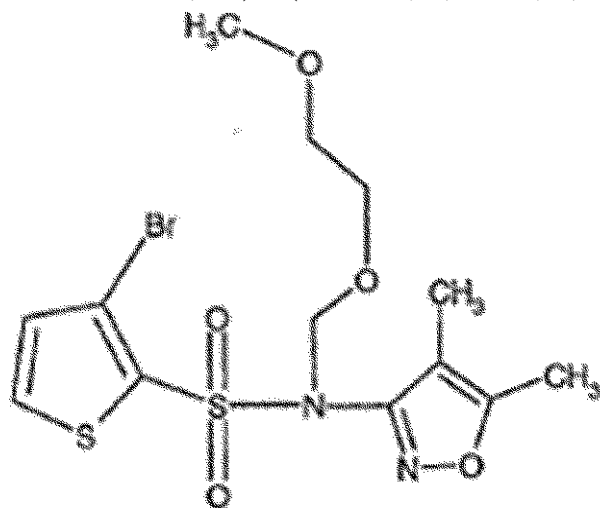
50

ーブロモチオフエンー２－スルホニルクロライド（５．９ｇ、０．０１９１２モル）を０℃で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温（２８℃）に上げた後、反応混合物を６時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を１Ｎ塩酸を用いてｐＨ１に酸性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×３）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して褐色固体の３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）アミド３．５ｇを得た。

【０２４０】

○ステップ１０：３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

10



20

【０２４１】

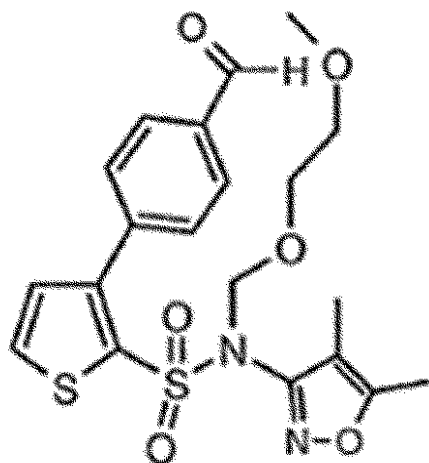
水素化ナトリウム（０．６００ｇ、０．１２５モル、６０％鉱油分散液）を、３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）アミド（３．５ｇ、０．０１０３モル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミド（３０ｍｌ）溶液に、乾燥窒素気流下に－１５℃で加えた。添加完了後、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。次いで反応混合物を０℃に再冷却した。反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（１．５５ｇ、０．０１２４モル）を３０分以内に滴下し、反応混合物温度を０℃に維持した。反応混合物を０℃で３０分攪拌後、室温で４時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈後、氷冷水（３０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物のル３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミド２．７ｇを得た。

30

【０２４２】

○ステップ１１：３－（４－ホルミルフェニル）チオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

40



10

【0243】

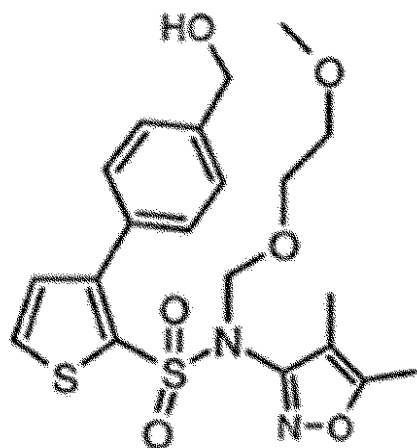
3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.7g、0.0063モル)と4-ホルミルボロン酸(1.04g、0.006モル)のトルエン(15ml)とエタノール(12ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水16mlに2g)を加えた。次いでこの反応混合物を15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.40g、0.00034モル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃に6時間加熱し、室温に冷却後酢酸エチル(50ml)を加えた。この反応混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル(100ml)、次いで冷水を加え更に酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、油状物の3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1gを得た。

20

【0244】

○ステップ12: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

30



40

【0245】

水素化リチウムアルミニウム(0.100g、0.0029モル)をテトラヒドロフラン(25ml)に攪拌しながら窒素気流下に0℃で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.1g、0.0024モル)のテトラヒドロフラン

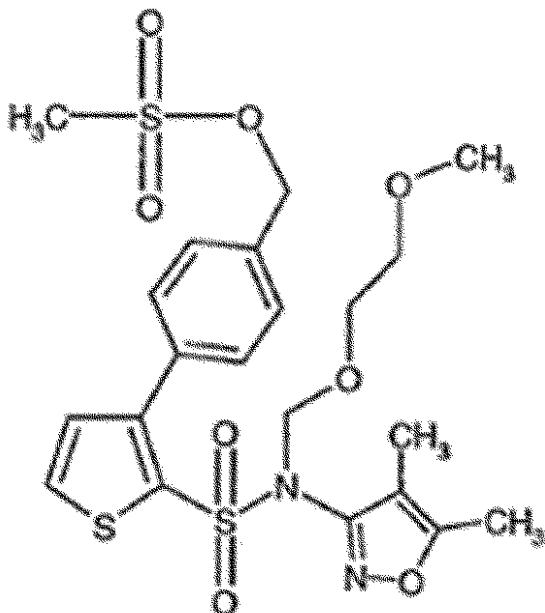
50

(15 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌後、温度を室温 (28℃) に上げ混合物を 4 時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液 (水 100 ml に 1 g を溶解) を加えた後、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状物の 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.0 g を得た。

【0246】

○ステップ 13: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

10



20

【0247】

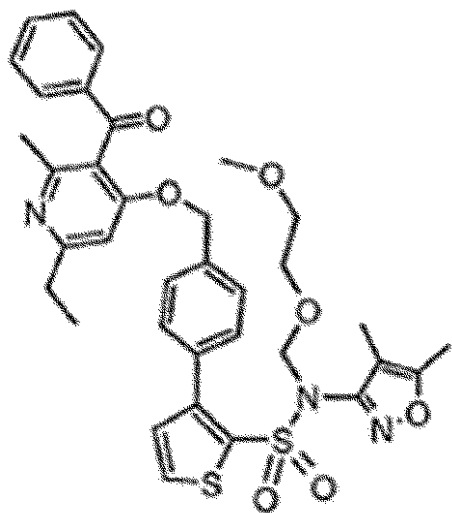
30

3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド (1.0 g、0.0022 mol) の 0℃に冷却した塩化メチレン (60 ml) 溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (0.6 ml、0.0033 mol) を加えた後、メタンスルホニルクロリド (0.2 ml、0.0033 mol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め 3 時間攪拌した。反応混合物に氷冷水を加えた後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の (4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド 0.700 g を得た。

40

【0248】

○ステップ 14: 3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

【0249】

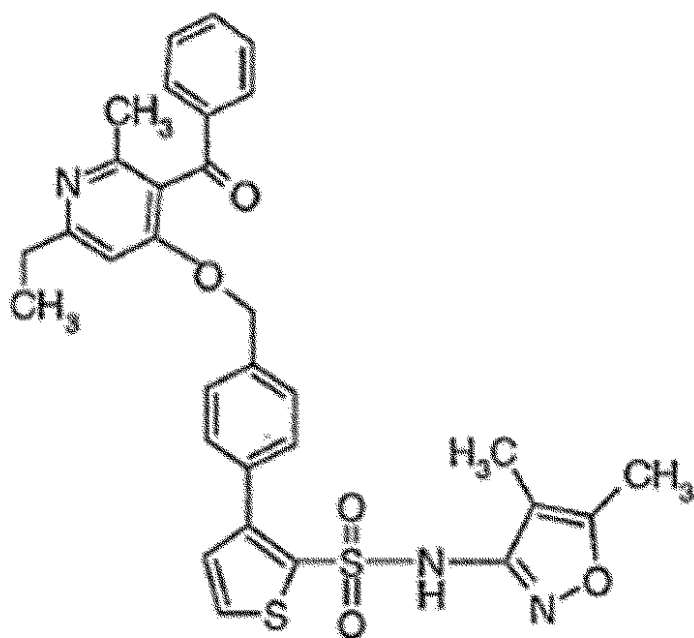
3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (0.294 g、0.0021 mol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.070 g、0.0014 mol) を乾燥窒素気流ガス下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に上げ 30 分維持した。混合物を 0℃ に再冷却し、3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (0.6 g、0.0011 mol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、酢酸エチル (40 ml) で希釈後、0℃ で水 (10 ml) を加え、更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル) フェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 0.5 g をガムとして得た。

20

【0250】

○ステップ 15: 3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル) フェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

30



10

【0251】

20

95%エタノール(5ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(0.5g、0.73ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液を用いてpH5に調節した。次いで混合物を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィを用いて精製して、非晶性黄色発泡体の3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

30

【0252】

分子式： $C_{31}H_{29}N_3O_5S_2$

分子量：587.71

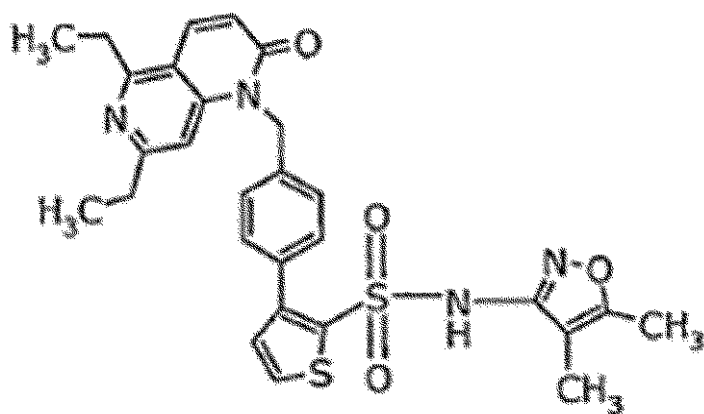
^1H NMR(DMSO- d_6) 1.26(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.48(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.74-2.81(m, 2H), 5.19(s, 2H), 6.98-7.01(m, 1H), 7.11-7.13(m, 3H), 7.27-7.29(m, 2H), 7.55-7.57(m, 2H), 7.69-7.77(m, 2H), 7.94(m, 1H), 10.85(s, 1H)

マスペクトル： $(m+1)$ 588

40

[実施例5]

【0253】

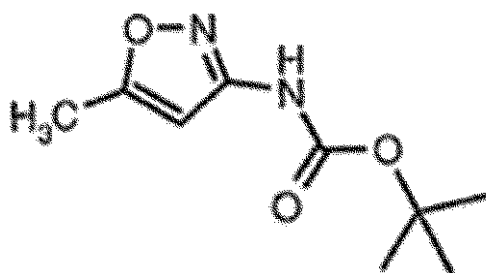


10

3-[(4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド]。

【0254】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



20

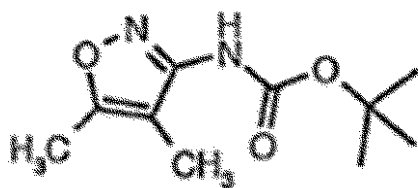
【0255】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

30

【0256】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



40

50

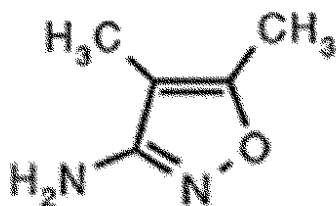
【0257】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に乾燥窒素雰囲気下に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

10

【0258】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



20

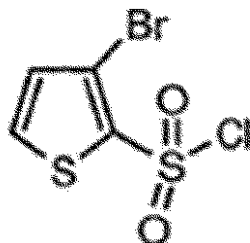
【0259】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

30

【0260】

○ステップ04：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



40

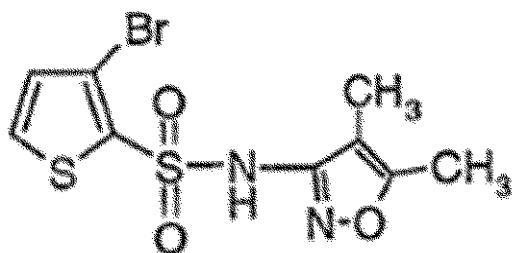
【0261】

3-ブロモチオフェン(10g、0.0617モル)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、溶液を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25ml、0.396モル)を反応混合物に-78℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン(100ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製して、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド5.4gを得た。

【0262】

50

○ステップ 05：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

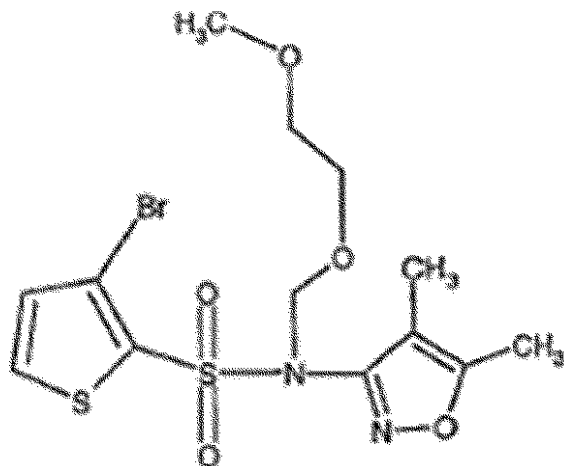
【0263】

3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾール（2 g、0.0178モル）のピリジン（25 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（0.230 g、0.0019モル）に、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド（5.0 g、0.01912モル）を0℃で加えた。次いで反応混合物の温度を室温（28℃）に徐々に上げた後、反応混合物を6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を1 N塩酸を用いてpH1に酸性にした後、塩化メチレン（50 ml x 3）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド3.5 gを得た。

20

【0264】

○ステップ 06：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0265】

水素化ナトリウム（0.600 g、0.125モル、60%鉱油）を乾燥窒素気流下に-15℃で3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（3.5 g、0.0103モル）のN，N-ジメチルフォルムアミド（30 ml）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却した。この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（1.55 g、0.0124モル）を30分間以内に滴下し、反応混合物の温度を0℃に維持した。反応混合物を0℃で30分攪拌後、室温で4時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈後、氷冷水（30 ml）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチ

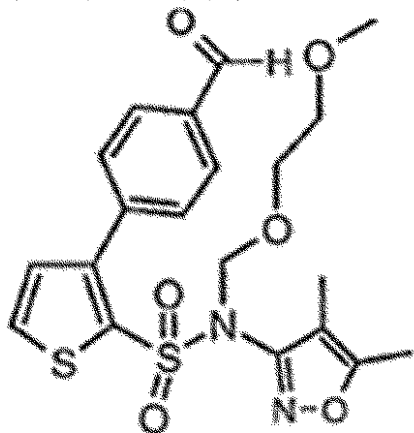
40

50

ルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

【0266】

○ステップ07：3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



10

【0267】

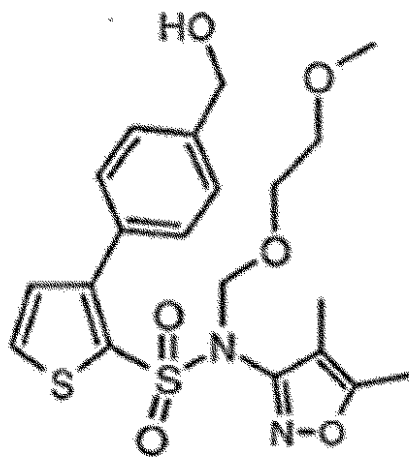
3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g (0.0063 モル) と 4-ホルミル
 ボロン酸 1.04 g (0.006 モル) のトルエン (15 ml) とエタノール (12 ml)
 の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 2 g) を加え
 た。この反応混合物を 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0)
 (0.40 g、0.00034 モル) を加えた。反応混合物を 85℃ に 6 時間加熱後、
 室温に冷却し、酢酸エチル (50 ml) を加えた。次いで反応混合物を真空下に濃縮した。
 残留材料に酢酸エチル (100 ml) を加えた後冷水を加え、更に酢酸エチル (100
 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥
 し真空下に濃縮した。粗物化合物を 1:2 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリ
 カゲルカラムにより精製して、油状物の 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2
 -スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシ
 メチル) アミド 1.1 g を得た。

20

30

【0268】

○ステップ08：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



40

50

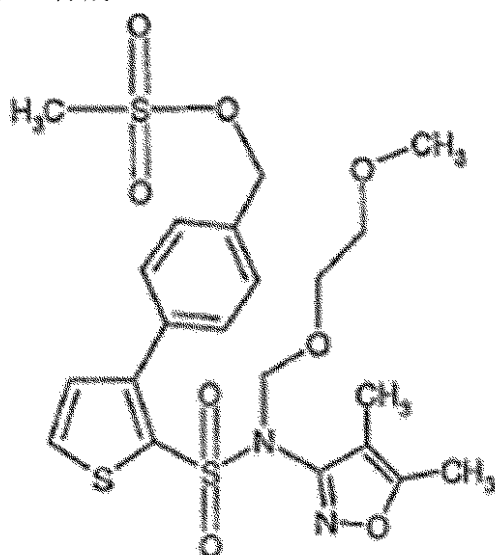
【0269】

水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029モル）をテトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状物の3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド1.0 gを得た。

10

【0270】

○ステップ09：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



20

30

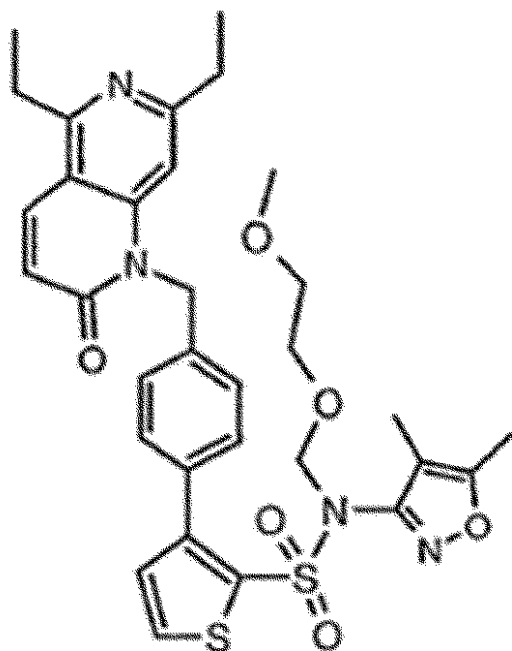
【0271】

3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.0 g、0.0022モル）の0℃に冷却した塩化メチレン（60 ml）溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン（0.6 ml、0.0033モル）を加えた後、メタンスルホニルクロリド（0.2 ml、0.0033モル）の塩化メチレン（10 ml）溶液を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温に暖め3時間攪拌した。次いで反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン（25 ml x 2回）による抽出処理をした。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド0.700 gを得た。

40

【0272】

○ステップ10：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）エトキシメチルアミドの合成



10

【0273】

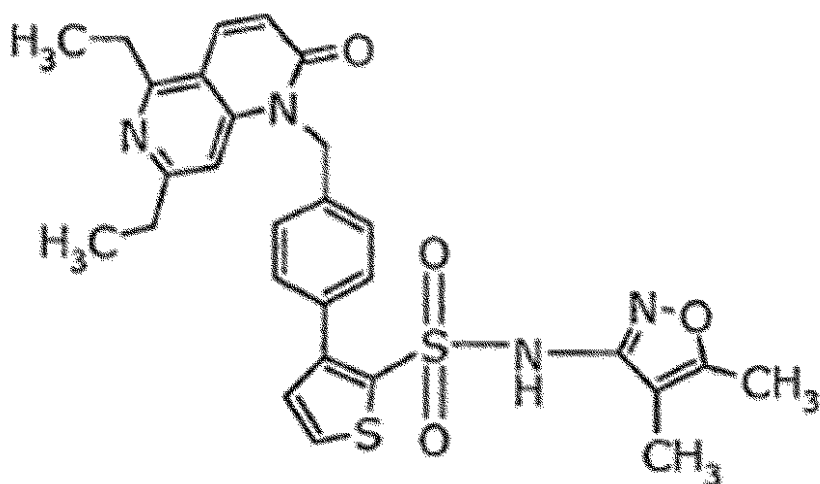
20

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.4 g、0.00020 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.115 g、0.0025 モル) を乾燥窒素気流下に0℃で加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に上げ30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、3-[(4-メタンスルホニルメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.0 g、0.0020 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を24時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃で酢酸エチル (40 ml)、次いで水 (10 ml) で0℃で希釈後、酢酸エチル (50 ml x 2回) で抽出した。抽出物を一緒にし、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド 460 mg をガムとして得た。

30

【0274】

○ステップ11: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【 0 2 7 5 】

9.5%エタノール(5ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド(0.460g、0.75ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液を用いてpH5に調節し、混合物を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィを用いて精製して、黄色発泡体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド200mgを得た。

【 0 2 7 6 】

分子式： $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$

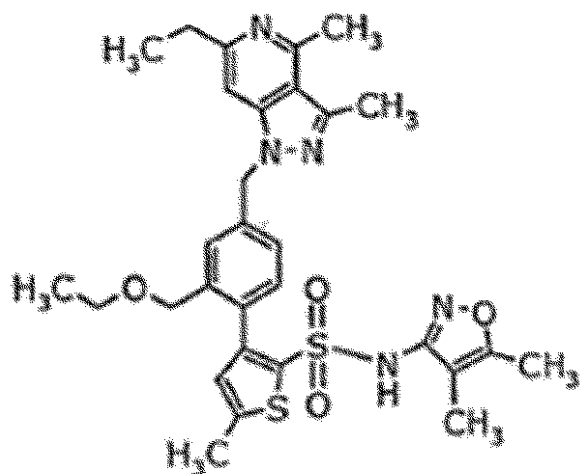
分子量：548.67

¹ H NMR (DMSO-d₆) 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.04-3.11 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.72 (d, J=10Hz, 1H), 7.12 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.23 (d, J=8Hz, 2H), 7.39 (d, J=8Hz, 2H), 7.94 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.24 (d, J=10Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

マススペクトル： (m⁻¹) 547

[实施例 6]

【 0 2 7 7 】



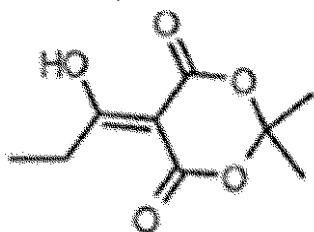
10

3-[2-エトキシ-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

20

【0278】

○ステップ01：5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成



30

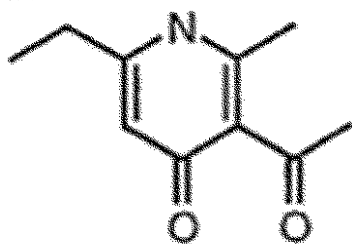
【0279】

塩化プロピオニル(35ml、0.381モル)を0℃に保ったメルドラム酸(50g、0.345モル)のピリジン(60ml、0.690モル)と塩化メチレン(200ml)溶液に30分以内に加え、反応混合物の温度を放置して室温に上げた後1時間攪拌した。次いで混合物を1N塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン(200ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン50gが結晶固体として得た

【0280】

○ステップ02：3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

40



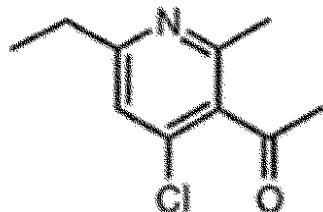
【0281】

50

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (37.8 g、0.189 モル) と 4-アミノ-3-ペンテ-2-オン (12.5 g、0.126 モル) 混合物を、120℃で2時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、粗化合物をシリカゲルカラムにより溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて精製して、黄色固体の3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 6 g を得た。

【0282】

○ステップ03：1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノンの合成



10

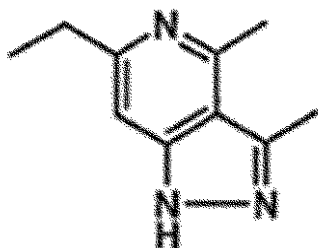
【0283】

3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (5 g、0.027 モル) をオキシ塩化リン (10 ml) に0℃で加えた。反応混合物を50℃に加熱攪拌し、この温度で8時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8に塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状液体の1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン 3.2 g を得た。

20

【0284】

○ステップ04：6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成



30

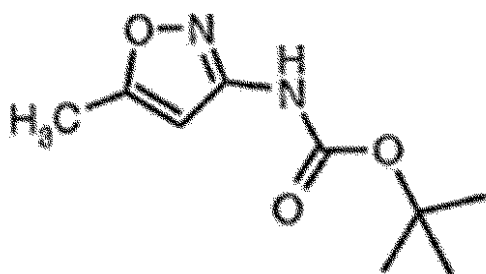
【0285】

1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン (1.7 g、0.0086 モル) をエタノール (20 ml) に溶解し、ヒドラジン水和物 (2.15 ml、0.038 モル) をこの溶液に加えた。反応混合物を徐々に加熱還流し、4時間還流を維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、残留物を氷に投じた。このようにして得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1 g を得た。

40

【0286】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0287】

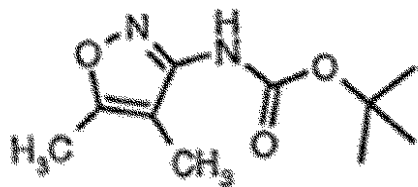
10

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

20

【0288】

○ステップ06：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

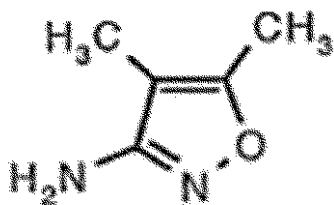
【0289】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

40

【0290】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



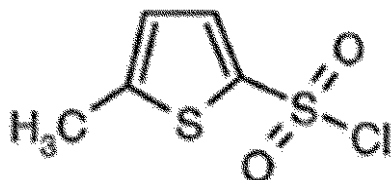
50

【0291】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0292】

○ステップ08：5-メチルオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

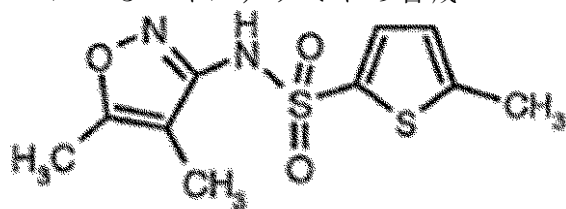


【0293】

3-メチルチオフェン(50 g、0.51モル)のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム(100 ml)溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持し、粗反応材料を氷冷水に徐々に加えた後、黒フォルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0294】

○ステップ09：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0295】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド(10.5 g、0.053モル)を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール(4 g、0.035モル)とジメチルアミノピリジン(500 mg)のピリジン(20 ml)溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン(100 ml x 2)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド3.5 gを得た。

【0296】

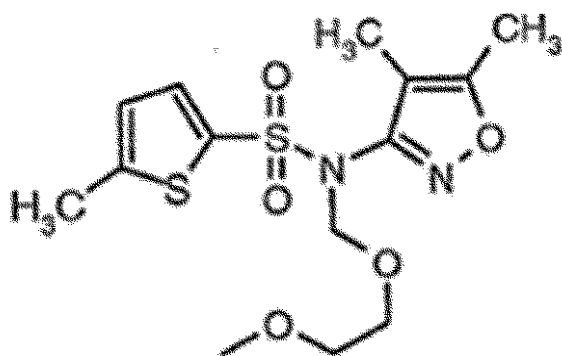
○ステップ10：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

10

20

30

40



10

【0297】

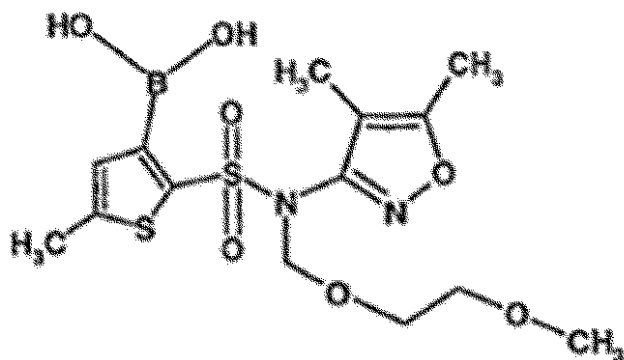
水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に0℃で乾燥窒素気流下に加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分攪拌後、反応混合物を0℃に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）を

20

【0298】

○ステップ11：3-ボロノ-N-（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

30



40

【0299】

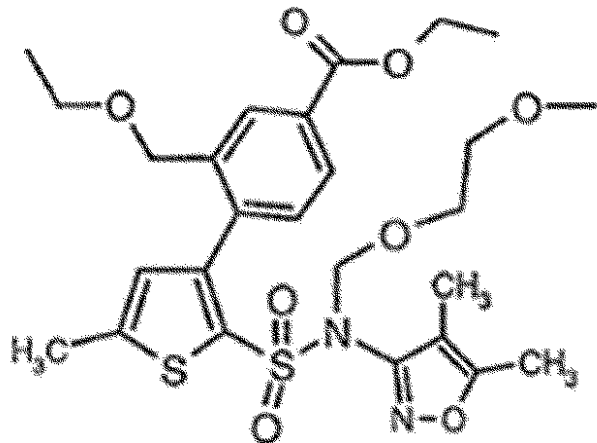
5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を乾燥窒素雰囲気下にて-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出し

50

た。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0300】

○ステップ12：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル



10

20

【0301】

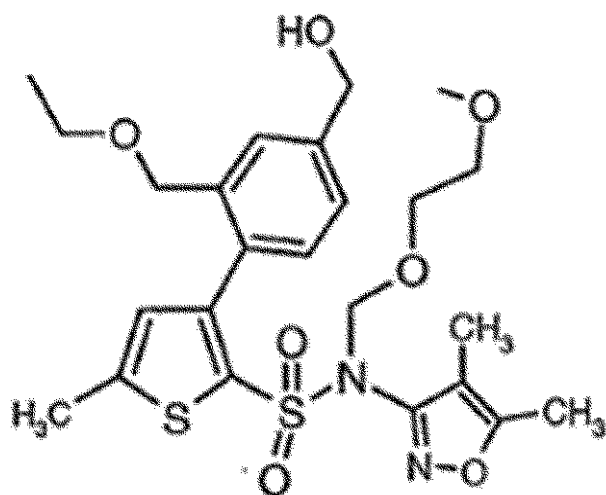
3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(15g、0.037モル)と4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(11g、0.038モル)のトルエン(120ml)とエタノール(60ml)の攪拌溶液に、窒素下に2M炭酸ナトリウム水溶液(水19mlに4.0g)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(2.15g、0.0018モル)を加えた。混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸エチル(25ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗化合物を/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル8gを油状の塊として得た。

30

【0302】

○ステップ13：3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

40



10

【0303】

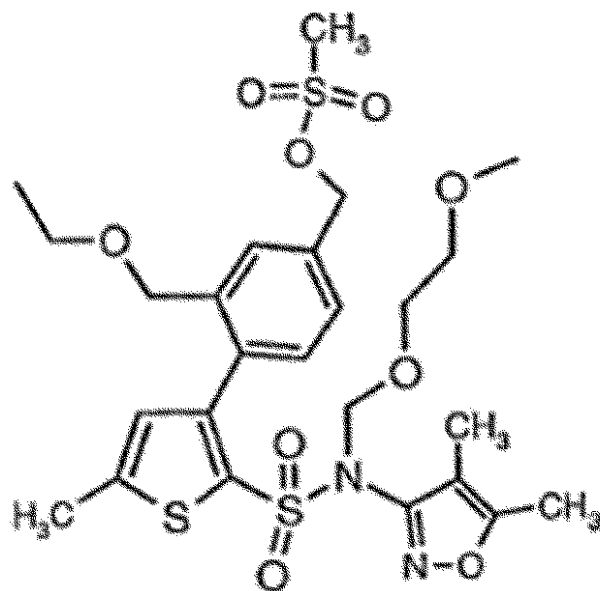
水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）をテトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8.0 g、0.14モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.70 gを得た。

20

【0304】

○ステップ14：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

30



40

【0305】

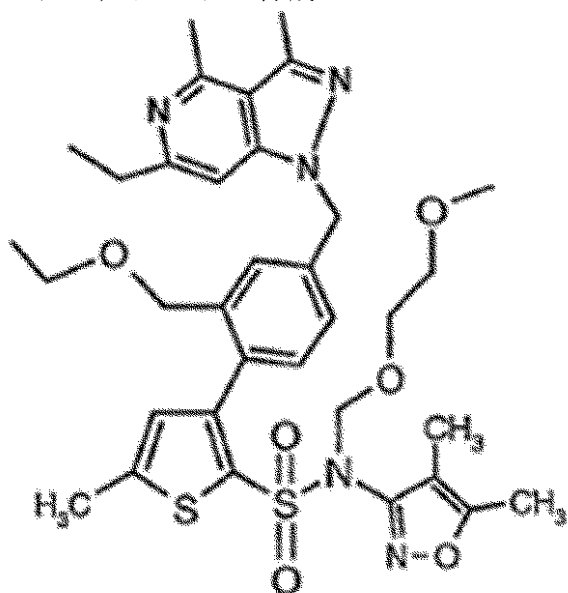
50

N-エチルジイソプロピルアミン (2.13 ml、0.012 モル) を 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド (3.2 g、0.0060 モル) の塩化メチレンの 10 ml 溶液に加えた。反応混合物を 0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド (0.6 ml、0.0073 モル) を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に 3 時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル 3.3 g を得た。

10

【0306】

○ステップ 15: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



20

30

【0307】

6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.380 g、0.0021 モル) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.125 g、0.0026 モル) を窒素下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め 30 分維持した。次いで反応混合物を 0℃に再冷却し、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル (1.25 g、0.002 ミリモル) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下後、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を分離後、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.0 g を粘稠な油状の塊として得た。

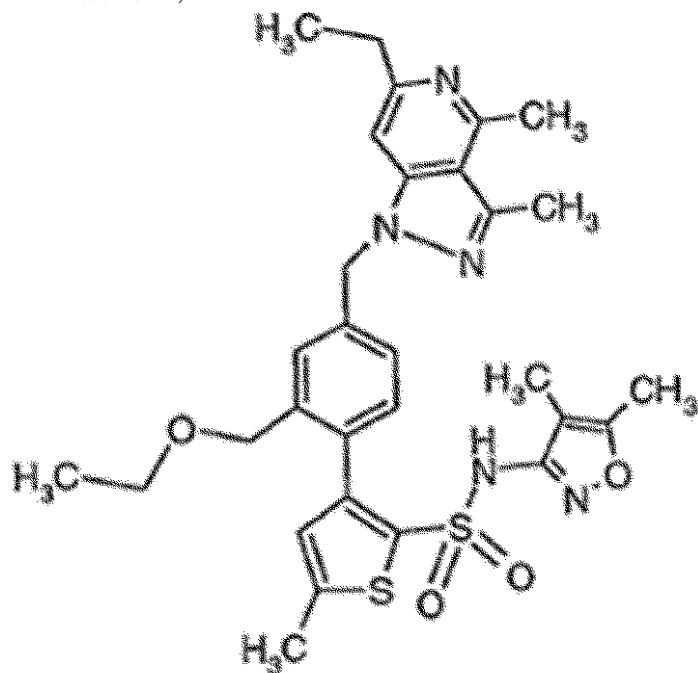
40

【0308】

○ステップ 16: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラ

50

ゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) の合成



10

20

【0309】

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド (1 g, 1.46 ミリモル) に、95%エタノール (7 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (7 ml) を室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて溶液の pH を 8 に調節した。次いでこの溶液を酢酸で pH 5 の酸性にし、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 200 mg を得た。

30

【0310】

分子式: $C_{30}H_{35}N_5O_4S_2$

分子量: 593.76

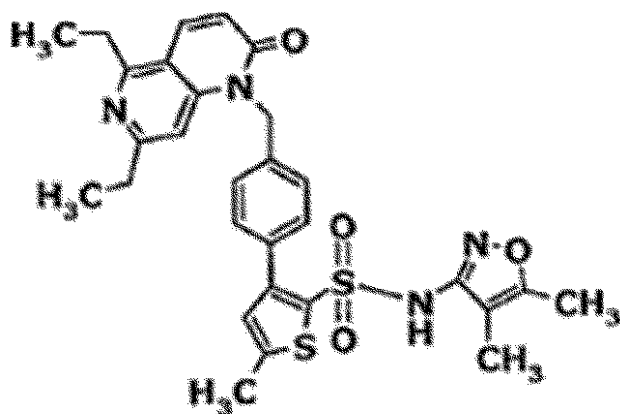
^1H NMR (DMSO d_6): 1.02 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.76 (m, 5H), 3.24-3.28 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)

40

マスペクトル: ($m^+ 1$) 594

[実施例 7]

【0311】

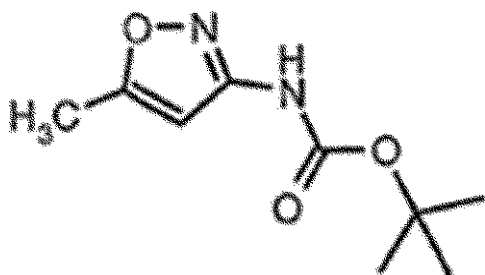


10

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0312】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



20

【0313】

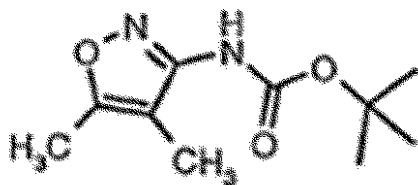
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

30

【0314】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

40



50

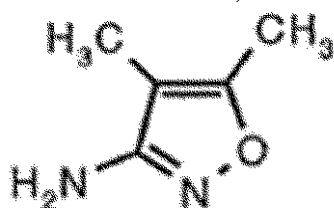
【0315】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、これにヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

10

【0316】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



20

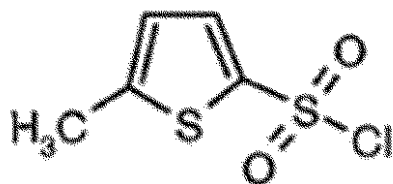
【0317】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

30

【0318】

○ステップ04：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



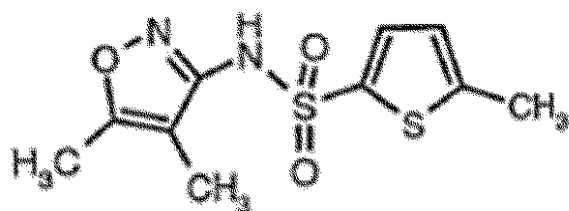
【0319】

2-メチルチオフェン(50 g、0.51モル)のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物の温度を0℃で3時間維持した。粗反応塊を氷冷水に徐々に投入後、クロロホルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

40

【0320】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0321】

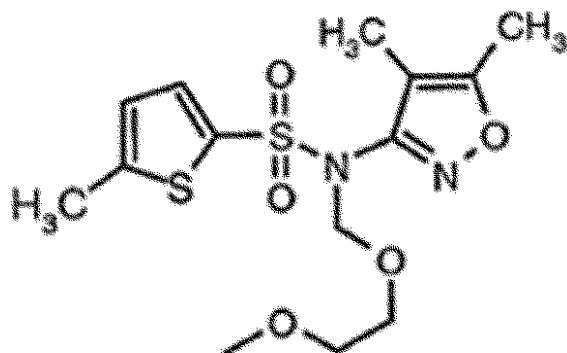
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド (10.5 g、0.053 モル) の塩化メチレン (15 ml) を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール (4 g、0.035 モル) とジメチルアミノピリジン (500 mg) のピリジン (25 ml) 溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (100 ml x 2) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 4.0 g を得た。

10

【0322】

○ステップ 06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

20



30

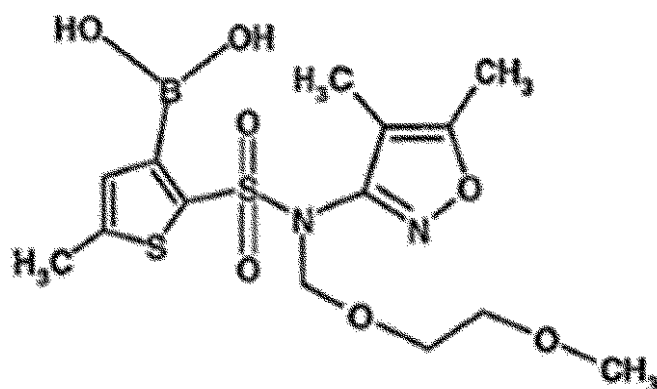
【0323】

水素化ナトリウム (0.800 g、0.1667 モル、60% 鉱油分散液) を N,N-ジメチルフォルムアミド (30 ml) に 0℃ で加えた後、これに 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (4 g、0.146 モル) を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド (2.7 g、0.021 モル) を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル (90 ml) をそれに加え、反応混合物を 20 分間攪拌後、氷水 (25 ml) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.72 g を得た。

40

【0324】

○ステップ 07：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ) メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成



10

【0325】

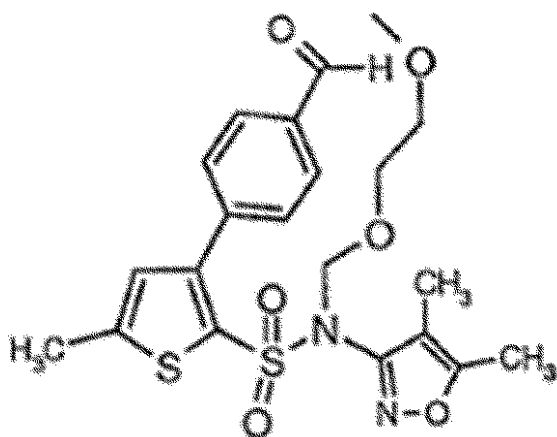
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78°C に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78°C で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0°C に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を -10°C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

20

【0326】

○ステップ08：3-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

30



40

【0327】

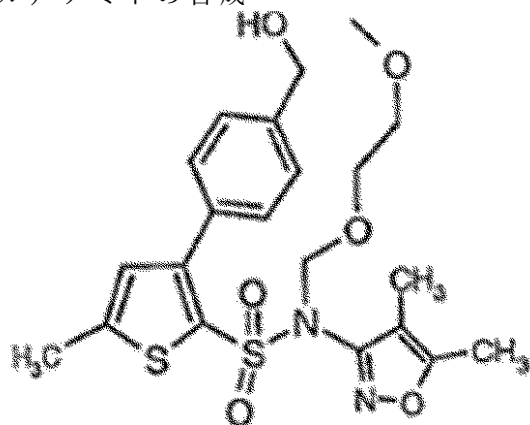
3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド(3.4g、0.008モル)と、4-ブロモベンズアルデヒド(1.5g、0.0081モル)のトルエン(20ml)とエタノール(10ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水11mlに2.36g)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下に15分攪拌

50

後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (0.430 g、0.00037 mol)を加え、反応混合物を85℃で6時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(25 ml)を加えた後、室温で10分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、このようにして得た残渣を酢酸エチル(100 ml)に溶解後、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製して、3-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1 gを油状の塊として得た。

【0328】

○ステップ09: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

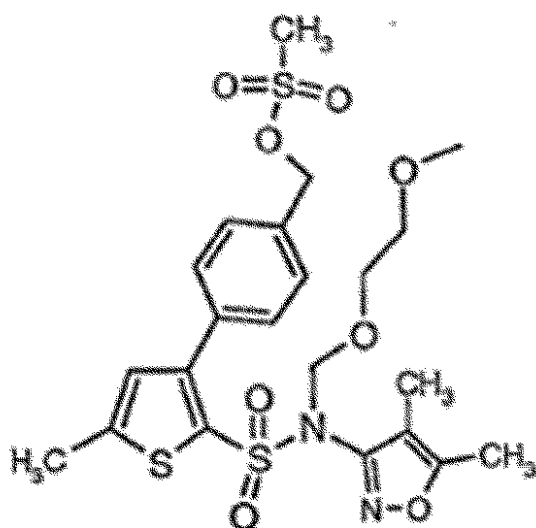


【0329】

水素化リチウムアルミニウム(0.300 g、0.0088 mol)をテトラヒドロフランに窒素雰囲気下で0℃に加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.8 g、0.0039 mol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100 mlに1 gを溶解)を過剰の水素下リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状液体の3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.5 gを得た。

【0330】

○ステップ10: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

【0331】

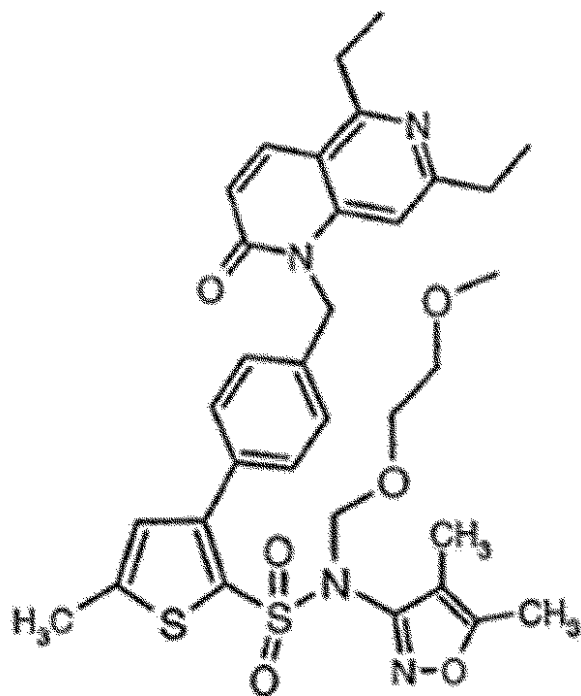
3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.5 g、0.0032モル)の塩化メチレン20 mlの溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(1.2 ml、0.0034モル)を加えた。反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド(0.3 ml、0.0038モル)を反応混合物に徐々に加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ3時間攪拌した。次いで混合物を氷冷水に注いだ後、塩化メチレン(25 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、粘稠液体の3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.800 gを得た。

20

【0332】

○ステップ11：3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

30



10

20

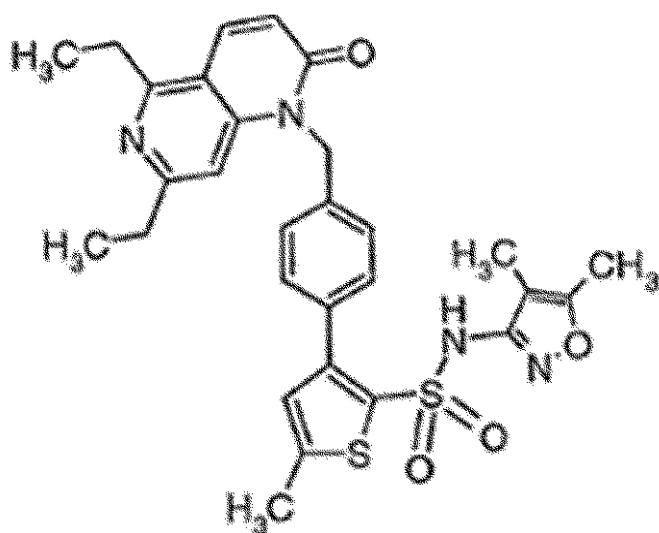
【0333】

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.467 g、2.3ミリモル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.170 g、3.5ミリモル) を窒素雰囲気下にて-15℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、3-[4-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.2 g、2.2ミリモル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (40 ml) と水 (20 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、油状液体の3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド0.500 gを得た。

30

【0334】

○ステップ12: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



10

【0335】

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチルアミド(0.500g、0.76ミリモル)を、95%エタノール(6ml)と6N塩酸水溶液(6ml)に室温に加えた。次いで反応混合物を3時間還流し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節し、酢酸エチル(30ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して粗生成物400mgを得、1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、オフホワイト色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド340mgを得た。

20

【0336】

30

分子式： $C_{29}H_{30}N_4O_4S_2$

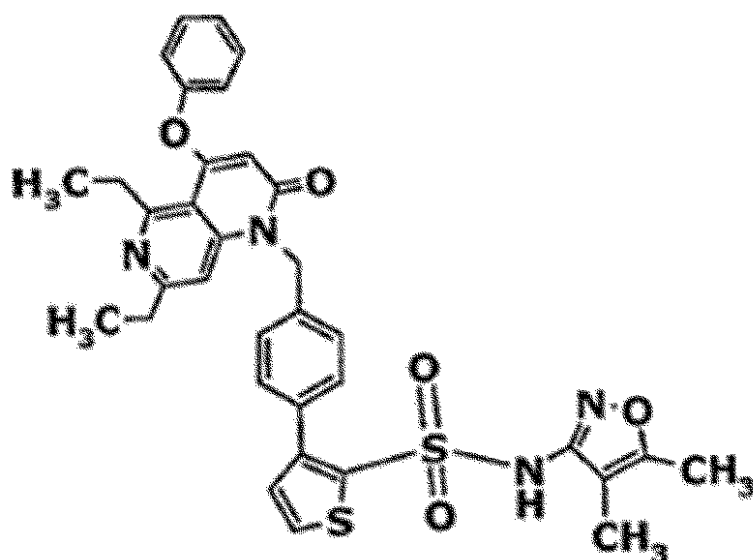
分子量：562.70

$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.76-2.80 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.28-8.31 (m, 1H), 10.74 (s, 1H)

マスペクトル： (m^{-1}) 561

[実施例8]

【0337】



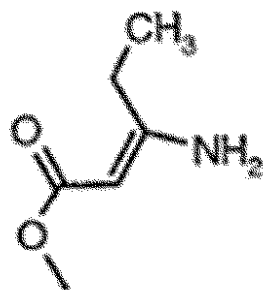
10

20

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド

【0338】

○ステップ01：メチル3-アミノペンテノアートの合成



30

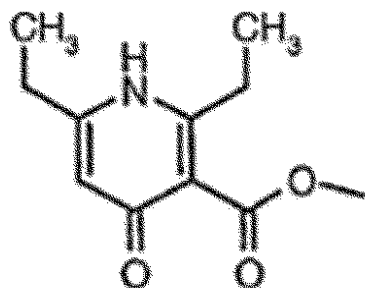
【0339】

プロピオニル酢酸メチル (50 g、0.3842 モル) と酢酸アンモニウム (148 g、1.921 モル) 混合物を乾燥メタノール (500 ml) 中で2日間攪拌還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を pH 8 の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、淡黄色液体のメチル3-アミノペンテノアート50 gを得た。

【0340】

○ステップ02：2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

40



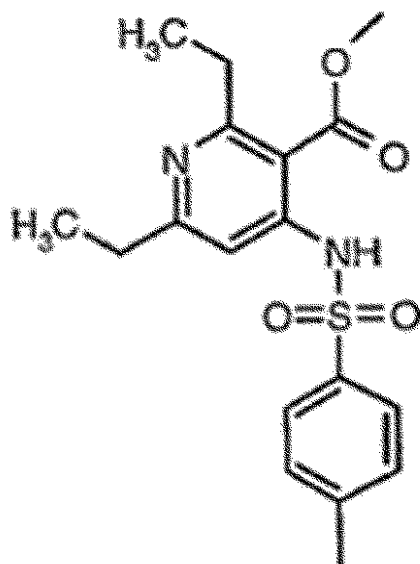
50

【0341】

メチル 3-アミノペンテノアート (50 g、0.387 モル) とプロピオニル酢酸メチル (50 g、0.384 モル) 混合物の *o*-キシレン (200 ml) 溶液に、モレキュラーシーブ 40 A (50 g) を加えた。この反応混合物をディーンスタルク装置つきで 5 日間攪拌、加熱還流した。混合物を室温に冷却し、モレキュラーシーブを反応混合物から濾別した。濾液を濃縮し、粗化合物を 50% 塩化メチレン/メタノールを溶出液として用いて、シリカゲルカラムにより精製し、オフホワイト色固体の所望化合物 20 g を得た。

【0342】

○ステップ 03：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

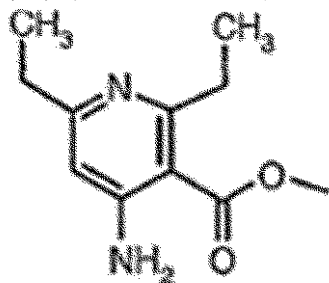


【0343】

トシリソシアネート (39 g、0.197 モル) を乾燥窒素ガス気流下に、2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル (25 g、0.119 モル) のアセトニトリル (250 ml) の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後、混合物を 2 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体生成物を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル 20 g を得た。

【0344】

○ステップ 04：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成



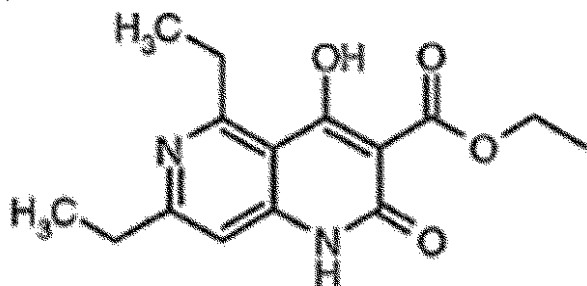
【0345】

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル (40 g、0.110 モル) を 0℃ で濃硫酸 (57 ml、1.10 モル) に加えた後、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムで pH 8 に調節後、この溶液を塩化メチレン (200 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して

、白色固体の 4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル 19 g を得た。

【0346】

○ステップ 05 : 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成



10

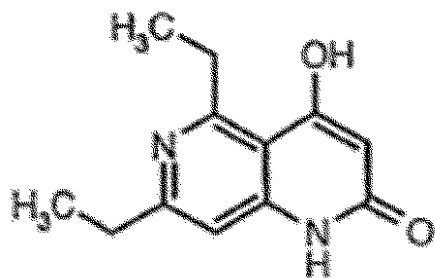
【0347】

マロン酸ジエチル (15 ml、0.093 モル) と 4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル (19.0 g、0.09 モル) を、ナトリウムエトキシド (7 g、0.10 モル) のエタノール (60 ml) 溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で 150 °C、圧力 100 ポンド平方インチ (psi) で 20 時間加熱した。混合物を放置して冷却し、揮発性材料を蒸発により除去し、生成半固体をエーテルで粉碎して白色固体を得、濾過により回収した。この固体を水に溶解し、この溶液を 1.5 N 塩酸で酸性にすると白色固体が得られ、濾過、真空乾燥して、オフホワイト色固体の 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 11 g を得た。

20

【0348】

○ステップ 06 : 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成



30

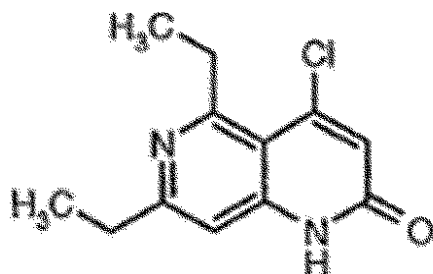
【0349】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (11 g) を、水 (11 ml)、1, 4-ジオキサン (22 ml) 及び濃塩酸 (11 ml) 混合物に溶解し、この反応混合物を 3 時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、オフホワイト固体色の 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン 4.3 g を得た。

40

【0350】

○ステップ 07 : 4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オンの合成



【0351】

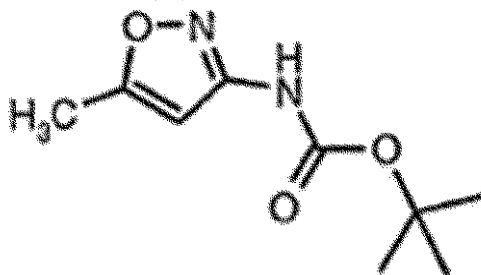
10

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン (4. 3 g、0. 019モル) をオキシ塩化リン 22 ml に溶解し、この反応混合物を 24 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸 (16 ml) と水 22 ml に溶解し、4 時間還流した。混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にし、生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して橙黄色固体の 4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン 3. 0 g を得た。

【0352】

○ステップ 08 : (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル

20



【0353】

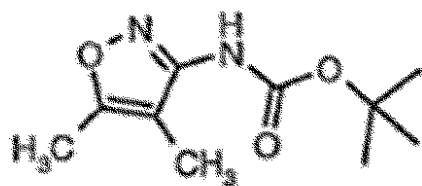
30

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン (100 g、1. 019モル) をピリジン (200 ml、2. 545モル) に溶解後、この混合物を 0 °C に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル (245 g、1. 12モル) を 1 時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に 60 乃至 70 °C で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル (500 ml) に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン (200 ml) に溶解し、室温で 2 時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン (50 ml) で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (130 mg) を得た。

【0354】

40

○ステップ 09 : (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0355】

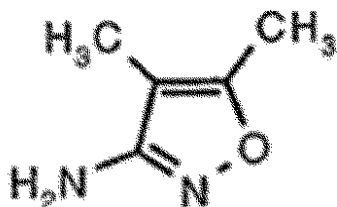
50

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10mol)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221mol)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチリチウム(106ml、0.250mol、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15mol)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

10

【0356】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



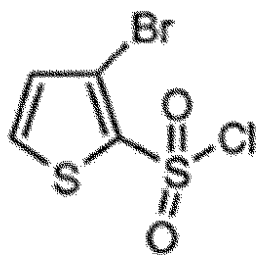
【0357】

20

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036mol)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108mol)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体色の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

【0358】

○ステップ11：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



30

【0359】

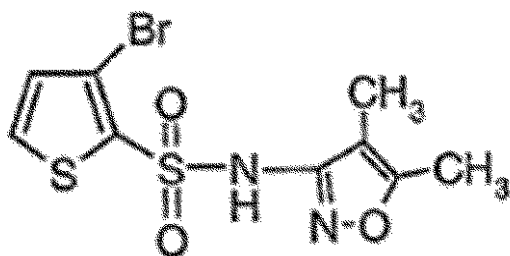
40

3-ブロモチオフェン(10g、0.0617mol)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、この反応混合物を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25ml、0.396mol)を-78℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン(100ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド5.4gを得た。

【0360】

○ステップ12：3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

50



【0361】

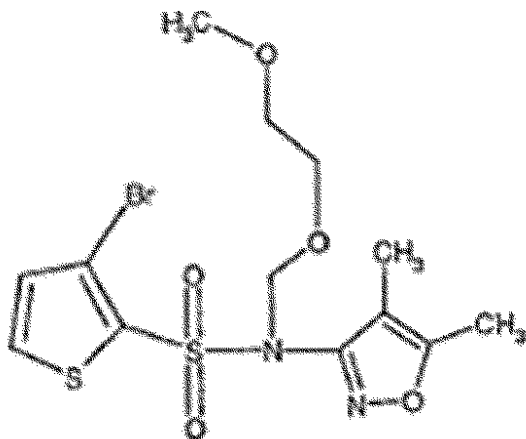
10

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019モル) に、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (5.0 g、0.01912モル) を 0℃ で加えた。次いで反応混合物の温度を室温 (28℃) に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

【0362】

20

○ステップ 13: 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



30

【0363】

水素化ナトリウム (0.600 g、0.125モル、60% 鉱油分散液) を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (3.5 g、0.0103モル) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、乾燥窒素気流下に -15℃ で加えた。添加完了後、反応混合物室温で 30 分攪拌後した。次いで反応混合物を 0℃ に再冷却した。この反応混合物に 2-メトキシエトキシメチルクロリド (1.55 g、0.0124モル) を 30 分間以内に滴下し、反応混合物温度を 0℃ に維持した。反応混合物を 0℃ で 30 分攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈後、氷冷水 (30 ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

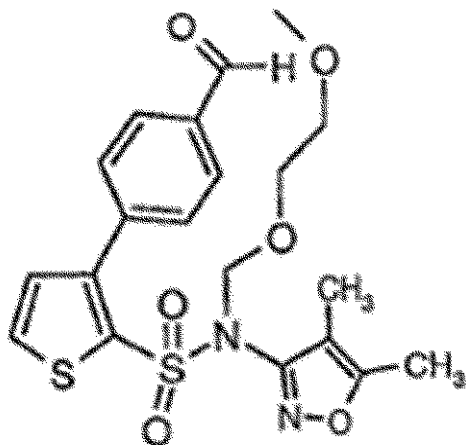
40

【0364】

○ステップ 14: 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-

50

ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



10

【0365】

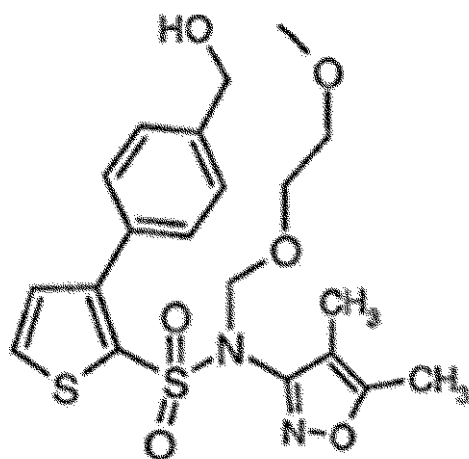
3-プロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g (0.0063 モル) と 4-ホルミルボロン酸 1.04 g (0.006 モル) のトルエン (15 ml) とエタノール (12 ml) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 2 g) を加えた。この反応混合物を 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.40 g、0.00034 モル) を加えた。反応混合物を 85 °C で 6 時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、そこに酢酸エチル (50 ml) を加えた。混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル (100 ml) を加えた後、冷水を加え更に酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、油状物の 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.1 g を得た。

20

【0366】

○ステップ 15: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

30



40

【0367】

水素化リチウムアルミニウム (0.100 g、0.0029 モル) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)

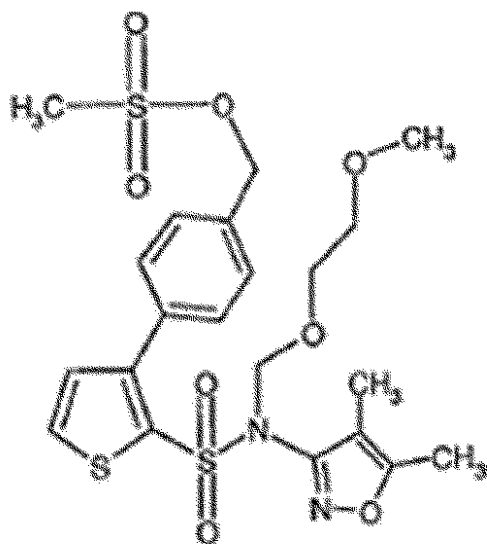
50

チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.1g、0.0024モル)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温(28℃)に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100mlに1gを溶解)を加えた後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状物の3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.0gを得た。

【0368】

○ステップ16: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

10



20

【0369】

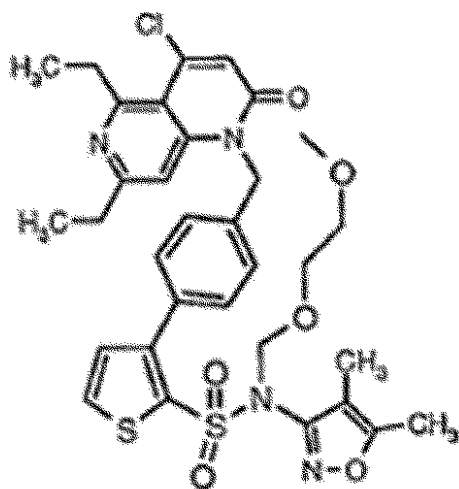
3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、0.0022モル)の0℃に冷却した塩化メチレン(60ml)溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.6ml、0.0033モル)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(0.2ml、0.0033モル)の塩化メチレン(10ml)溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を暖め室温で3時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に添加した後、塩化メチレン(25ml x 2回)により抽出処理をした。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.700gを得た。

30

40

【0370】

○ステップ17: 3-[(4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド]の合成



10

【0371】

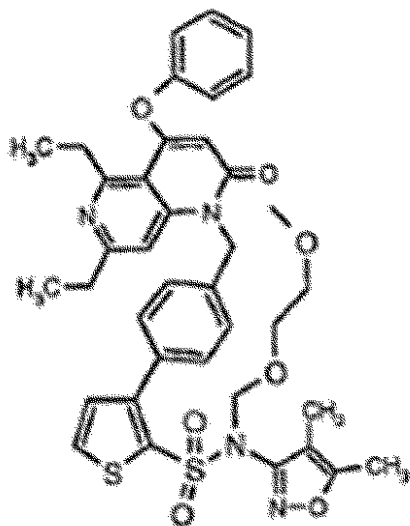
4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2-(1H)-オン(0.16 g、0.6ミリモル)を、水素化ナトリウム(0.053 g、1.0ミリモル、50%)のN,N-ジメチルフォルムアミド(5 ml)の懸濁液に窒素雰囲気下で0℃に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に再冷却し、この溶液に3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.367 g、0.7ミリモル)のN,N-ジメチルフォルムアミド(5 ml)溶液を滴下した。次いで反応混合物を室温で20時間攪拌した後、酢酸エチル40 ml、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル20 mlで再度抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物の粗3-[4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.350 gを得た。

20

30

【0372】

○ステップ18: 3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニノキシ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド



40

50

【0373】

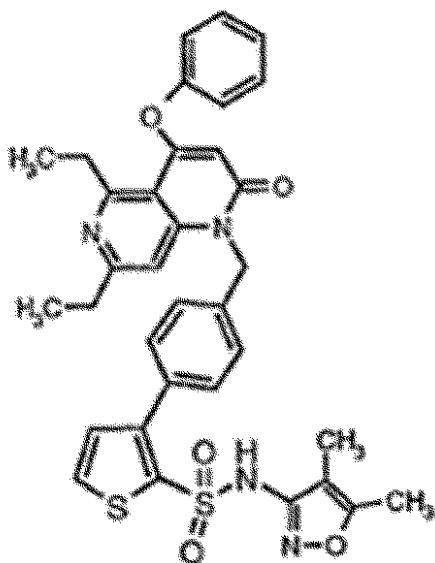
水素化ナトリウム（31mg、0.64ミリモル、50%）をフェノール（56mg、0.59ミリモル）のN,N-ジメチルフォルムアミド（3ml）溶液に加え、反応混合物を泡立ちが止まるまで攪拌した。次いで3-[4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（350mg、0.50ミリモル）のN,N-ジメチルフォルムアミド（3ml）溶液を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10分間攪拌後、希塩酸でpH5の酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、粗3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド300mgを粘稠な塊として得た。

10

【0374】

○ステップ19：3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド

20



30

【0375】

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（0.30g、0.41ミリモル）をエタノール（5ml）に溶解後、6N塩酸（5ml）をそれに加え、混合物を3時間還流した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈後、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH5に調節後、混合物を酢酸エチル（25ml x 2回）で抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、オフホワイト色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド20mgを得た。

40

【0376】

分子式：C₃₄H₃₂N₄O₅S₂

50

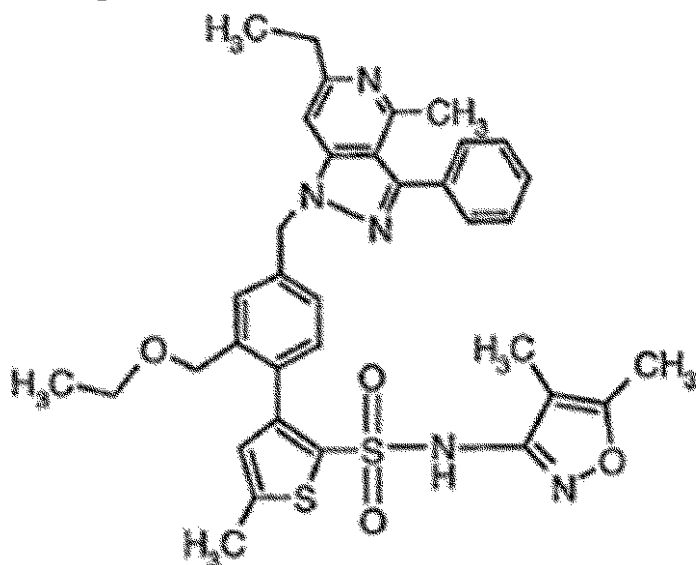
分子量：640.77

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.14-7.97 (m, 13H), 10.83 (s, 1H)

マスペクトル：(m^+1) 641

〔実施例9〕

【0377】



10

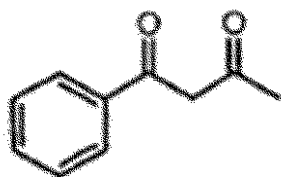
20

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド。

【0378】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成

30



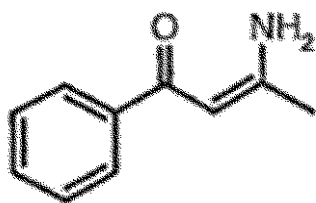
【0379】

ナトリウムエトキシド(13.5g、0.198モル)を乾燥酢酸エチル(80ml、0.72モル)の攪拌溶液に -5°C で加えた。この反応混合物にアセトフェノン(20g、0.185モル)を -5°C で加えた後、反応混合物の温度を 0°C で12時間維持した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1,3-ジオン21gを得た。

40

【0380】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成



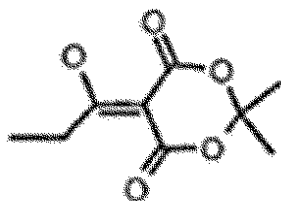
【0381】

1-フェニルブタン-1, 3-ジオン (20 g、0.123 モル) と酢酸アンモニウム (38 g、0.49 モル) 混合物を乾燥メタノール (200 ml) 中で攪拌し、24 時間加熱還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン 19 g を得た。

10

【0382】

○ステップ 03: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成



20

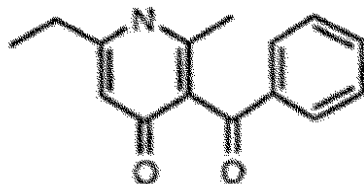
【0383】

塩化プロピオン (7 ml、0.0763 モル) をメルドラム酸 (10 g、0.069 モル) のピリジン (12 ml、0.138 モル) と塩化メチレン (50 ml) 溶液に 0℃ で 30 分以内に加熱した後、反応混合物の温度を放置して室温に上げ 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン 10 g を結晶固体として得た。

30

【0384】

○ステップ 04: 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成



40

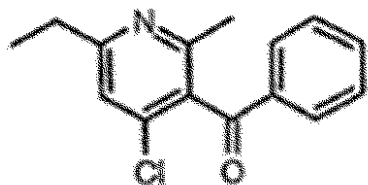
【0385】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (17.39 g、0.087 モル) と 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン (10 g、0.062 モル) 混合物を、120℃ で 2 時間攪拌加熱した。反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーで 10% メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して、黄色固体の 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 5.8 g を得た。

【0386】

50

○ステップ 05：（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノンの合成



【0387】

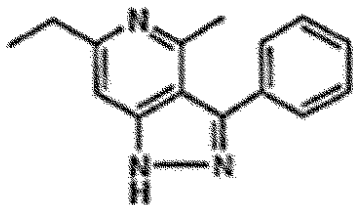
10

３－ベンゾイル－６－エチル－２－メチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン（２．７ｇ、０．０１１モル）をオキシ塩化リン（８ｍｌ）に０℃で加えた。反応混合物を５０℃で攪拌加熱後、その温度を８時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でｐＨ８に塩基性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×２回）により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色油状物の（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノン２．６ｇを得た。

【0388】

○ステップ 06：６－エチル－４－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジンの合成

20



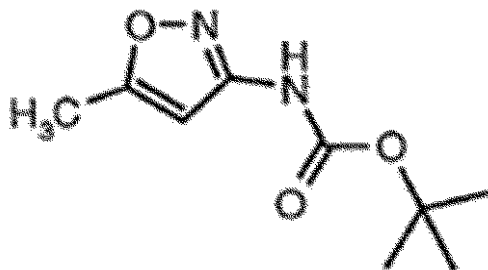
【0389】

（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノン（２．５ｇ、０．００９６モル）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン水和物（２．３ｍｌ、０．０４８モル）を反応混合物に加えた。混合物を４時間攪拌、加熱還流した。次いで反応混合物を真空下に蒸発した。残渣に氷水を加え、このようにして得られた固体を濾別し真空乾燥して、６－エチル－４－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン１．８ｇを得た。

30

【0390】

○ステップ 07：（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



40

【0391】

５－メチルイソオキサゾール－３－イルアミン（１００ｇ、１．０１９モル）をピリジン（２００ｍｌ、２．５４５モル）に溶解後、この混合物を０℃に冷却した。この反応混合

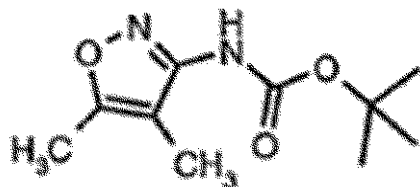
50

物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0392】

○ステップ08：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

10



【0393】

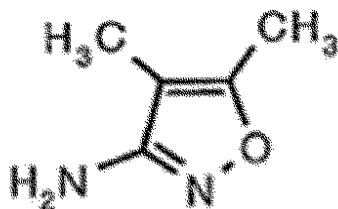
20

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、それにヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

30

【0394】

○ステップ09：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



40

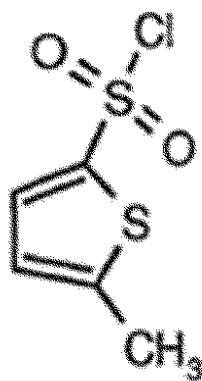
【0395】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0396】

○ステップ10：5-メチルオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

50



10

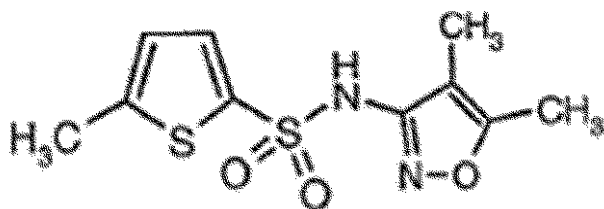
【0397】

2-メチルチオフエン（50 g、0.51モル）のクロロホルム溶液を、クロルスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に−5℃乃至0℃で加えた。次いで反応温度を0℃で3時間維持した。粗反応塊を徐々に氷冷水に投下後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0398】

20

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



30

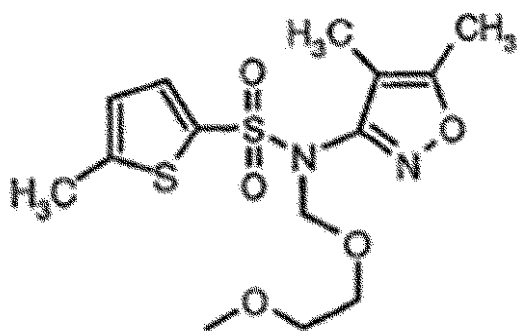
【0399】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.081モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18 gを得た。

【0400】

40

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

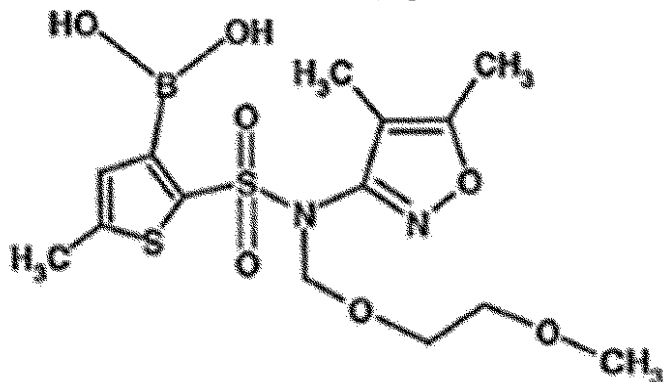
【0401】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に0℃で乾燥窒素気流下に攪拌しながら加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、反応混合物を0℃に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）をそれに加え、反応混合物を20分間攪拌後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18.2 gを得た。

20

【0402】

○ステップ13：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



30

【0403】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真

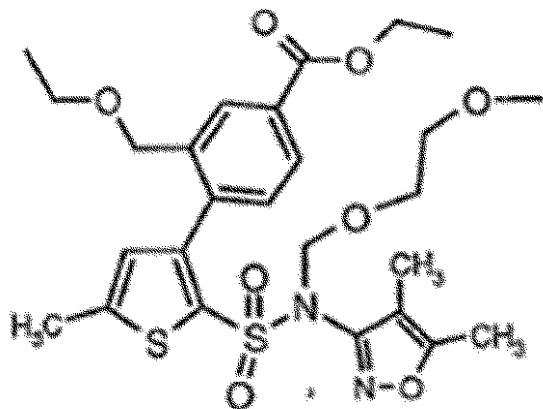
40

50

空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

【0404】

○ステップ14: (4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル



10

20

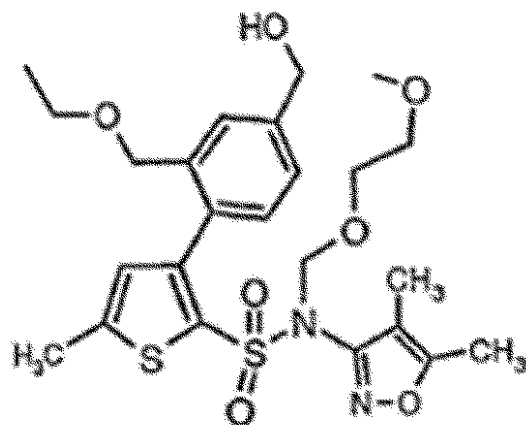
【0405】

3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (15 g、0.037 モル) と 4-プロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (11 g、0.038 モル) のトルエン (120 ml) とエタノール (60 ml) の攪拌溶液に、窒素下に 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 19 ml に 4.0 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (2.15 g、0.0018 モル) を加えた。反応混合物を 85 °C で 6 時間加熱した後濃縮し、残渣に酢酸エチル (25 ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 8 g を油状の塊として得た。

30

【0406】

○ステップ15: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)アミドの合成



10

【0407】

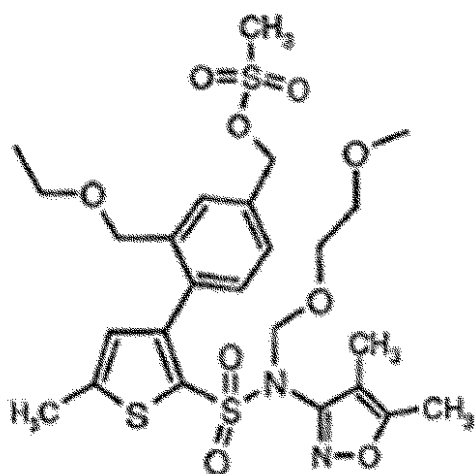
水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.70 gを得た。

20

【0408】

○ステップ16：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

30



40

【0409】

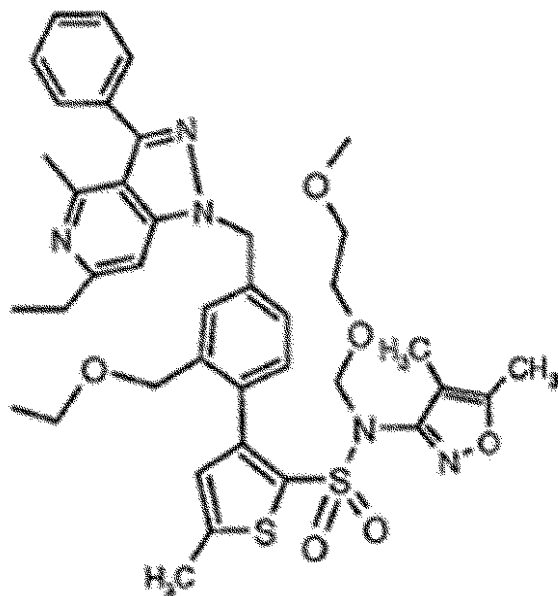
N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン10 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、メタンスルホンクロリド（0.6 ml、0.0073モル）を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入した後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で

50

抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル 3.3 g を得た。

【0410】

○ステップ 17: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

20

【0411】

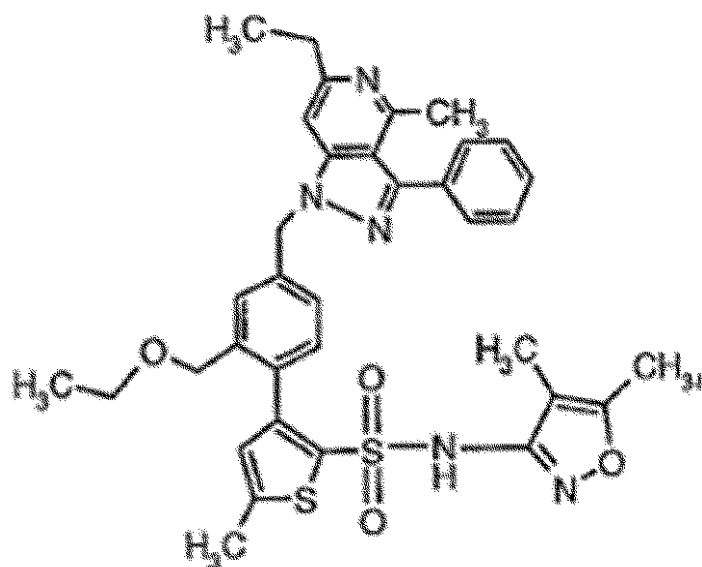
6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン(0.454 g、0.0019 mol)のジメチルフォルムアミド(6 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.110 g、0.0023 mol)を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル(1.1 g、0.0018 mmol)のN,N-ジメチルフォルムアミド(6 ml)溶液を反応混合物に滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げた後、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40 ml)で希釈後、冷水(10 ml)を加えた。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.0 g を粘稠な油状の塊として得た。

30

40

【0412】

○ステップ 18: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

【0413】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(10ml)を3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.90g、1.20ミリモル)に室温で攪拌しながら加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8に調節した。次いで反応溶液を酢酸でpH5の酸性にした後、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:2ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド100mgを得た。

20

30

【0414】

分子式: $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$

分子量: 655.83

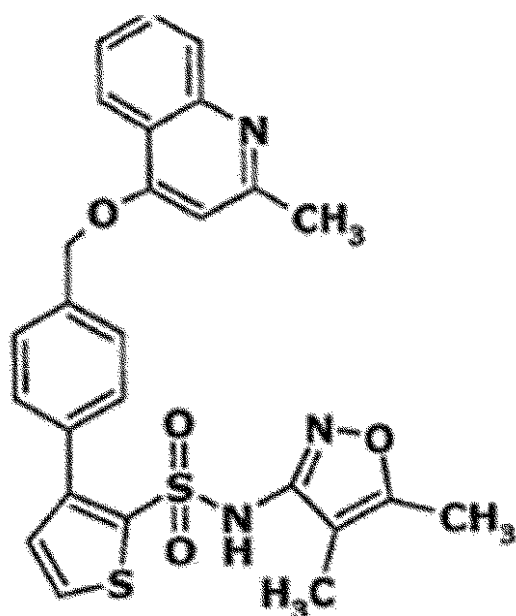
^1H NMR(DMSO- d_6) 1.01 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.64-7.67 (m, 2H), 10.71 (s, 1H)

マスペクトル: (m^{-1}) 656

[実施例10]

【0415】

40



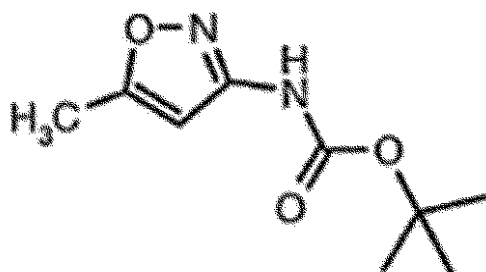
10

3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

20

【0416】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

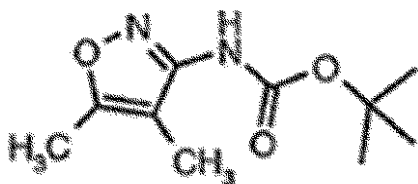
【0417】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

40

【0418】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0419】

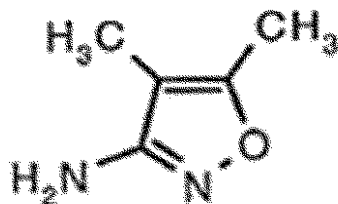
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gをえた。

10

【0420】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



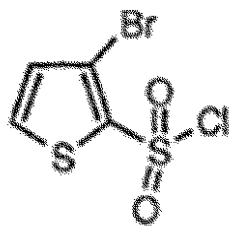
【0421】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

30

【0422】

○ステップ04：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0423】

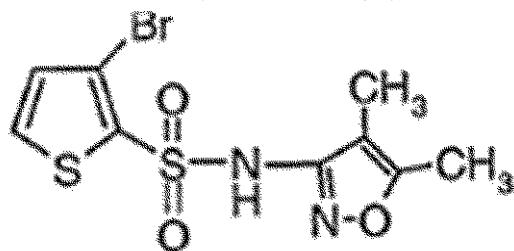
3-ブロモチオフェン(10 g、0.0617モル)を塩化メチレン(60 ml)に溶解し、この反応混合物を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25 ml、0.396モル)を-78℃で反応混合物に滴下した。次いで温度を徐々に0℃に上げ、この温度で1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだのち、塩化メチレン(100 ml)

50

1 x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物を 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-ブロモチオフエン-2-スルホンクロライド 5.4 g を得た。

【0424】

○ステップ 05 : 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



10

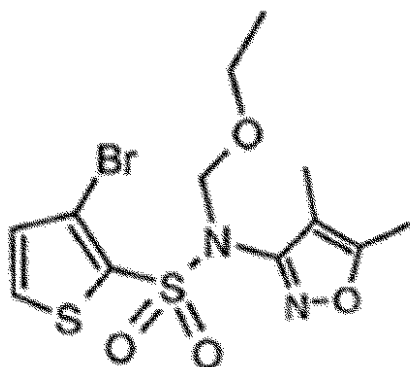
【0425】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g, 0.0178 モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g, 0.0019 モル) に、3-ブロモチオフエン-2-スルホンクロライド (5.0 g, 0.01912 モル) を 0 °C で加えた。次いで反応混合物の温度を室温 (28 °C) に徐々に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

20

【0426】

○ステップ 06 : 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-エトキシメチル) アミドの合成



30

【0427】

水素化ナトリウム (60% 鉱油)、(3.17 g, 0.066 モル) を、3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (18.6 g, 0.055 モル) の N, N-ジメチルフォルムアミド (60 ml) 溶液に -15 °C で分割して加えた。室温で 30 分攪拌後、反応混合物を氷-食塩を用いて 0 °C に冷却した。この反応混合物にクロロメトキシエタン (7.82 g, 0.082 モル) を 30 分間に滴下し、反応混合物温度を 0 °C に維持した。反応混合物を氷-食塩浴で 30 分間攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml)、次いで氷冷水 30 ml で希釈し、有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、黄色油状物の 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4,

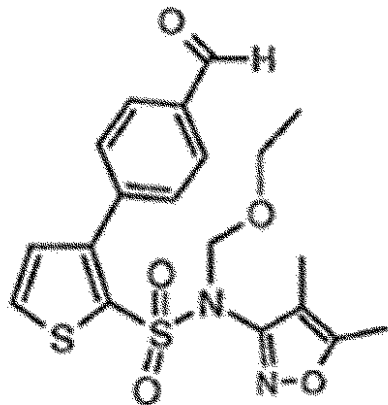
40

50

5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 8.2 gを得た。

【0428】

○ステップ07：3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成



10

【0429】

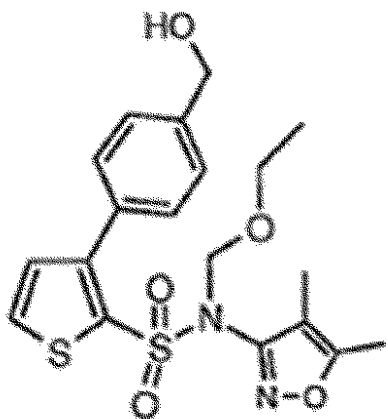
3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド(7.8 g、0.0195モル)と4-ホルミルボロン酸(2.96 g(0.0198モル)のトルエン(60 ml)とエタノール(30 ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2 M炭酸ナトリウム水溶液(水30 mlに6.27 g)を加え、混合物の攪拌を15分間続けた。次いでテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(1.14 g、0.99モル)を反応混合物に加えた後、85℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル50 mlを加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣に酢酸エチル(100 ml)、次いで冷水を加えた。層を分離し、水層を更に酢酸エチル(100 ml)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製し、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド10.2 gを油状の塊として得た。

20

30

【0430】

○ステップ08：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成



40

【0431】

水素化リチウムアルミニウム(1.4 g、0.036モル)をテトラヒドロフラン(20

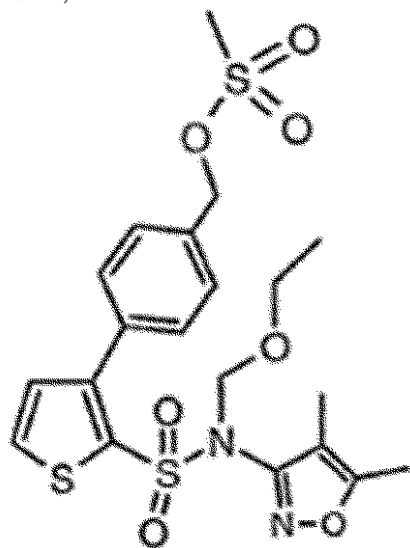
50

m l) の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に 0℃ で加えた後、3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド (10.0 g、0.024 モル) のテトラヒドロフランの 50 ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ 4 時間攪拌を続けた。次いで反応混合物に 0℃ に冷却し、苛性ソーダ水溶液 50 ml (水 100 ml に 1 g を溶解) をそれに加えた後、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状液体の 3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド 6.0 g を得た。

【0432】

10

○ステップ 09: 3- (4-メタンスルホニルメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミドの合成



20

【0433】

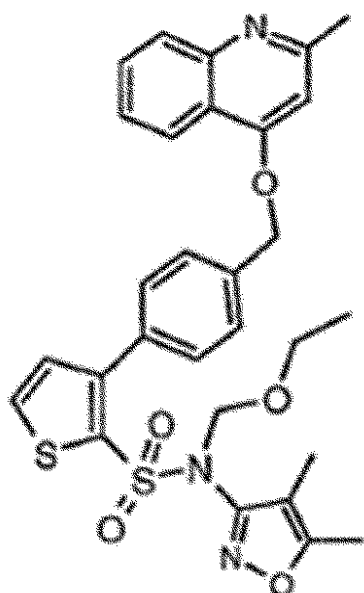
N-エチルジイソプロピルアミン (3.7 ml、0.02 モル) を 3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド (6.0 g、0.0142 モル) の塩化メチレン 60 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホン (1.32 ml、0.0161 モル) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に徐々に加えた。添加後、反応混合物の温度を室温で 3 時間維持した。次いで氷冷水を加えた後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) により抽出した。一緒にした有機抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、粘稠液体の 3- (4-メタンスルホニルメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド 6.0 g を得た。

30

40

【0434】

○ステップ 10: 3- [(4- (2-メチルキノリン-4-イルオキシメチルメチル) フェニル)] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミドの合成



10

【0435】

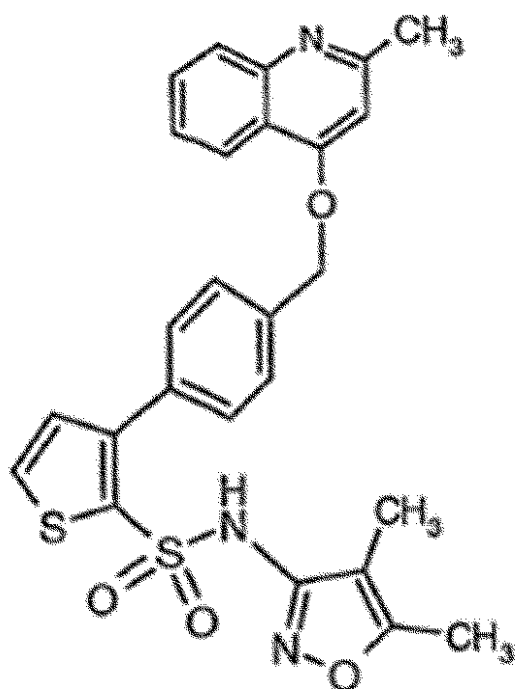
2-メチル-1H-キノリン-4-オン (0.16 g、1.0ミリモル) のジメチルフォルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (72 mg、1.5ミリモル) を乾燥窒素ガス気流下、0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に上げ30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、3-[(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド (0.5 g、1.0ミリモル) のジメチルフォルムアミド 5 ml の溶液を滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却後、酢酸エチル (40 ml)、次いで水 10 ml を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50 ml x 2回) で抽出し、一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[(4-[(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) エトキシメチルアミド 510 mg をガム状液体として得た。

20

30

【0436】

○ステップ 11: 3-[(4-[(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



10

20

【0437】

エタノール（6ml）と6N塩酸水溶液6mlを3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）エトキシメチルアミド（0.51g、0.90ミリモル）に室温で加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮し、得られた残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節後、酢酸エチル（50ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、黄色固体の3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）アミド90mgを得た。

30

【0438】

分子式： $C_{26}H_{23}N_3O_4S_2$

分子量：505.61

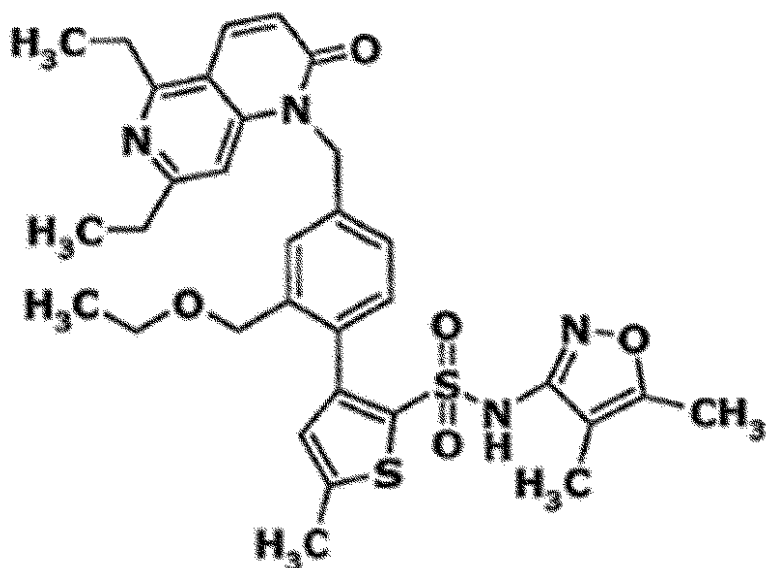
^1H NMR（DMSO-d₆）1.54（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 2.63（s, 3H）, 5.41（s, 2H）, 7.12-7.18（m, 2H）, 7.48-7.53（m, 1H）, 7.55-7.58（m, 2H）, 7.59-7.61（m, 2H）, 7.68-7.73（m, 1H）, 7.85-7.88（m, 2H）, 8.13-8.16（m, 2H）, 10.93（s, 1H）

マススペクトル：（m⁻¹）504

〔実施例11〕

【0439】

40



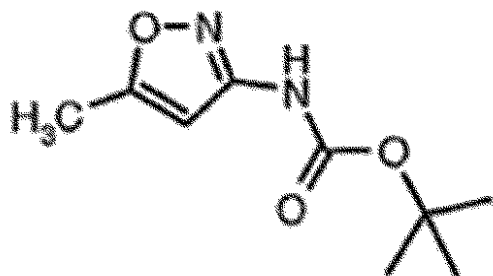
10

20

3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0440】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

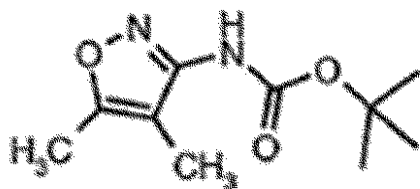
【0441】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(130mg)を得た。

40

【0442】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0443】

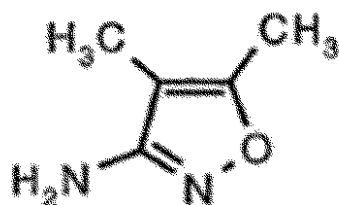
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (20 g、0.10モル) を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン (150 ml) に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (35 ml、0.221モル) を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム (106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液) を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル (12 ml、0.15モル) をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液 (60 ml) で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン (50 ml) で洗浄し真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル 22 g をえた。

10

【0444】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



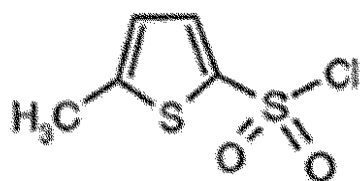
【0445】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036モル) を0℃でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108モル) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン 9 g を得た。

30

【0446】

○ステップ04：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0447】

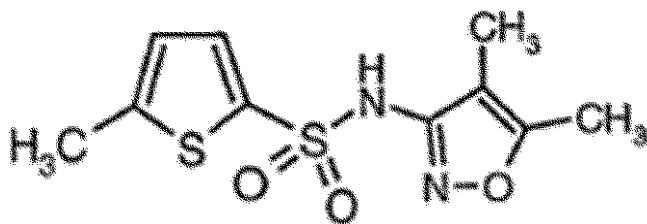
2-メチルチオフエン (50 g、0.51モル) のクロロホルム (100 ml) 溶液を、クロルスルホン酸 (105 ml、1.53モル) のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後

50

に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0448】

○ステップ 05：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

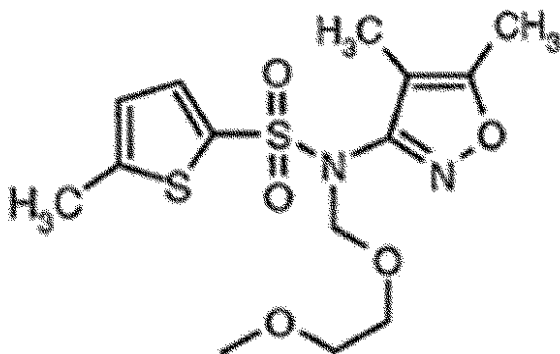
【0449】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して褐色固体の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

20

【0450】

○ステップ 06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0451】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を N, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に 0℃ で乾燥窒素気流下に攪拌しながら加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に再冷却した後、メトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を反応混合物に滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル（90 ml）をそれに加え、反応混合物を 20 分間攪拌後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18.2 g を得

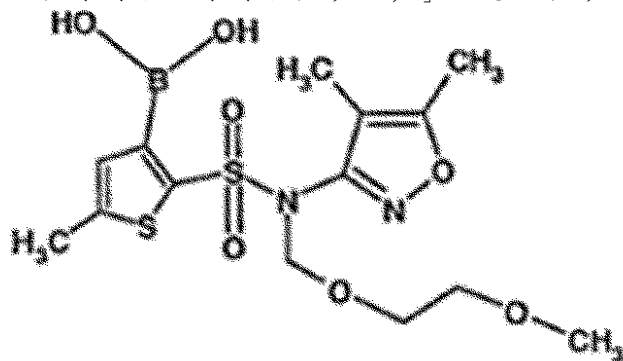
40

50

た。

【0452】

○ステップ07：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



10

【0453】

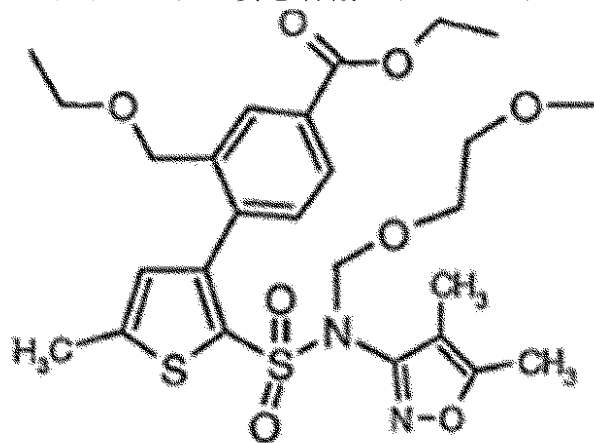
5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

20

30

【0454】

○ステップ08：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成



40

【0455】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(4g、0.0139モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

50

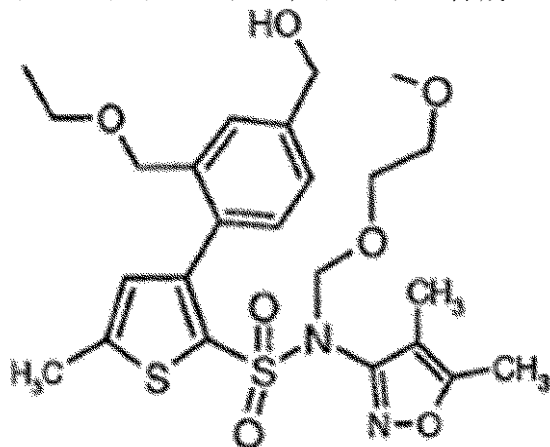
(I I) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) を 45 分以内に更に加え、最後に反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml)、次いで水を加えた。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

10

【0456】

○ステップ 09: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

20



30

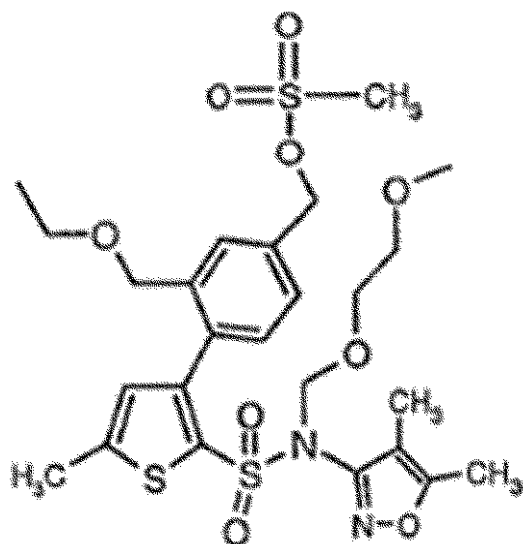
【0457】

水素化リチウムアルミニウム (1.4 g、0.037 モル) を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシフェニル) 酢酸エチルエステル (8 g、0.014 モル g) のテトラヒドロフラン 35 ml の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を 4 時間攪拌した。0 °C で苛性ソーダ水溶液 (水 100 ml に 1 g を溶解) を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミド 4.5 g を得た。

40

【0458】

○ステップ 10: メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



10

【0459】

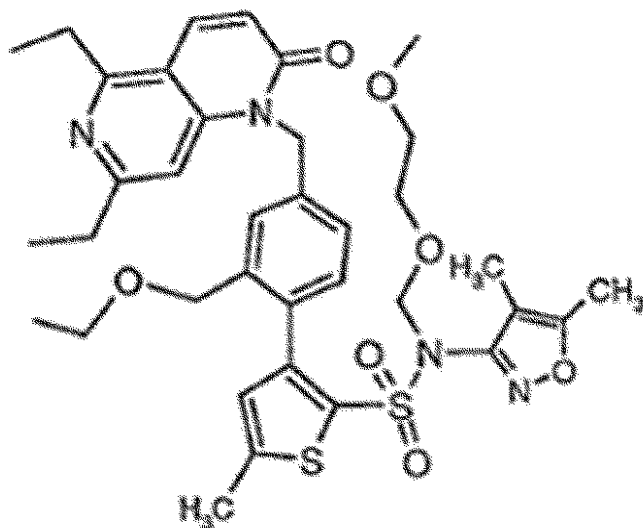
N-エチルジイソプロピルアミン（3.35 ml、0.0193 モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（6.7 g、0.0127 モル）の塩化メチレン50 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド（1.8 g、0.0157 モル）を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入した後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル7.2 gを得た。

20

【0460】

○ステップ11：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

30



40

【0461】

50

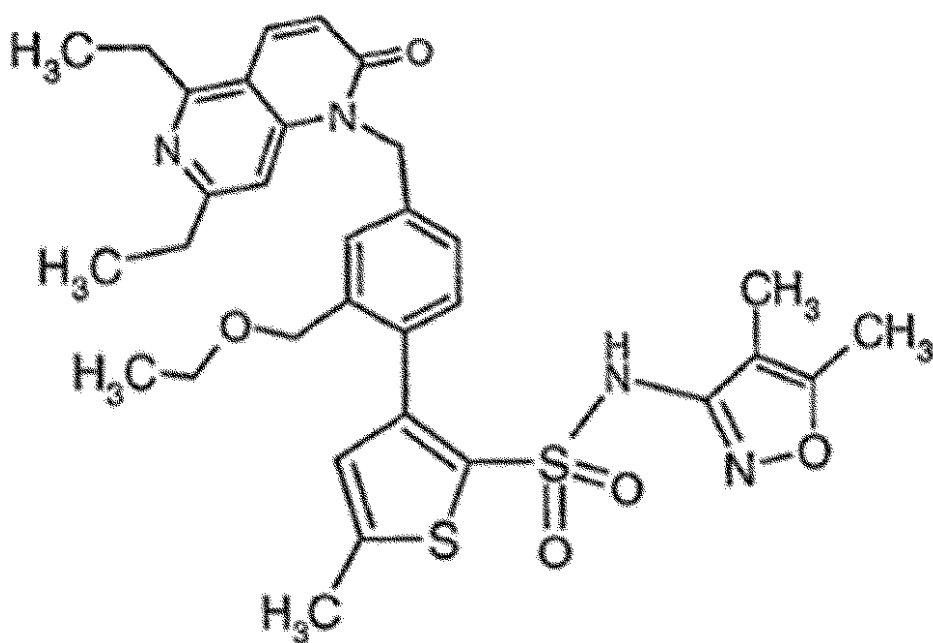
5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.7 g、0.00346 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (6 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.166 g、0.00346 モル) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-[2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフエン-3-イル] -3-エトキシメチルベンジルエステル (1.9 g、0.00315 ミリモル) のN, N-ジメチルフォルムアミド6 mlの溶液を0℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に室温も上げた後、24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml) で希釈後、冷水10 mlを加えた。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

10

【0462】

○ステップ12: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

20



30

【0463】

エタノール (10 ml) と6N塩酸水溶液 (8 ml) を、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.2 g、1.69 ミリモル) に室温で攪拌しながら加えた。反応混合物を90℃で3時間加熱した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8に調節した。次いでこの溶液を酢酸エチル (35 ml x 2回) で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラム

40

50

クロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド700mgを得た。

【0464】

分子式： $C_{32}H_{36}N_4O_5S_2$

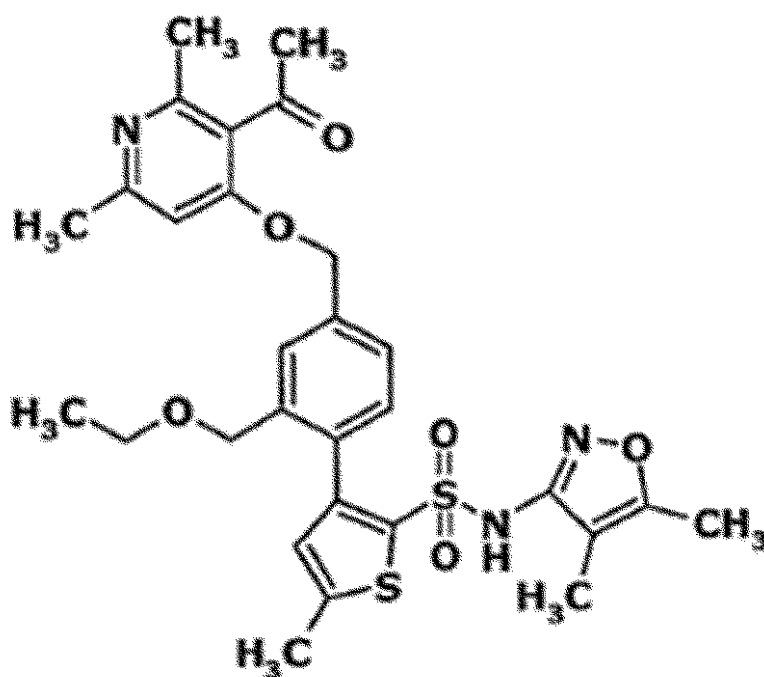
分子量：620.78

^1H NMR (DMSO d_6) : 0.98 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.70-6.92 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 10.65 (s, 1H)

マスペクトル： (m^{-1}) 619

[実施例12]

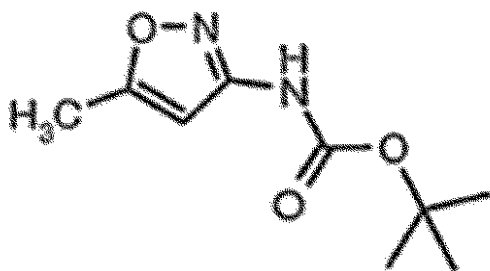
【0465】



3-[4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0466】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



10

20

30

40

50

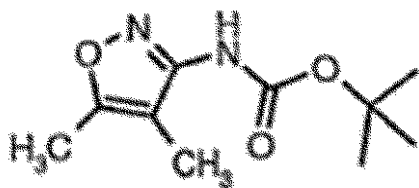
【0467】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

10

【0468】

○ステップ02：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



20

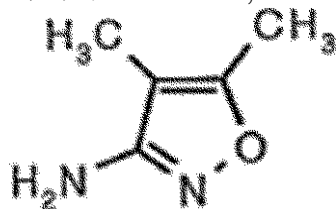
【0469】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

30

【0470】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



40

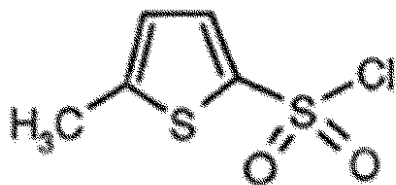
【0471】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して。黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

50

【0472】

○ステップ04：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



10

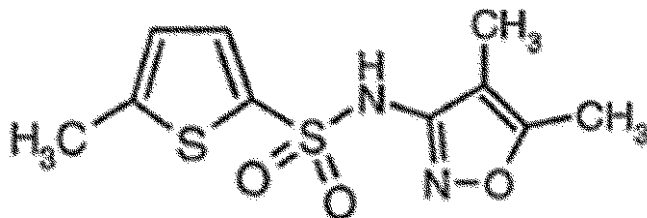
【0473】

2-メチルチオフェン（50 g、0.51モル）のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持し、粗反応塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0474】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

20



【0475】

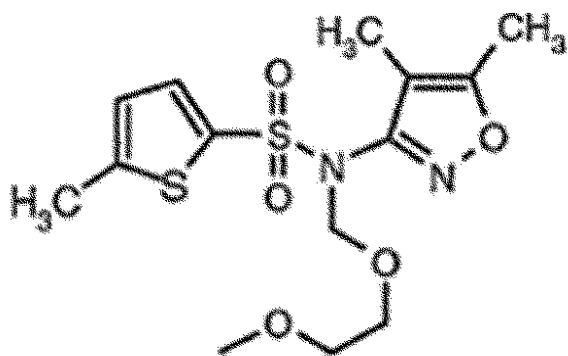
30

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18 gを得た。

【0476】

40

○ステップ06：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

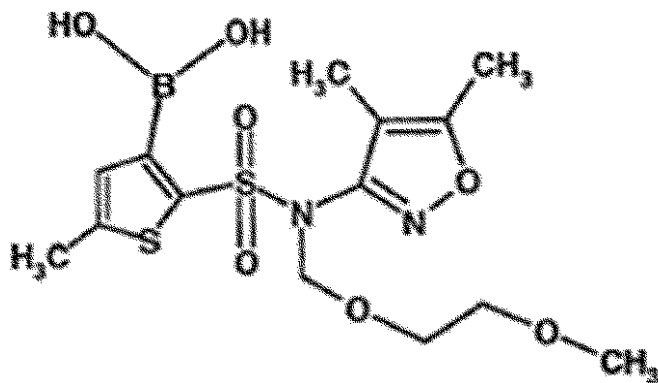
【0477】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18.2 gを得た。

20

【0478】

○ステップ07：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエン-2-スルホンアミドの合成



30

【0479】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出し

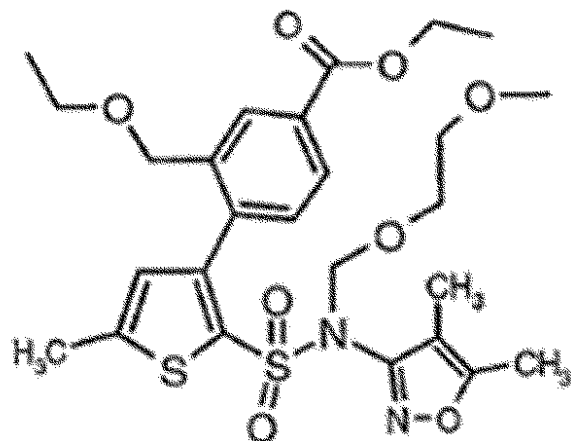
40

50

た。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0480】

○ステップ08：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



10

20

【0481】

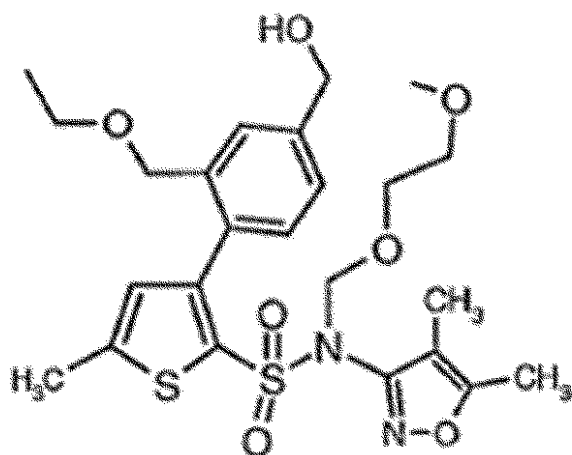
4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(4g、0.0139モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(1g、0.00142モル)を乾燥窒素気流下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水20mlに4.3g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、60℃に加熱した。この混合物に3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5.5g、0.0136モル)の溶液を45分以内に滴下後、反応物を60分間還流した。60分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5.5g、0.0136モル)溶液を45分以内に更に加えた。最後に反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(100ml)、次いで水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル7gを淡黄色油状の塊として得た。

30

40

【0482】

○ステップ09：3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチルアミドの合成



10

【0483】

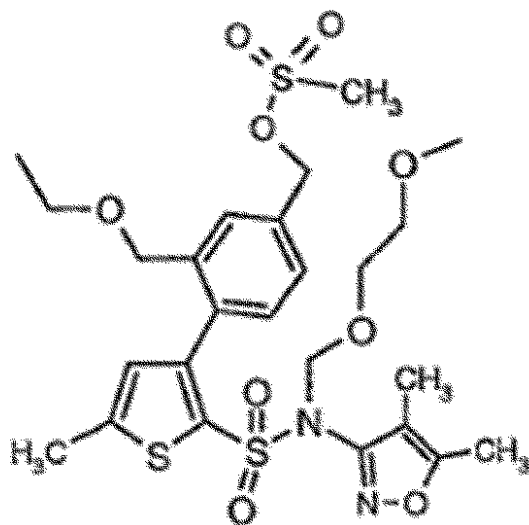
水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.5 gを得た。

20

【0484】

○ステップ10：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

30



40

【0485】

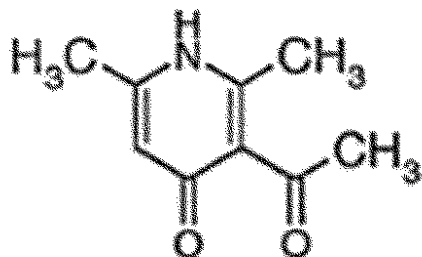
N-エチルジイソプロピルアミン（3.35 ml、0.0193モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド（6.7 g、0.00127モル）の塩化メチレン50 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後

50

、メタンスルホニルクロリド（1.8 g、0.0157モル）を徐々に加えた。反応混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

【0486】

○ステップ11：3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-1-オンの合成



10

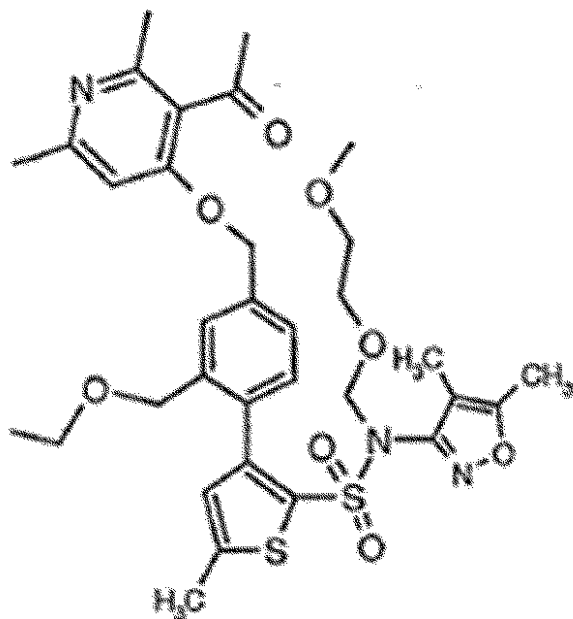
【0487】

4-アミノ-3-ペンテン-2-オン12 g（0.12モル）と2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキセン-4-オン25 g（0.176モル）の混合物を油浴上で120℃で、3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出固体を減圧下に濾別し、エーテルで洗浄し真空乾燥して、白色結晶固体の3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-1-オン5 gを得た。

20

【0488】

○ステップ12：3-〔4-（3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

40

【0489】

3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン（0.451 g、0.0027モル）のジメチルフォルムアミド（6 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（0.132 g、0.00275モル）を乾燥窒素気流下に-15℃で滴下した

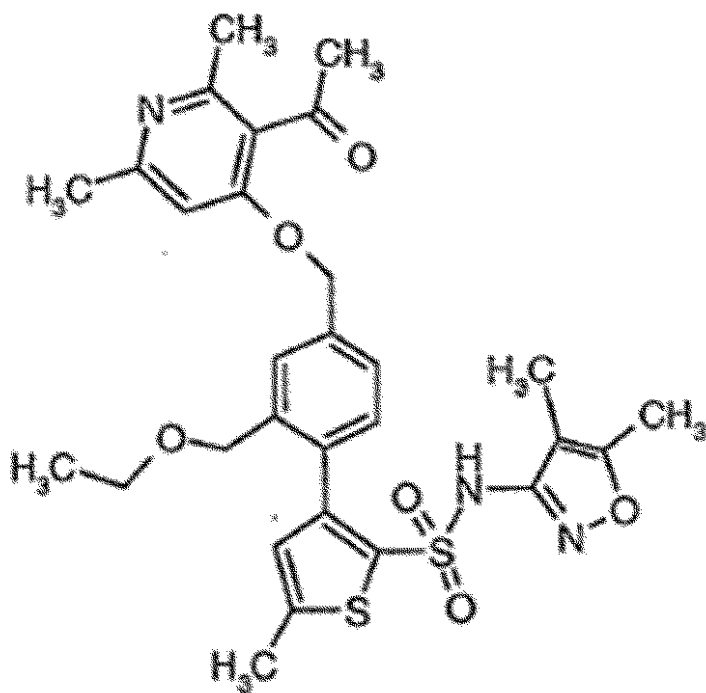
50

。添加終了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1.5g、0.00248モル)のN,N-ジメチルフォルムアミド9mlの溶液を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げた後、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水(10ml)で希釈した。有機層を分離後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド800mgを粘稠な油状の塊として得た。

10

【0490】

○ステップ13: 3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



20

30

【0491】

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.80g、1.19ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を90℃で3時間加熱した後真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8に調節した。この溶液を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド200mgを得た。

40

50

【0492】

分子式： $C_{29}H_{33}N_3O_6S_2$

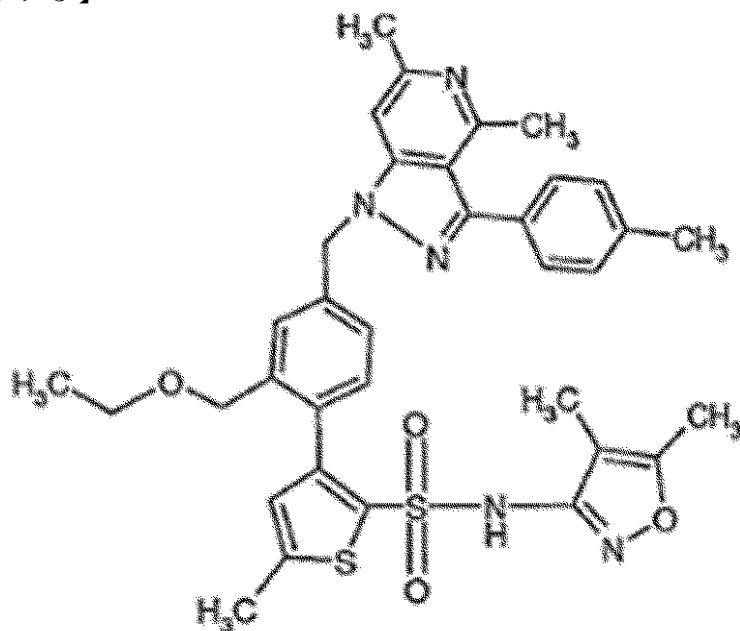
分子量：583.72

 ^1H NMR (DMSO d_6) : 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)
マスペクトル：(m^{-1}) 582

[実施例13]

【0493】

10



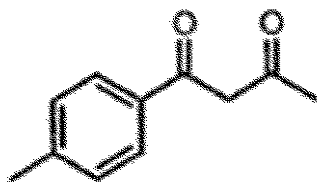
20

3-[4-(4,6-ジメチル-3-ピラゾル[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

30

【0494】

○ステップ01：1-p-トリルブタン-1,3-ジオンの合成



40

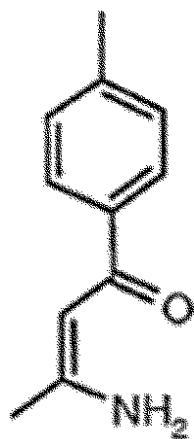
【0495】

水素化ナトリウム(60%鉱油)(7.49g、0.31モル)を0℃に冷却したN,N-ジメチルフォルムアミド50mlに加えた後、4-メチルアセトフェノン(38g、0.284モル)の乾燥酢酸エチル(56ml、0.56モル)溶液を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の1-p-トリルブタン-1,3-ジオン41gを得た。

【0496】

○ステップ02：3-アミノ-1-p-トリル-2-ブテン-1-オンの合成

50



10

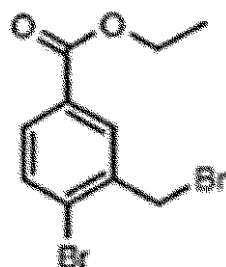
【0497】

1-*p*-トリルブタン-1, 3-ジオン (41 g、0.23 モル) と酢酸アンモニウム (71.8 g、0.93 モル) 混合物を、乾燥メタノール (200 ml) 中で室温で24時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた後、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8の塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-アミノ-1-*p*-トリル-2-ブテン-1-オン 25 gを得た。

20

【0498】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成



30

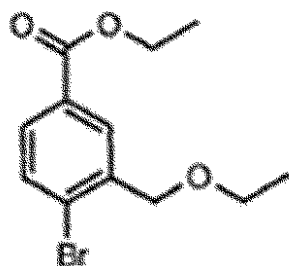
【0499】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 モル) の四塩化炭素 100 ml の溶液に、N-ブロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 モル、水中75%) を加え、この混合物を10時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。次いで濾液を濃縮し、このようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎して精製して固体生成物を得、濾過し真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル 17.5 gを得た。

40

【0500】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



10

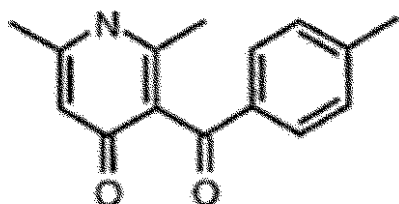
【0501】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054モル)の冷却エタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074モル)とN,N-ジメチルホルムアミド12mlを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0502】

○ステップ05: 2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

20



【0503】

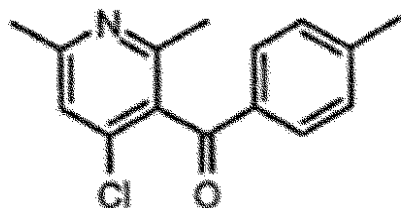
30

2, 2, 6-トリメチル-[1, 3]-ジオキシシン-4-オン(24.36g、0.17モル)と3-アミノ-1-p-トリル-2-ブテン-1-オン(15g、0.086モル)混合物を、120℃で2時間加熱還流した。反応混合物を溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより直接精製し、2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン3.2gを得た。

【0504】

○ステップ06: (4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-p-トリルメタノンの合成

40



【0505】

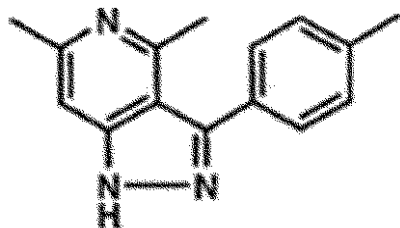
2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン(3.2g、0.013モル)を冷(0℃)オキシ塩化リン20mlに加えた。反応混合物を100℃で8時間攪拌加熱した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残

50

渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、黄色油状物の（4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル）-p-トリルメタノン 3.2 gを得た。

【0506】

○ステップ07：4,6-ジメチル-3-p-トリル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成



10

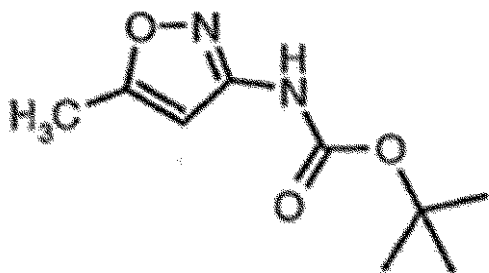
【0507】

（4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル）-p-トリルメタノン（3.2 g、0.001 mol）のエタノール（10 ml）溶液に、ヒドラジン水和物（5.8 ml、0.185 mol）を加えた後、酢酸を二滴加えた。添加終了後、反応混合物の温度を徐々に上げて還流し、その温度で6時間維持した。反応混合物を室温に冷却後、真空下に蒸発した。粗な塊状物を水に投入し、このようにして得た固体を濾別し真空下に乾燥して、4,6-ジメチル-3-p-トリル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1.6 gを得た。

20

【0508】

○ステップ08：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

【0509】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019 mol）をピリジン（200 ml、2.545 mol）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12 mol）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 gを得た。

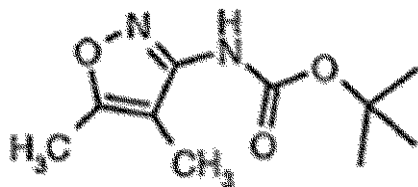
40

【0510】

○ステップ09：（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-

50

ブチルエステルの合成



【0511】

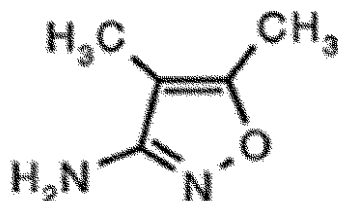
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

10

【0512】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



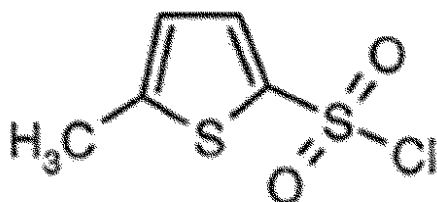
【0513】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

30

【0514】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0515】

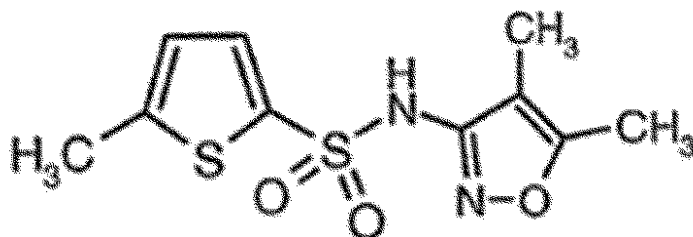
2-メチルチオフエン(50g、0.51モル)のクロロホルム(100ml)溶液を、クロスルホン酸(105ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。次いで反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入

50

後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 gを得た。

【0516】

○ステップ12：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

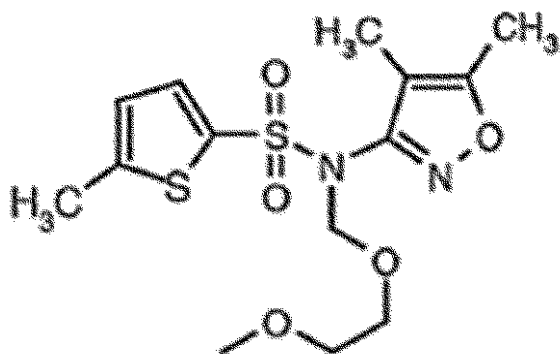
【0517】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 gを得た。

20

【0518】

○ステップ13：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0519】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽

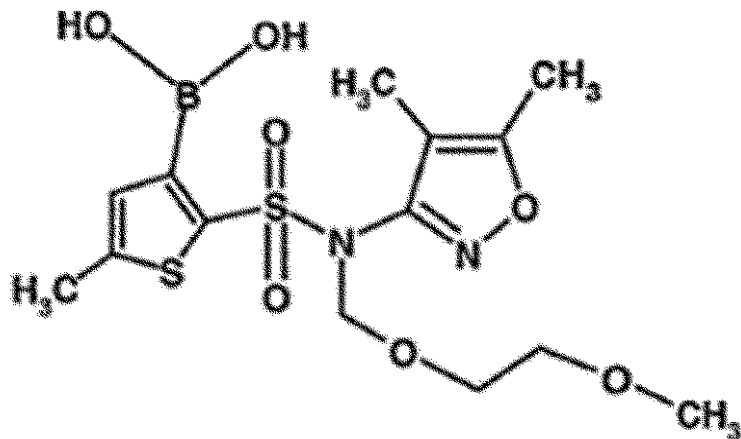
40

50

出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 18.2 g を得た。

【0520】

○ステップ 14：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成



10

20

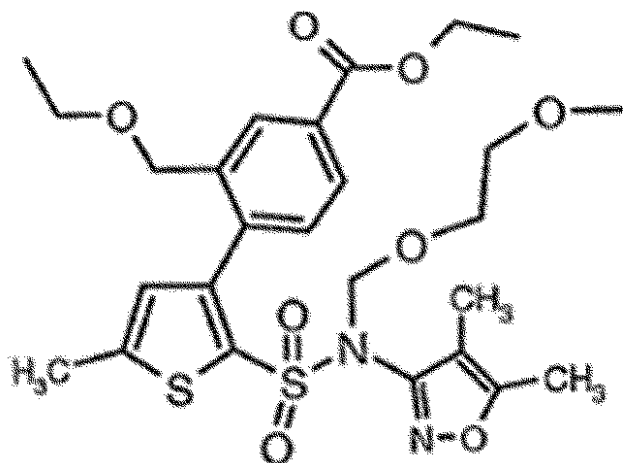
【0521】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g、0.038 モル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウム (60 ml、0.097 モル、15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml、0.062 モル) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

30

【0522】

○ステップ 15：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成



10

【0523】

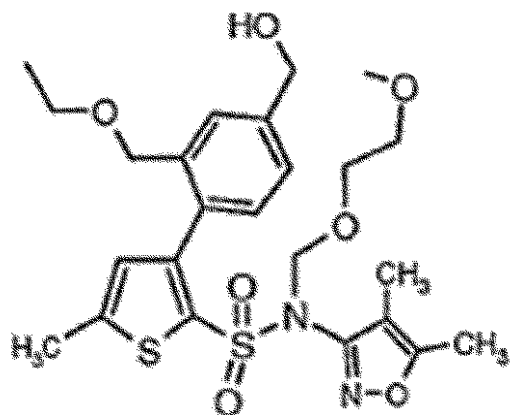
4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル（4 g、0.0139モル）のジメトキエタン（50 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（1 g、0.00142モル）を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水20 mlに4.3 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン25 ml中に5.5 g、0.0136モル）の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。60分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン25 ml中に5.5 g、0.0136モル）の溶液を45分以内に更に加えた。次いで反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（100 ml）をそれに加えた後、水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4：1ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル7 gを淡黄色油状の塊として得た。

20

30

【0524】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



40

50

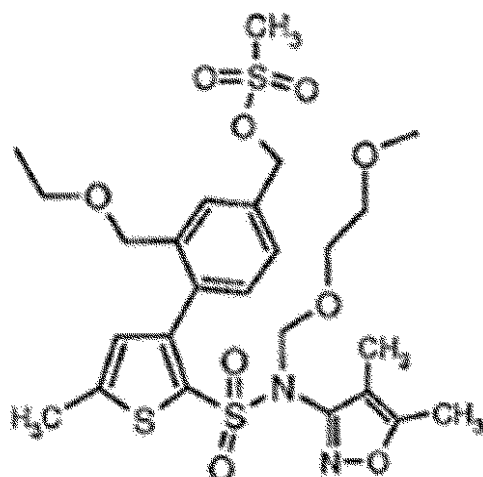
【0525】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）をテトラヒドロフラン（80 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.7 gを得た。

10

【0526】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



20

30

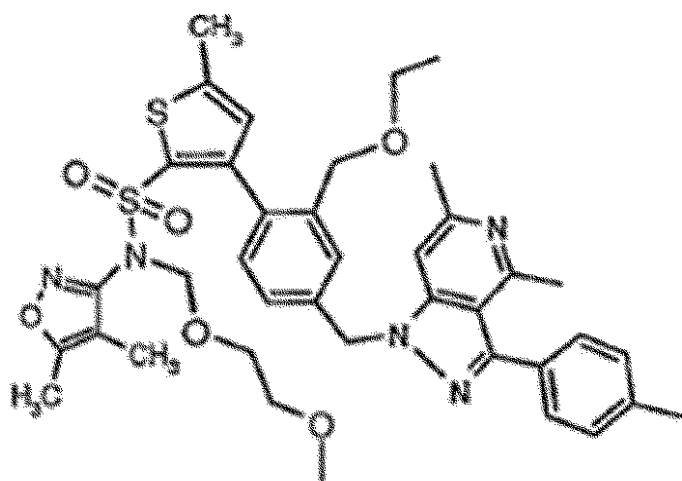
【0527】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン30 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（0.6 ml、0.0073モル）を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色液体のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

40

【0528】

○ステップ18：3-〔4-（4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

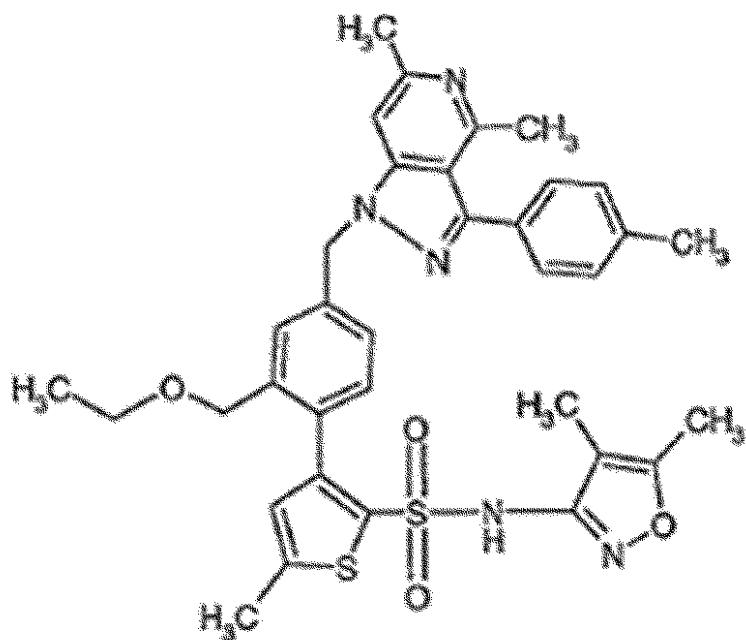
【0529】

4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(0.78 g、3.3ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.24 g、5ミリモル)を乾燥窒素気流下、-15℃で滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、30分間その温度で維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-エトキシメチルベンジルエステル(2 g、3.3ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド10 mlの溶液を滴下した後、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル(40 ml)、次いで冷水(10 ml)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗3-[4-(4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

30

【0530】

○ステップ19: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



10

【0531】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、粗3-[4-(4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.2g、2.95ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300mgを得た。

20

30

【0532】

分子式： $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$

分子量：655.84

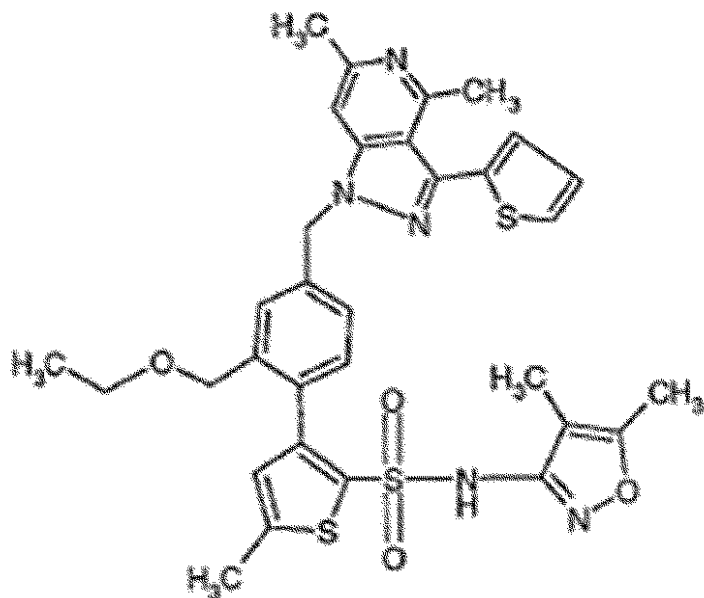
^1H NMR(DMSO- d_6): 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 3H), 10.75 (s, 1H)

マスペクトル： $(m+1)$ 656.2

40

[実施例14]

【0533】



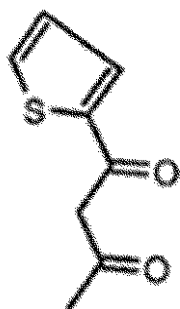
10

3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

20

【0534】

○ステップ01：1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成



30

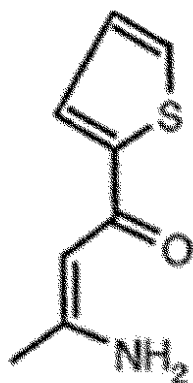
【0535】

水素化ナトリウム(60%鉱油)(4.18g、0.17mol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに、乾燥窒素気流下に0℃で加えた。この混合物に2-アセチルチオフエン(20g、0.16mol)の乾燥酢酸エチル(31ml、0.32mol)溶液を加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン27gを得た。

40

【0536】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成



10

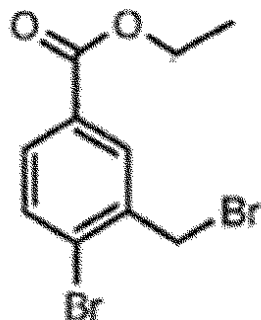
【0537】

1-チオフエン-2-イルブタン-1, 3-ジオン (26.5 g、0.16 モル) と酢酸アンモニウム (48.6 g、0.63 モル) 混合物を、乾燥メタノール (260 ml) 中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 の塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン 16.8 g を得た。

20

【0538】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成



30

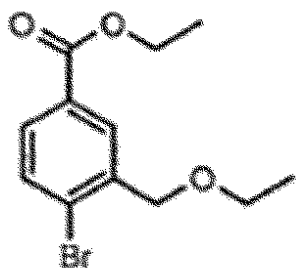
【0539】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 モル) の四塩化炭素 100 ml の溶液に、室温で N-ブロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 モル、水中 75%) を加え、混合物を 10 時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎し精製して固体生成物を得、濾過し、真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル 17.5 g を得た。

40

【0540】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



10

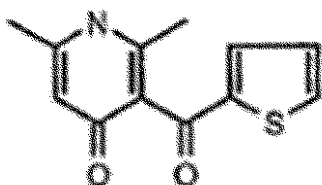
【0541】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054モル)の冷却(0℃)したエタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074モル)とN,N-ジメチルホルムアミド12mlを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0542】

○ステップ05: 2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

20



【0543】

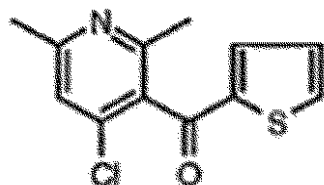
2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(28.6g、0.20モル)と3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オン(16.8g、0.10モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。残渣を溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより直接精製し、2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン4.6gを得た。

30

【0544】

○ステップ06: (4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-チオフェン-2-イルメタノンの合成

40



【0545】

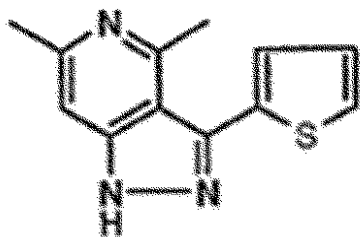
2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン(4.6g、0.01モル)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を100℃で8時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残

50

渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、（4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル）-チオフェン-2-イルメタノン 4.35 gを得た。

【0546】

○ステップ07：4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成



10

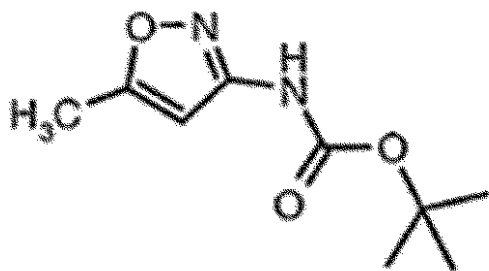
【0547】

（4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル）チオフェン-2-イルメタノン（4.35 g、0.02 mol）をエタノール（20 ml）に取った。この混合物にヒドラジン水和物（6 ml、0.185 mol）を加えた後、酢酸を二滴加えた。温度を徐々に上げて混合物を加熱還流し、その温度で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、このようにして得た固体を濾別し真空乾燥して、4, 6-ジメチル-3-チオフェン-3-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン 4.48 gを得た。

20

【0548】

○ステップ08：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

【0549】

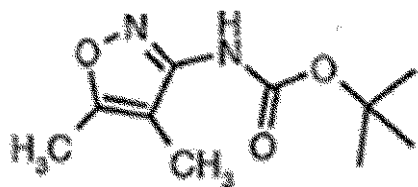
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019 mol）をピリジン（200 ml、2.545 mol）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12 mol）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 gを得た。

40

【0550】

○ステップ09：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

50



【0551】

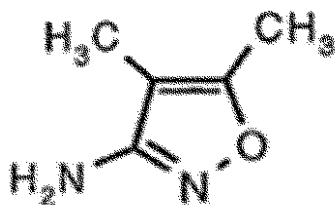
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空下に乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

10

【0552】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



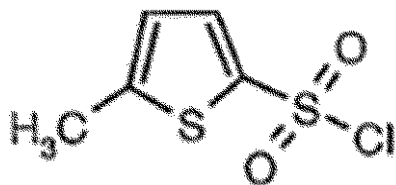
【0553】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

30

【0554】

○ステップ11：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0555】

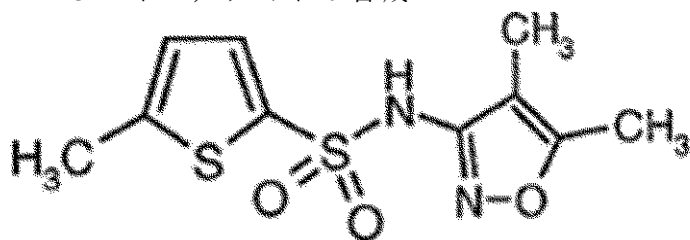
2-メチルチオフェン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、クロルスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチ

50

オフエン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0556】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

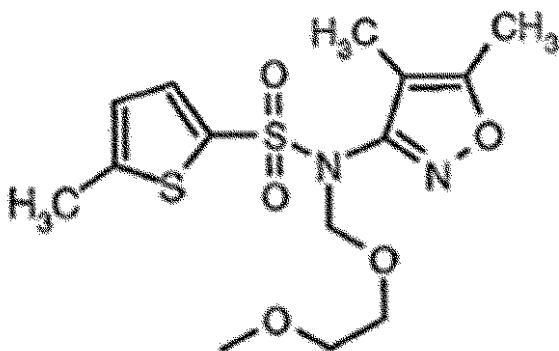
【0557】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

20

【0558】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0559】

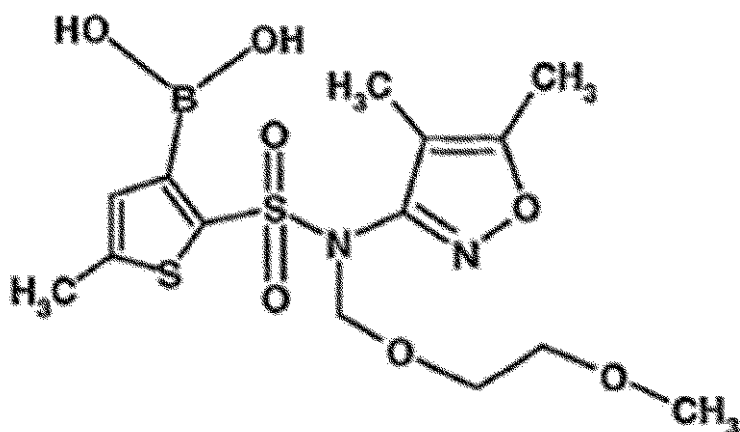
水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60% 鉱油分散液）をN, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物に塩化メトキシエトキシメチル（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18.2 g を得た。

40

50

【0560】

○ステップ14：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成



10

【0561】

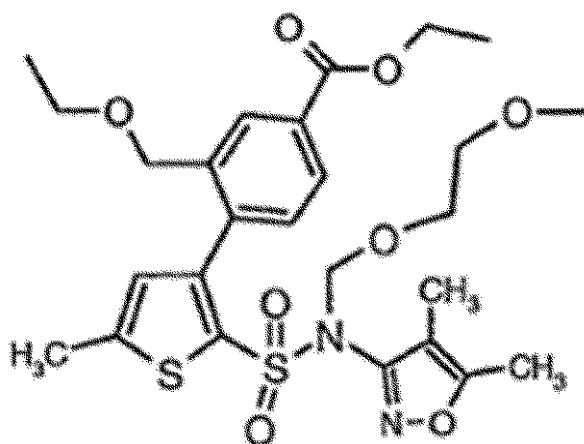
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78°C に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78°C で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0°C に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を -10°C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

20

30

【0562】

○ステップ15：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成



40

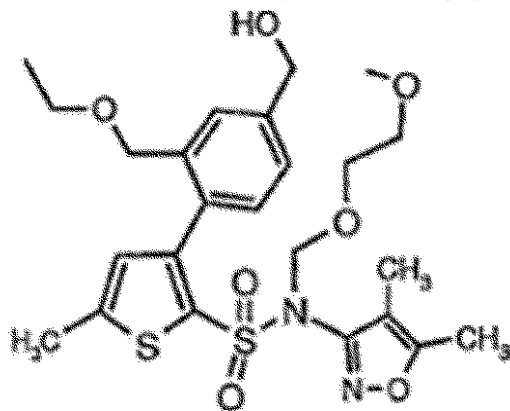
50

【0563】

4-ブromo-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.0139 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に更に加えた。反応混合物を 4 時間還流し、室温 12 時間で攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml) を加えた後、水を加えた。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0564】

○ステップ 16: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

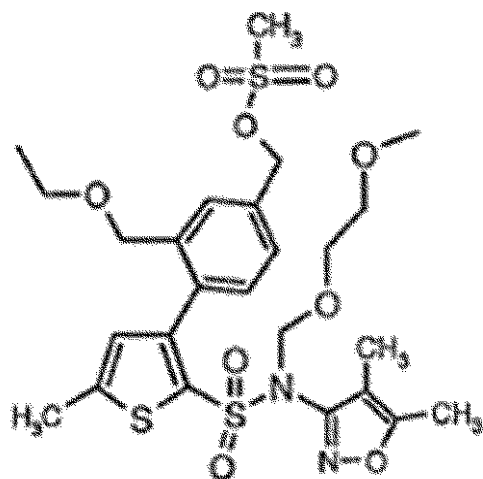


【0565】

水素化リチウムアルミニウム (1.4 g、0.037 モル) を、テトラヒドロフラン (70 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 8 g (0.014 モル) のテトラヒドロフラン 35 ml の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を 4 時間攪拌した。0 °C で苛性ソーダ水溶液 (水 100 ml に 1 g を溶解) を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性にした後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 4.7 g を得た。

【0566】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



10

20

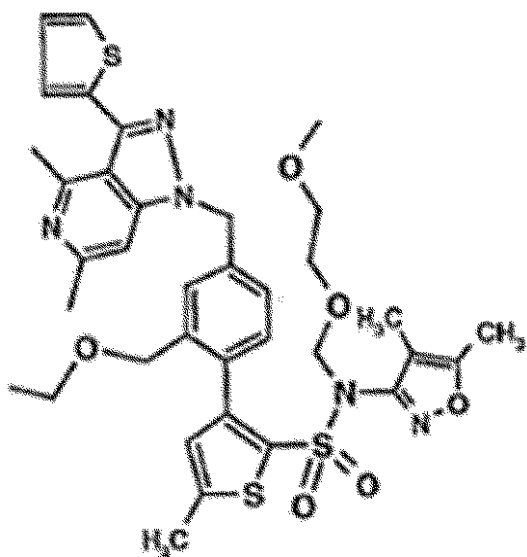
【0567】

N-エチルジイソプロピルアミン(2.13ml、0.012モル)を3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(3.2g、0.0060モル)の塩化メチレン30mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン(0.6ml、0.0073モル)を徐々に加えた。反応混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3gを得た。

30

【0568】

○ステップ18：3-〔4-(4, 6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



10

【0569】

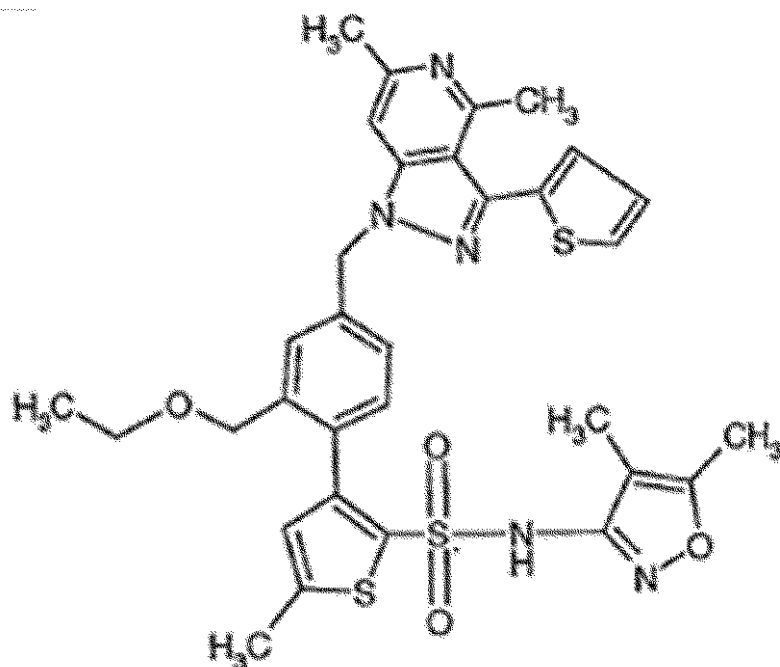
4, 6-ジメチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン (0.76g、3.3ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.24g、5ミリモル) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル (2g、3.3ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド10mlの溶液を滴下した後、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40ml) で希釈後、冷水 (10ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.1gを粘稠な油状の塊として得た。

20

30

【0570】

○ステップ19：3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフエン-イルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



10

20

【0571】

エタノール（10ml）と6N塩酸水溶液（8ml）を、粗3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-(2-メトキシエトキシメチル)アミド（2.1g、2.8ミリモル）に室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル（30ml x 3回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド320mgを得た。

30

【0572】

分子式： $C_{32}H_{33}N_5O_4S_3$

分子量：647.84

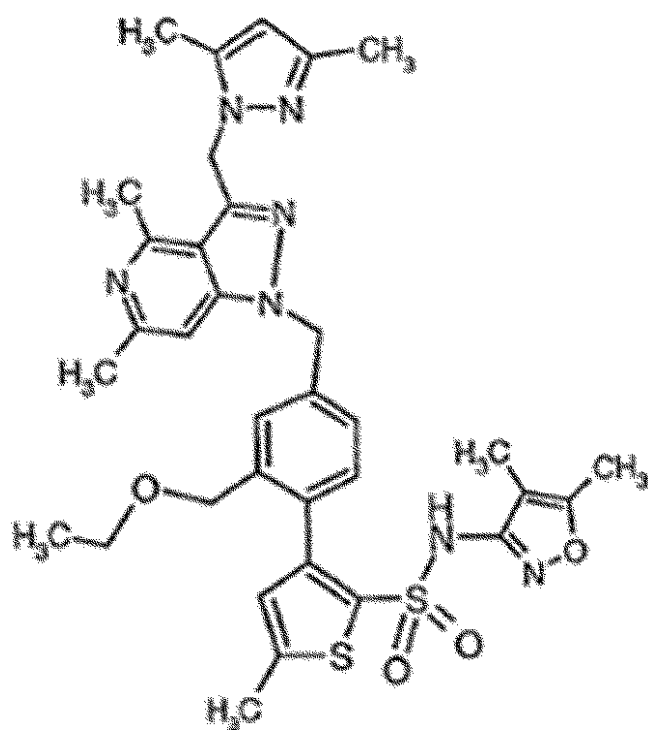
^1H NMR（DMSO-d₆）：1.01（t, J=7.2Hz, 3H）, 1.47（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 2.47（s, 3H）, 2.53（s, 3H）, 2.66（s, 3H）, 3.22-3.27（m, 2H）, 4.05（s, 2H）, 5.69（s, 2H）, 6.70-6.71（m, 1H）, 6.93-6.95（m, 1H）, 7.06-7.09（m, 1H）, 7.23-7.25（m, 1H）, 7.34（s, 1H）, 7.52-7.53（m, 2H）, 7.71-7.73（m, 1H）, 10.76（s, 1H）

40

マスペクトル：（m⁺）648.1

〔実施例15〕

【0573】



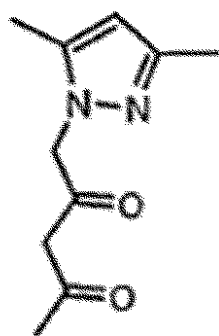
10

20

3 - { 4 - [3 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イルメチル) - 4, 6 - ジメチル - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - エトキシメチルフェニル } - 5 - メチルチオフエン - 2 - スルホン酸 (4, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル) アミド。

【 0 5 7 4 】

○ステップ 0 1 : 1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2, 4 - ジオンの合成



30

【 0 5 7 5 】

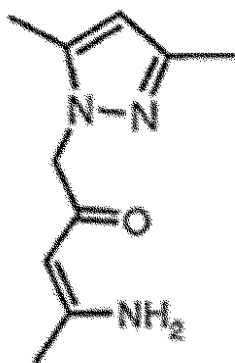
水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油) (8 . 6 g、0 . 1 7 9 モル) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) に、乾燥窒素気流下に 0 °C で加えた。この混合物に 3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチルエステル (3 0 g、0 . 1 6 4 モル) の乾燥アセトン (1 1 . 4 m l、0 . 1 9 6 モル) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (1 0 0 m l x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2, 4 - ジオン 2 6 g を得た。

40

【 0 5 7 6 】

○ステップ 0 2 : 4 - アミノ - 1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンエテ - 2 - オンの合成

50



10

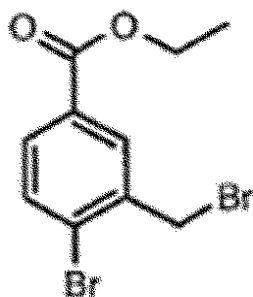
【0577】

1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)ペンタン-2,4-ジオン(26g、0.134モル)と酢酸アンモニウム(52g、0.675モル)混合物を、乾燥メタノール(260ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、4-アミノ-1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-3-ペンエテン-2-オン20gを得た。

20

【0578】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成



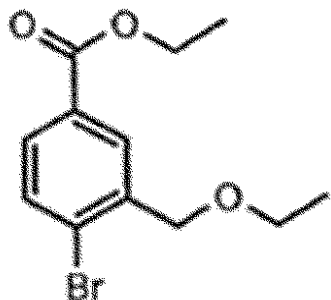
30

【0579】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル(28g、0.11モル)の四塩化炭素100mlの溶液に、N-ブロモサクシイミド22.65g(0.12モル)と過酸化ベンゾイル(1.4g、0.005モル、水中75%)を加え、混合物を10時間還流した。次いで混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン(100ml)で粉碎して精製し固体生成物を得、濾過し、真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル17.5gを得た。

【0580】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



50

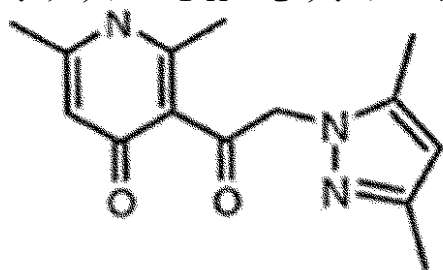
【0581】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054mol)の冷却(0℃)したエタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074mol)とN,N-ジメチルフォルムアミド(12ml)を加えた。反応混合物を4時間室温で攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0582】

10

○ステップ05: 3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成



20

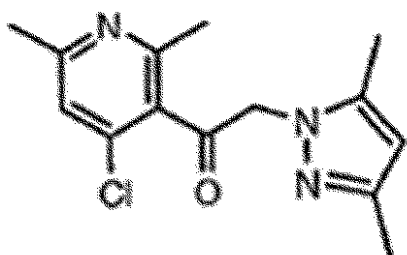
【0583】

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(30g、0.21mol)と4-アミノ-1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-3-ペンテン-2-オン(20g、0.10mol)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、10%メタノール/酢酸エチルを溶出液に用いてシリカゲルカラムにより直接精製し、3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン6gを得た。

【0584】

○ステップ06: 1-(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノンの合成

30



40

【0585】

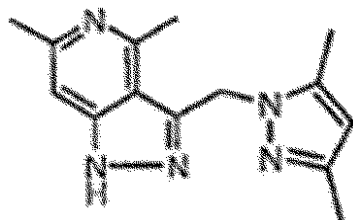
3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(6g、0.023mol)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を30℃で8時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、1-(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノン1.8gを得た。

【0586】

○ステップ07: 3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4,6-ジメ

50

チル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成



【0587】

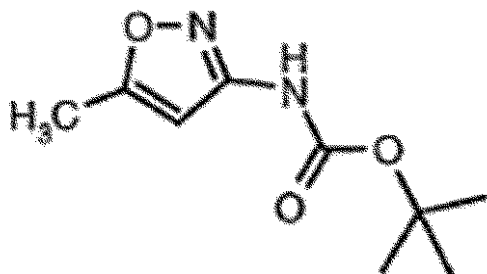
10

1-(4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノン(1.8 g、0.0065 mol)をエタノール(10 ml)に溶解した。この混合物にヒドラジン水和物(3.12 ml、0.0624 mol)を加えた後、酢酸を二滴加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流下に6時間維持した。反応混合物を室温に冷却後、真空下に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン0.5 gを得た。

【0588】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

20



30

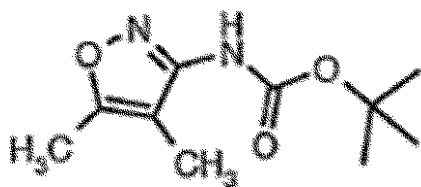
【0589】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019 mol)をピリジン(200 ml、2.545 mol)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12 mol)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

40

【0590】

○ステップ09：(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0591】

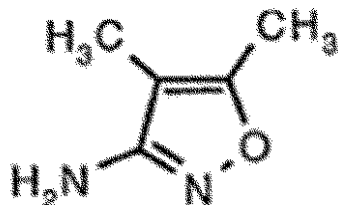
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

10

【0592】

20

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



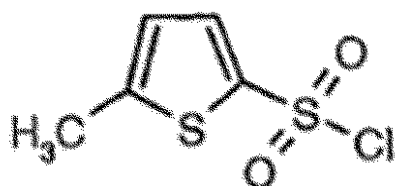
【0593】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

30

【0594】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0595】

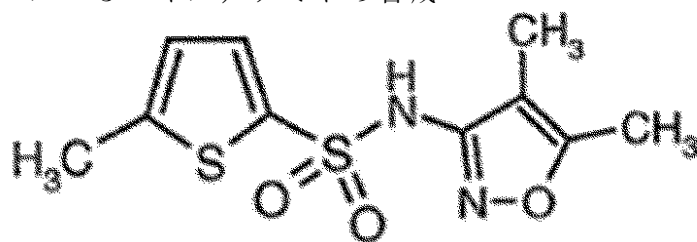
2-メチルチオフエン(50g、0.51モル)のクロロホルム(100ml)溶液を、クロルスルホン酸(105ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。

50

最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0596】

○ステップ 12：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

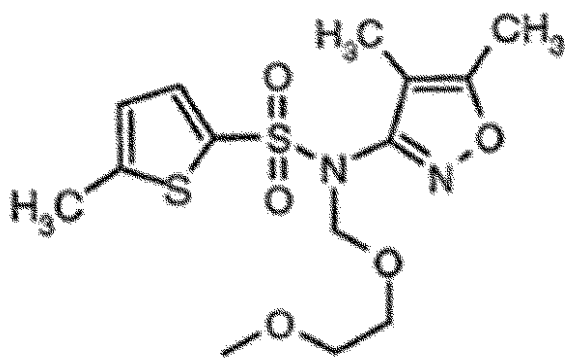
【0597】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

20

【0598】

○ステップ 13：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0599】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を、N, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0℃ で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で 30 分間攪拌後、0℃ に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を 20 分間攪拌した後、氷水（25 ml

40

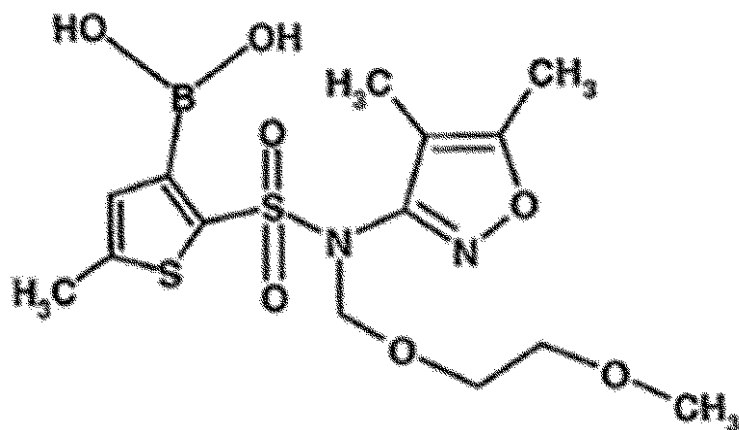
50

）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18.2 gを得た。

【0600】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

10



20

【0601】

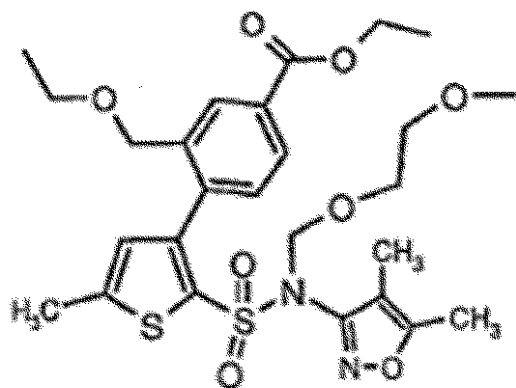
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た。

30

【0602】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

40



10

【0603】

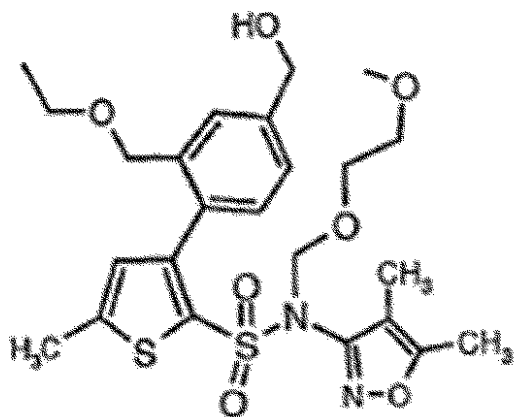
4-ブromo-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.0139 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に追加し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を更に 45 分以内に追加した。次いで反応混合物を 4 時間還流後、室温で 12 時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml)、次いで水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

20

30

【0604】

○ステップ 16: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



40

50

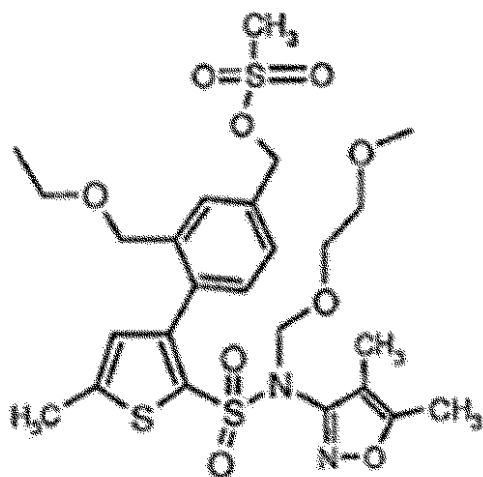
【0605】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、攪拌しながらテトラヒドロフラン（20 ml）に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.7 gを得た。

10

【0606】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



20

30

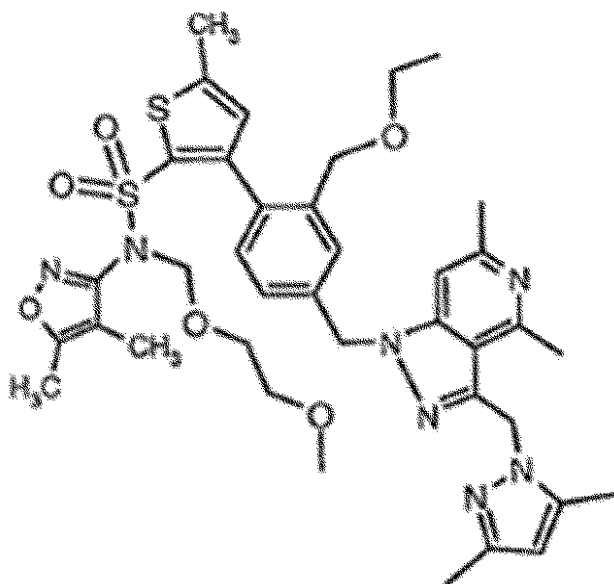
【0607】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン30 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホニル（0.6 ml、0.0073モル）を徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

40

【0608】

○ステップ18：3-〔4-〔3-（3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル）-4,6-ジメチルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0609】

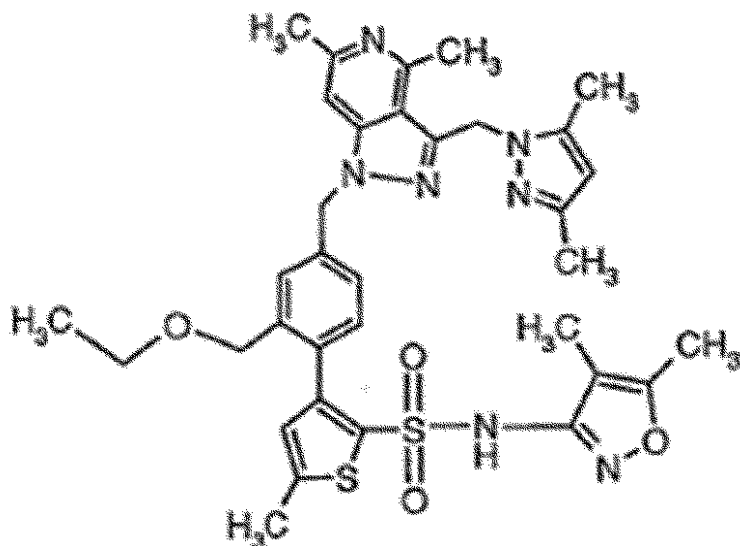
3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン (0.45 g、0.0017 mol) のN, N-ジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.127 g、0.0026 mol) を乾燥窒素気流下、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル] -3-エトキシメチルベンジルエステル (1 g、0.0016 mol) のN, N-ジメチルフォルムアミド10 mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗3- {4- [3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル] } -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.5 gを粘稠な油状の塊として得た。

20

30

【0610】

○ステップ19：3- {4- [3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



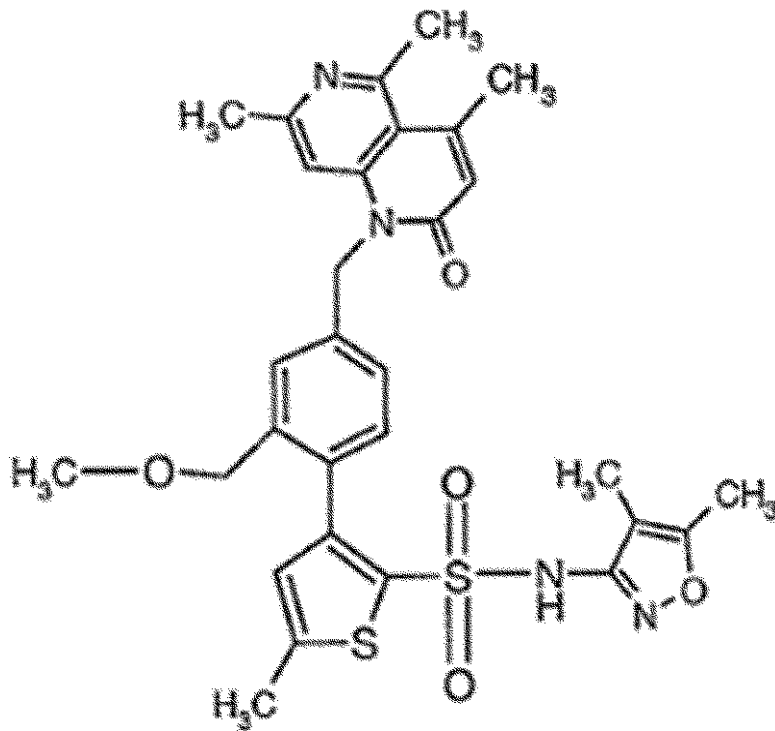
20

30

40

マススペクトル： (m^{-1}) 674.2

【 0 6 1 3 】



10

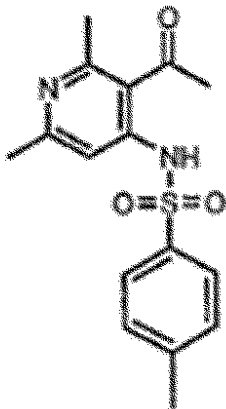
20

3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0614】

○ステップ01：N-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

30



40

【0615】

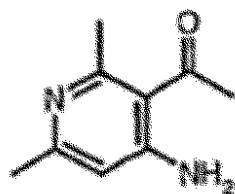
トシルイソシアネート(52g、0.26モル)を3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(20g、0.12モル)のアセトニトリル(200ml)の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後、混合物を2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、N-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド30gをえた。

【0616】

○ステップ02：1-(4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)エタノンの

50

合成



【0617】

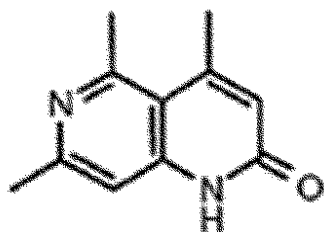
N-（3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル）-4-メチルベンゼンスルホンアミド（30 g、0.10 モル）を、濃硫酸（30 ml）に0℃で加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、粉碎水に注いだ。この混合物に固体炭酸ナトリウムを加えてpH8に調節し、塩化メチレン（100 ml x 3回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して1-（4-アミノ-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-3-イル）エタノン9 gを低融点の固体として得た。

10

【0618】

○ステップ03：4,5,7-トリメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

20



【0619】

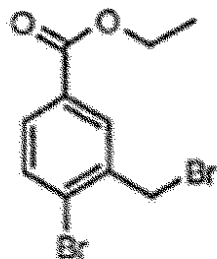
1-（4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル）エタノン（9 g、0.054 モル）とカルボトキシメチレントリフェニルホスホラン（21 g、0.06 モル）をキシレン（100 ml）に加え、混合物を6時間攪拌、加熱還流下した。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣にナトリウムエトキシド（2.1 g）とエタノール20 mlを加えた。混合物を6時間還流下に加熱攪拌後、真空下に蒸発し、残渣を水で希釈後攪拌下に濃塩酸を加えた。次いでこの混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を廃棄した。水層を固体炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4,5,7-トリメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン0.662 gを得た。

30

【0620】

○ステップ04：4-ブロモ-3-（ブロモメチル）安息香酸エチルエステルの合成

40



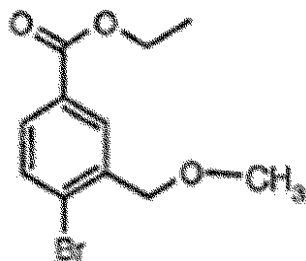
【0621】

50

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 mol) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に、N-プロモサクシイミド (22.65 g、0.12 mol) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 mol、水中75%) を加え、この混合物を10時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮後、こようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎して精製して固体生成物を得、濾過し真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル 17.5 g を得た。

【0622】

○ステップ05：4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



10

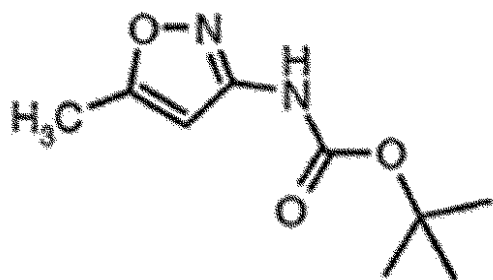
【0623】

メタノール 40 ml とナトリウムメトキシド 3 g (0.05 mol) の冷却 (0℃) 溶液に、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル (13 g、0.04 mol) のN,N-ジメチルフォルムアミド 12 ml 溶液を加えた。反応混合物を室温 (28-30℃) で2時間攪拌後、真空下に蒸発した。得られた残渣を希塩酸でpH1の酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル 9 g を得た。

20

【0624】

○ステップ06：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

【0625】

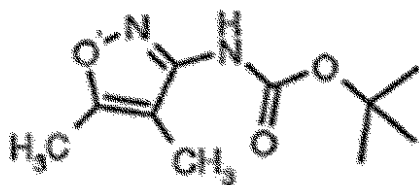
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン (100 g、1.019 mol) をピリジン (200 ml、2.545 mol) に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル (245 g、1.12 mol) を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル (500 ml) に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン (200 ml) に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾過し、冷トルエン (50 ml) で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 g を得た。

40

50

【0626】

○ステップ07：（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステルの合成



10

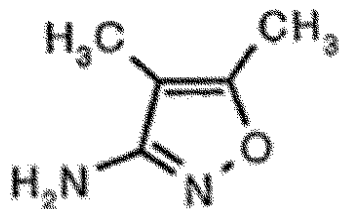
【0627】

（5－メチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（20 g、0.10 mol）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221 mol）を加えた。次いでこの反応混合物を－78℃に冷却した。この反応混合物にn－ブチルリチウム（106 ml、0.250 mol、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を－78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15 mol）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を－10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル22 gをえた。

20

【0628】

○ステップ08：4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミンの合成



30

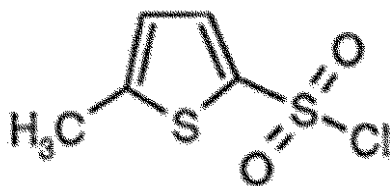
【0629】

（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（22 g、0.1036 mol）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108 mol）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミン9 gを得た。

【0630】

○ステップ09：5－メチルチオフエン－2－スルホニルクロライドの合成

40



【0631】

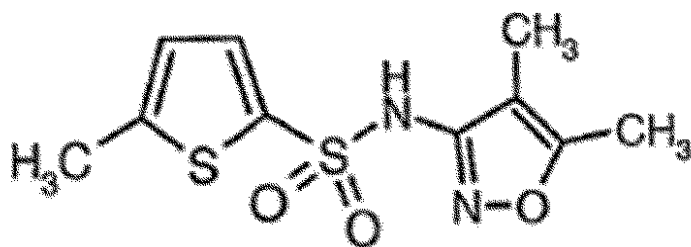
2－メチルチオフエン（50 g、0.51 mol）のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸（105 ml、1.53 mol）のクロロホルム溶液に－5℃乃至0℃で加えた。次いで

50

反応混合物を 0℃で 3 時間維持した。次いで粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライ 16 g を得た。

【0632】

○ステップ 10：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

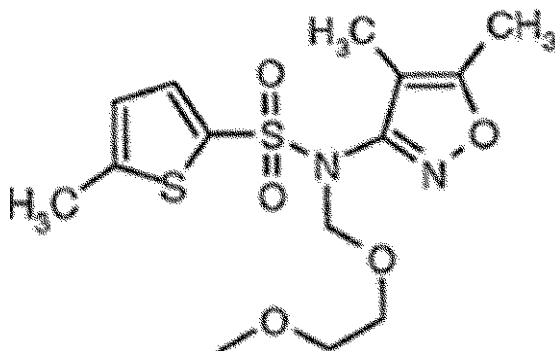
【0633】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

20

【0634】

○ステップ 11：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0635】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を、N, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0℃で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で 30 分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を 20 分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2 回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有

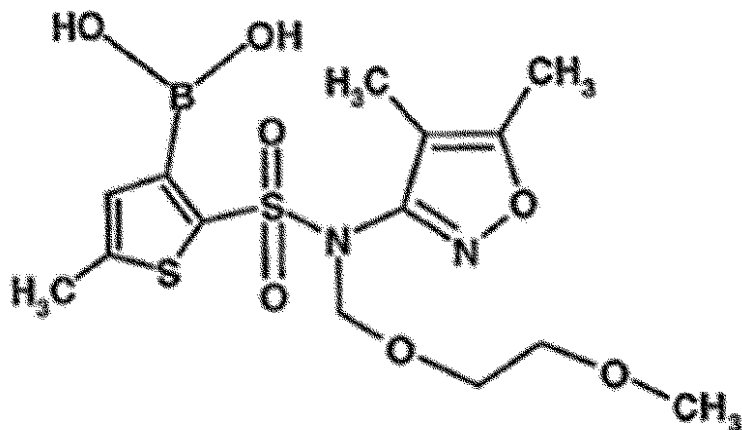
40

50

機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 18.2 g を得た。

【0636】

○ステップ 12：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



10

20

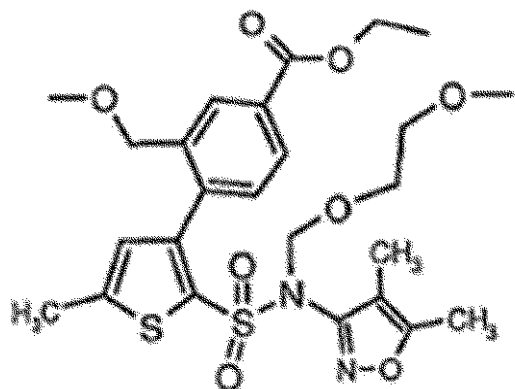
【0637】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g, 0.038 mol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を、乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウム (60 ml, 0.097 mol, 15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml, 0.062 mol) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

30

【0638】

○ステップ 13：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成



10

【0639】

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.014 mol) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 mol) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 3.1 g、0.0076 mol) の溶液を 45 分以内に滴下後、反応混合物を 60 分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 3.1 g、0.0076 mol) の溶液を更に 45 分以内に加えた。添加完了後、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル (100 ml) と水で希釈した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル 5.5 g を淡黄色油状の塊として得た。

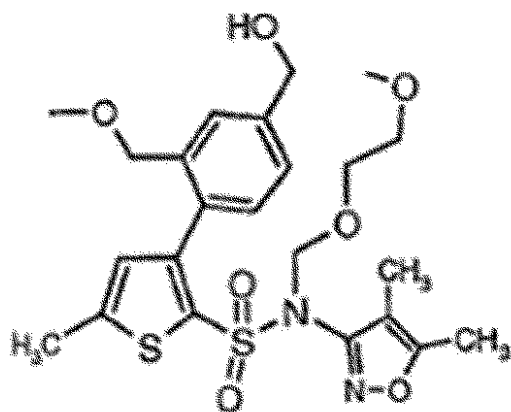
20

30

【0640】

○ステップ 14: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシメチルアミドの合成

40



【0641】

50

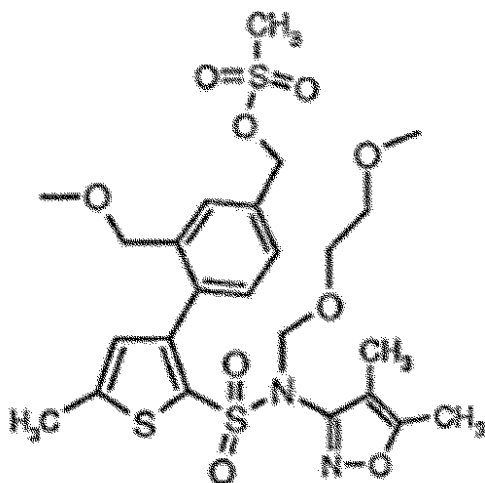
水素化リチウムアルミニウム（0.7 g、0.018 モル）を、テトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に 0℃ で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル（5.5 g、0.009 モル）のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、温度を 0℃ に保ちながら苛性ソーダ水溶液（水 100 ml に 1 g を溶解）50 ml を滴下した。次いで酢酸エチル（25 ml x 2 回）で抽出した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチルアミド 2.7 g を得た。

10

【0642】

○ステップ 15：メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成

20



30

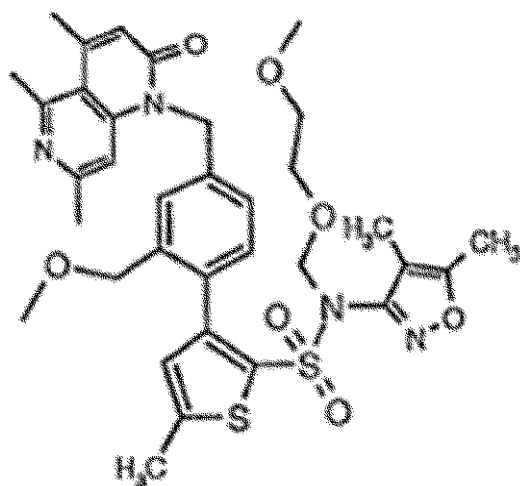
【0643】

N-エチルジイソプロピルアミン（2 ml、0.011 モル）を 3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシメチル）アミド（2.6 g、0.0051 モル）の塩化メチレン 30 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホニル（0.5 ml、0.0061 モル）を反応混合物に徐々に加えた。添加終了後、反応混合物を室温に 3 時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステル 2.7 g を得た。

40

【0644】

○ステップ 16：3-〔2-メトキシメチル-4-（4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0645】

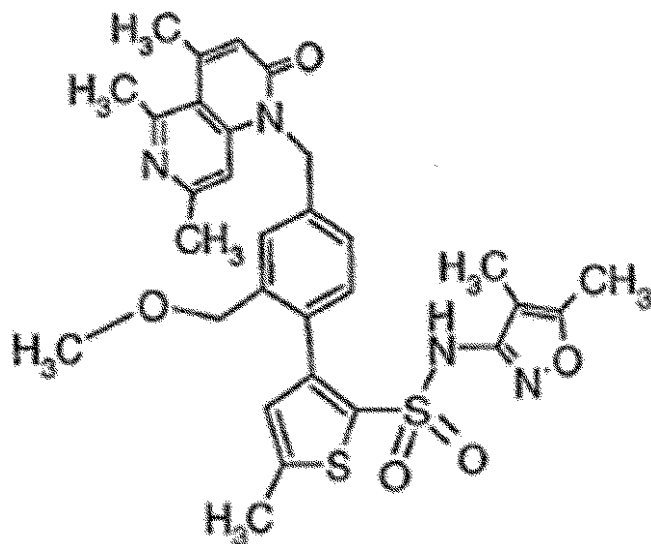
4, 5, 7-トリメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.065 g、0.0034 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.25 g、0.0052 mol) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め、30分間攪拌した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-[2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メトキシメチルベンジルエステル (2.1 g、0.0035 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド10 mlの溶液を滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌後、酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗化合物を得、ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド1 gを粘稠な油状の塊として得た。

20

30

【0646】

○ステップ17：3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



40

50

【0647】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、1.46ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル)アミド100mgを得た。

10

【0648】

分子式： $C_{30}H_{32}N_4O_5S_2$

分子量：592.4

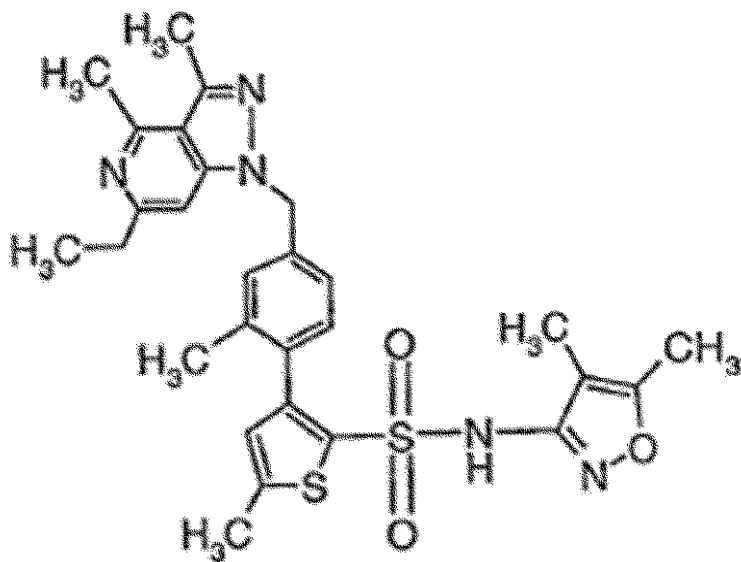
^1H NMR(DMSO- d_6): 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

マスペクトル: ($m + 1$) 593.1

20

[実施例17]

【0649】



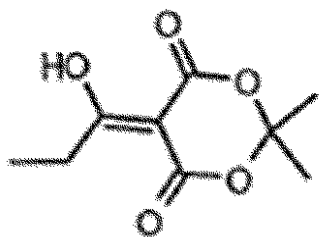
30

3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

40

【0650】

○ステップ01: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成



【0651】

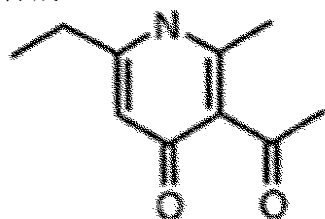
塩化プロピオニル（35 ml、0.381 モル）をメルドラム酸（50 g、0.345 モル）のピリジン（60 ml、0.690 モル）と塩化メチレン（200 ml）溶液に 0℃ で 30 分以内に添加し、反応混合物の温度を放置して室温に上げ、1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（200 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-（1-ヒドロキシプロピリジン）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4，6-ジオン 50 g が結晶固体として得られた。

10

【0652】

○ステップ 02：3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

20



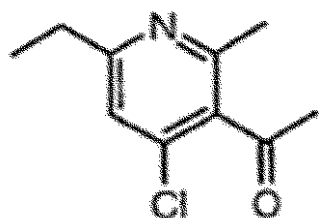
【0653】

5-（1-ヒドロキシプロピリジン）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4，6-ジオン（37.8 g、0.189 モル）と 4-アミノ-3-ペンテン-2-オン（12.5 g、0.126 モル）混合物を、120℃で 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、粗化合物を溶出液として 10% メタノール／酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の 3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 6 g を得た。

30

【0654】

○ステップ 03：1-（4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル）エタノンの合成



40

【0655】

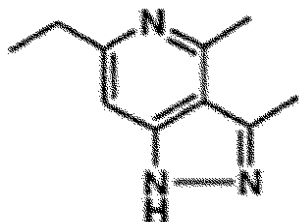
3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（5 g、0.027 モル）をオキシ塩化リン 10 ml に 0℃で加えた。次いで反応混合物を攪拌しながら 50℃に加熱し、この温度で 8 時間維持した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 に塩基性にした後、塩化メチレン（

50

50 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状液体の1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン3.2 gを得た。

【0656】

○ステップ04：6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成



10

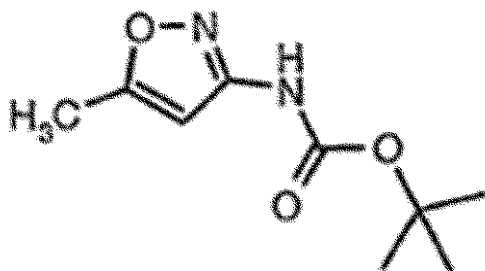
【0657】

1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン(1.7 g、0.0086 mol)をエタノール(20 ml)に溶解し、ヒドラジン水和物(2.15 ml、0.038 mol)を加えた。反応混合物を徐々に加熱して還流し、還流を4時間維持した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、粗化合物の残渣を氷に投入した。このようにして得た固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1 gを得た。

20

【0658】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

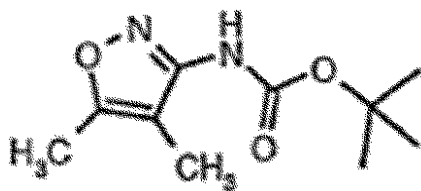
【0659】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019 mol)をピリジン(200 ml、2.545 mol)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12 mol)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、次いで水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

40

【0660】

○ステップ06：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



【0661】

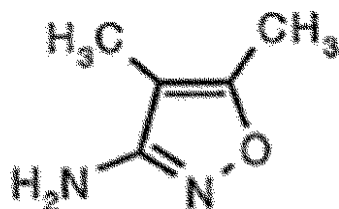
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

10

【0662】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



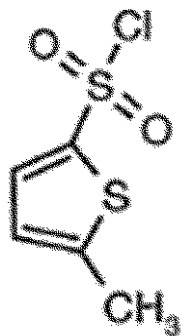
【0663】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

30

【0664】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0665】

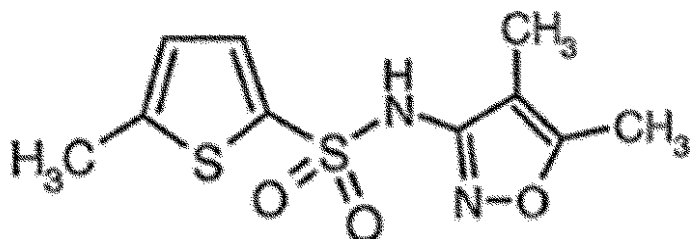
2-メチルチオフエン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、

50

クロロスルホン酸（105ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に -5°C 乃至 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で3時間維持し、粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド16gを得た。

【0666】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

【0667】

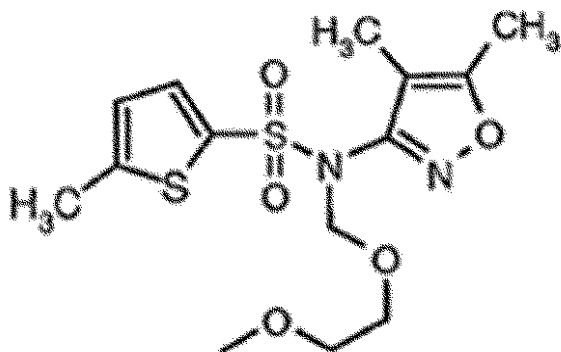
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0g、0.081モル）の塩化メチレン（25ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500mg）のピリジン（40ml）溶液に 0°C で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18gを得た。

20

【0668】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

30



40

【0669】

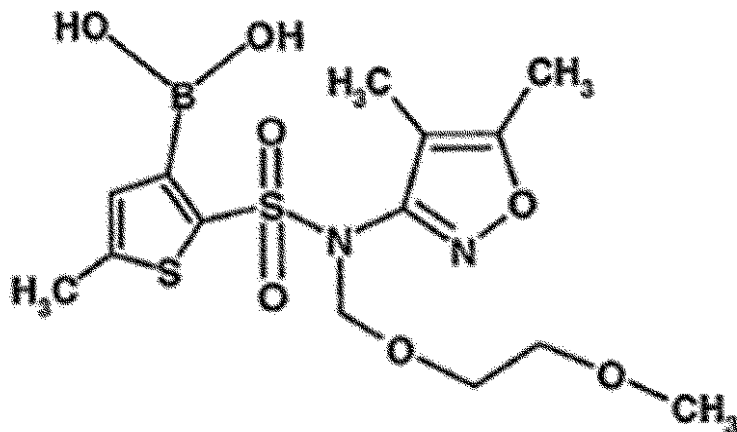
水素化ナトリウム（3.4g、0.07モル、60%鉱油分散液）を、N, N-ジメチルホルムアミド（40ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0°C で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、反応混合物を 0°C に再冷却した後、この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を 0°C に冷却し、これに酢酸エチル（90ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（2

50

5 ml) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50 ml x 2 回) で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 18.2 g を得た。

【0670】

○ステップ 11: 3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成



10

20

【0671】

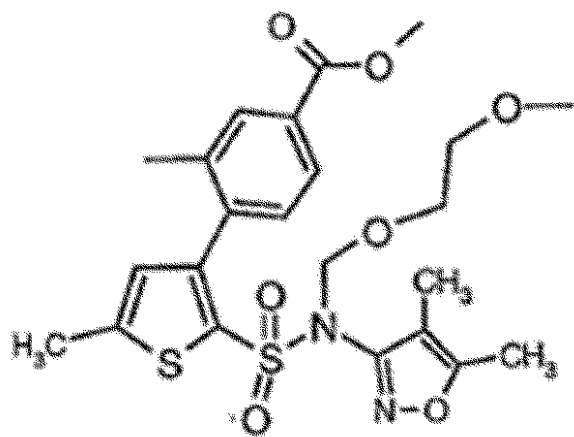
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g, 0.038 mol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を、乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチリチウム (60 ml, 0.097 mol, 15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml, 0.062 mol) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

30

【0672】

○ステップ 12: (4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

40



10

【0673】

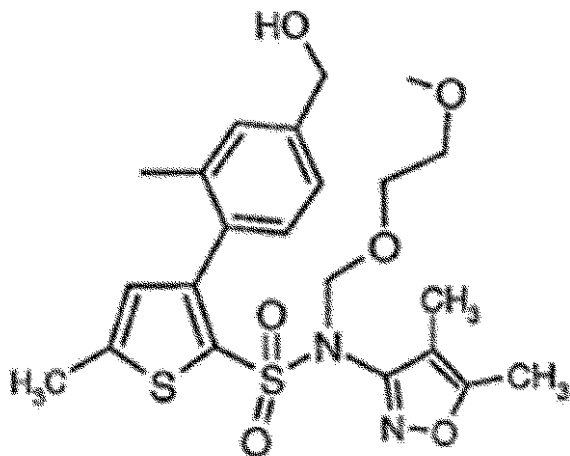
4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル(4.72g、0.0247モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(1.45g、0.002モル)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水30mlに6.5g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を45分以内に滴下後、反応混合物を60分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を更に45分以内に加えた。反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。混合物を冷却した後、酢酸エチル(100ml)と水で希釈し、有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-メチル安息香酸メチルエステル9.7gを淡黄色油状の塊として得た。

20

30

【0674】

○ステップ13: 3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル)アミドの合成



40

50

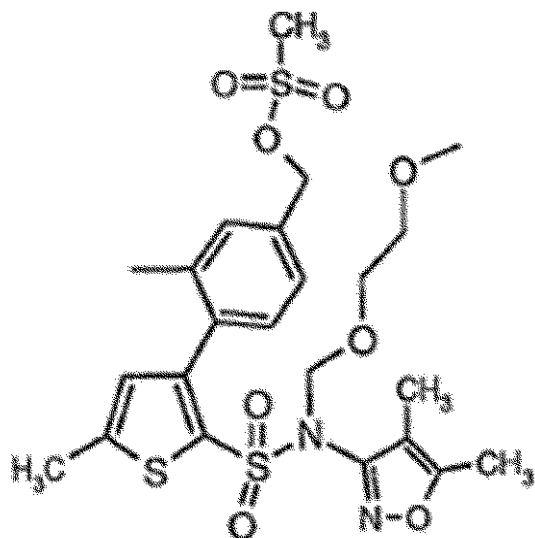
【0675】

水素化リチウムアルミニウム（1 g、0.026モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステル（9.7 g、0.019モル）のテトラヒドロフラン75 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に保ちながら苛性ソーダ水溶液（50 ml）（水100 mlに1 gを溶解）を滴下した。混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を1：3ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド5.7 gを得た。

10

【0676】

○ステップ14：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成



20

30

【0677】

N-エチルジイソプロピルアミン（3 ml、0.017モル）を3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（5.7 g、0.012モル）の塩化メチレン40 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（1.16 ml、0.014モル）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を室温に3時間維持した。次いで反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステル6 gを得た。

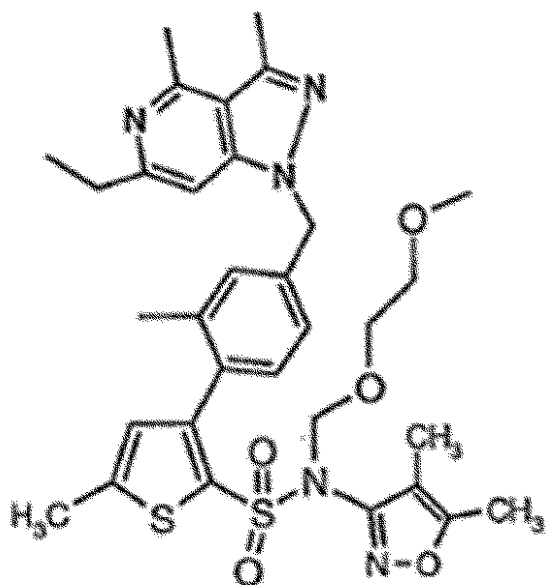
40

【0678】

○ステップ15：3-〔4-（6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホ

50

ン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0679】

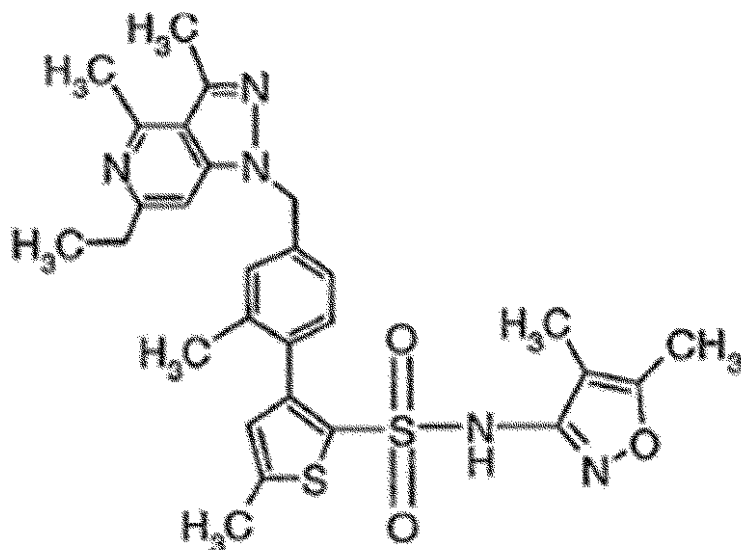
20

6－エチル－3，4－ジメチル－1H－ピラゾロ〔4，3－c〕ピリジン（0.59 g、3.5ミリモル）のN，N－ジメチルホルムアミド（5 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60％鉱油）（0.26 g、5.4ミリモル）を乾燥窒素気流下に、－15℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め、30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4－〔2－〔（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）－（2－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－5－メチルチオフェン－3－イル〕－3－メチルベンジルエステル（2 g、3.5ミリモル）のN，N－ジメチルホルムアミドの5 ml 溶液を滴下した。次いで混合物を室温で24時間攪拌後、酢酸エチル（40 ml）、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。次いで最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3

30

【0680】

○ステップ16：3－〔4－（6－エチル－3，4－ジメチルピラゾロ〔4，3－c〕ピリジン－1－イルメチル）－2－メチルフェニル〕－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）－（2－メトキシエトキシメチル）アミドの合成



10

【0681】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2g、3.13ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。この溶液の最後に酢酸でpH5に調節した後に、この混合物を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300mgを得た。

20

30

【0682】

分子式： $C_{28}H_{31}N_5O_3S_2$

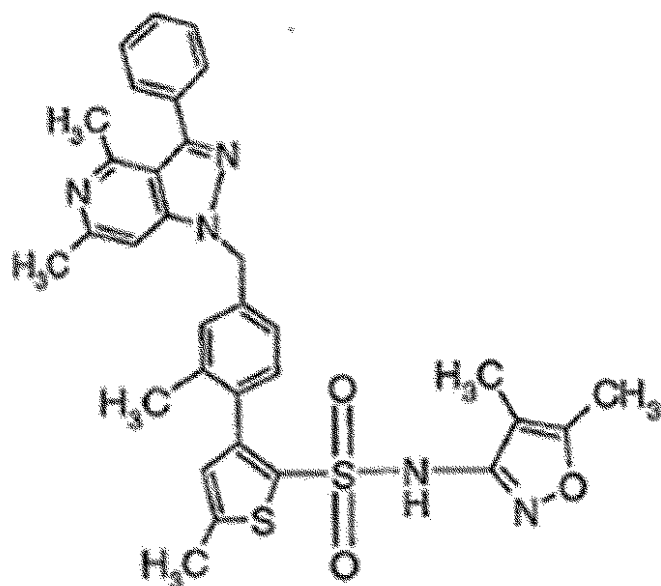
分子量：549.72

^1H NMR(DMSO- d_6): 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

マスペクトル: ($m+1$) 550.2

[実施例18]

【0683】



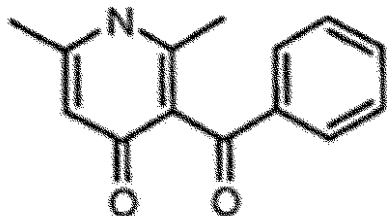
10

3-(4,6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

20

【0684】

○ステップ01：3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成



30

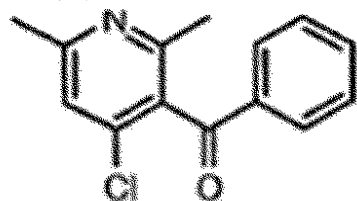
【0685】

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(15ml、0.10モル)と3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン(5.8g、0.036モル)の混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより10%メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して精製し、3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン2gを得た。

【0686】

○ステップ02：(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)フェニルメタノンの合成

40



【0687】

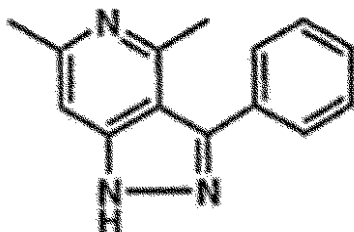
3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(2g、0.008モル

50

）をオキシ塩化リン 15 ml に 0℃ で加えた。混合物を攪拌しながら 100℃ に加熱し、その温度で 8 時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発して処理した。生成残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、（4-クロロ-2、6-ジメチルピリジン-3-イル）フェニルメタノン 2 g を得た。

【0688】

○ステップ 03：4、6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成



10

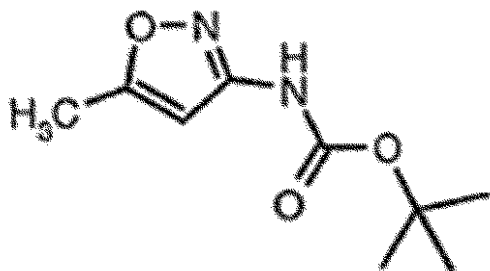
【0689】

（4-クロロ-2、6-ジメチルピリジン-3-イル）フェニルメタノン（2 g、0.0008 モル）をエタノール（15 ml）に取った後、ヒドラジン水和物（3 ml、0.06 モル）と酢酸 2 滴を加えた。反応混合物の温度徐々に上げて還流し、6 時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷水に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、4、6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1.61 g を得た。

20

【0690】

○ステップ 04：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



30

【0691】

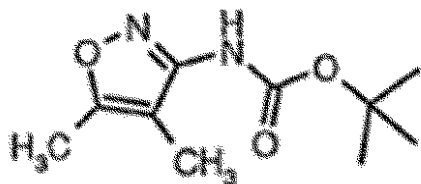
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019 モル）をピリジン（200 ml、2.545 モル）に溶解後、この混合物を 0℃ に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12 モル）を 1 時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に 60 乃至 70℃ で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で 2 時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 g を得た。

40

【0692】

○ステップ 05：（4、5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

50



【0693】

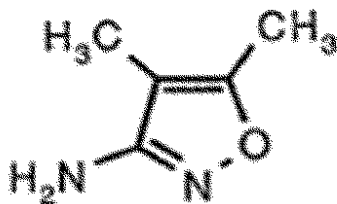
(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミンtert-ブチル酸エステル(20g、0.10モル)を窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

10

【0694】

○ステップ06：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

20



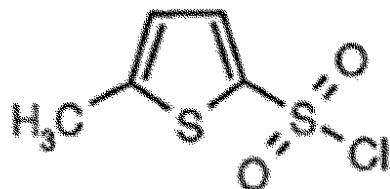
【0695】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

30

【0696】

○ステップ07：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



40

【0697】

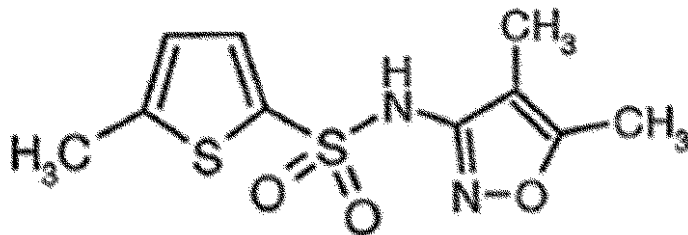
2-メチルチオフェン(50g、0.51モル)のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸(105ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。次いで粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェ

50

ン-2-スルホニルクロライ 16 g を得た。

【0698】

○ステップ08：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



10

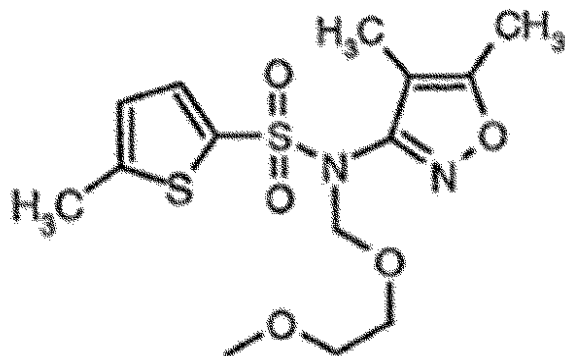
【0699】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

20

【0700】

○ステップ09：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



30

【0701】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60% 鉱油分散液）をN，N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフェン-2

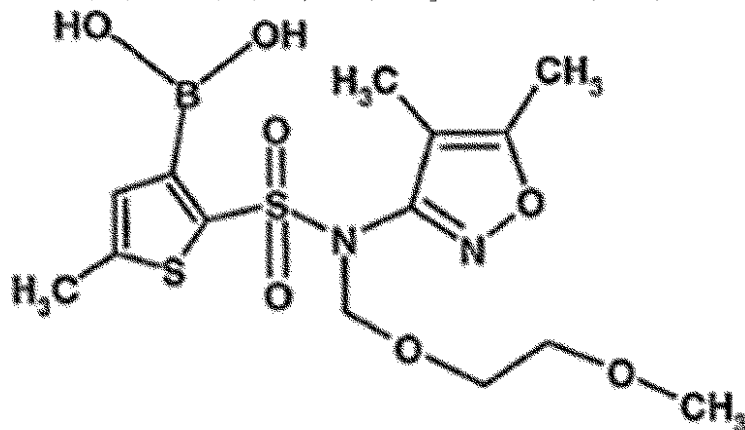
40

50

ースルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド １８．２ g を得た。

【０７０２】

○ステップ１０：３－ボロノ－Ｎ－（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾリル）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシ）メチル］－５－メチルチオフェンスルホンアミドの合成



10

【０７０３】

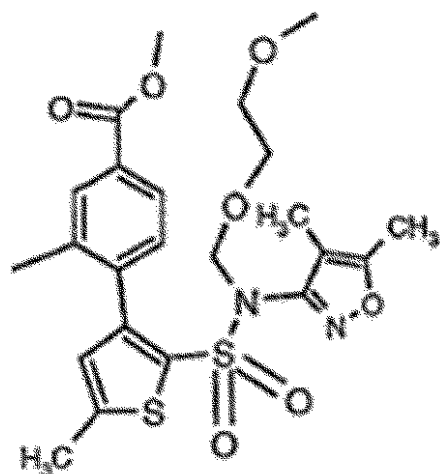
５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミド（１４ g、０．０３８モル）のテトラヒドロフラン（８０ m l）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に－７８℃に冷却した。この溶液にｎ－ブチルリチウム（６０ m l、０．０９７モル、１５％ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を－７８℃で１時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に０℃に上げた後、反応混合物を３０分間攪拌した。反応混合物を－７８℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（１５ m l、０．０６２モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に０℃に上げ、反応混合物を１時間攪拌した。次いで反応混合物を－１０℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（５０ m l x ３回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、３－ボロノ－Ｎ－（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾリル）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシ）メチル］－５－メチルチオフェンスルホンアミド １５ g を濃厚な油状の塊として得た。

20

30

【０７０４】

○ステップ１１：（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル］－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メチル安息香酸メチルエステルの合成



40

50

【0705】

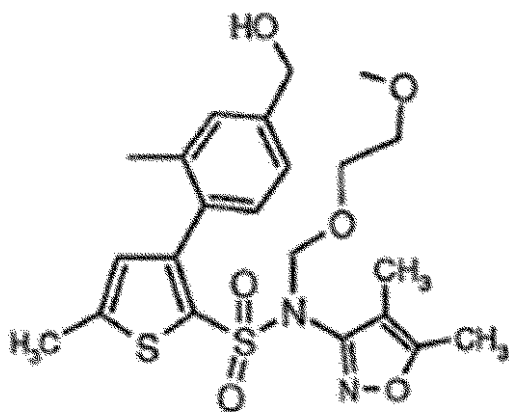
4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル (4.72 g、0.0247 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1.45 g、0.00247 モル) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 30 ml に 6.5 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.01247 モル) の溶液を 45 分以内に加えた後、反応物を 60 分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.01247 モル) の溶液を更に 45 分以内に加えた。反応混合物を 4 時間還流後、12 時間室温で攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチル (100 ml) と水で希釈し、有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステル 9.7 g を淡黄色油状の塊として得た。

10

20

【0706】

○ステップ 12: 3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル) アミドの合成



30

【0707】

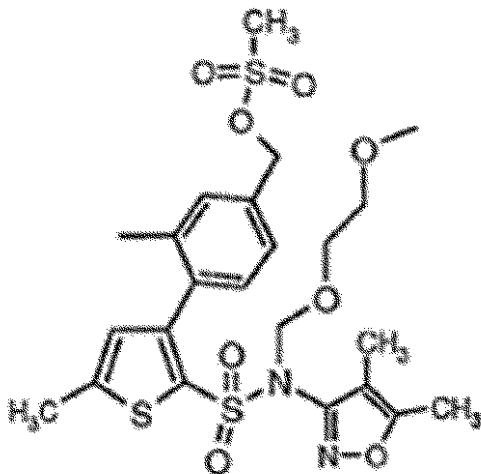
水素化リチウムアルミニウム (1 g、0.026 モル) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-メチル安息香酸メチルエステル (9.7 g、0.019 モル) のテトラヒドロフラン 75 ml の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、温度を 0 °C に保ちながら苛性ソーダ水溶液 (50 ml) (水 100 ml に 1 g を溶解) を 0 °C で加えた後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を 1:3 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル) アミド 5.7 g を得た。

40

50

【0708】

○ステップ13：メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成



10

【0709】

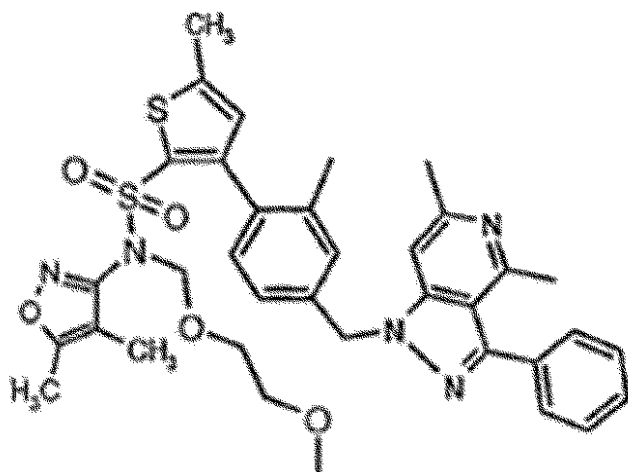
N-エチルジイソプロピルアミン(3ml、0.017mol)を3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(5.7g、0.012mol)の塩化メチレン40ml溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド(1.16ml、0.014mol)を徐々に反応混合物に加えた。添加完了後、反応混合物を室温に3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベン

20

30

【0710】

○ステップ14：3-〔4-(4,6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



40

50

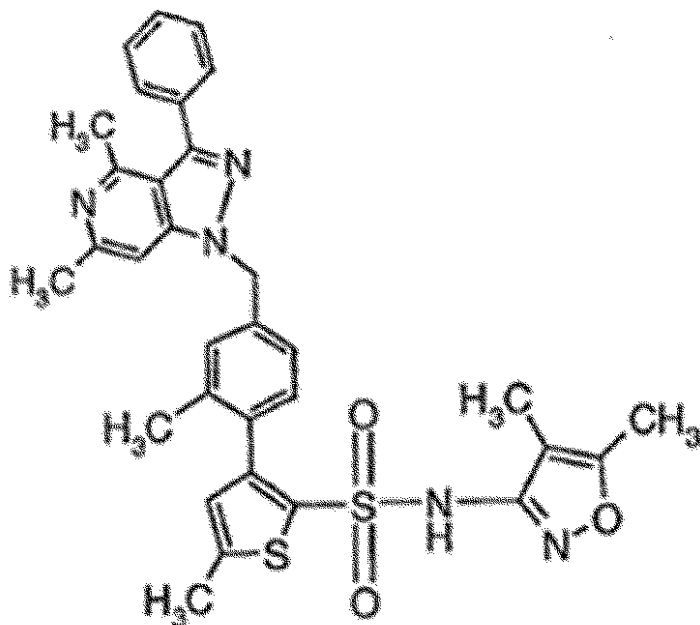
【0711】

4, 6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(749 mg、3.5ミリモル)のジメチルフォルムアミド(15 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.24 g、5ミリモル)、を窒素下-15℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メチルベンジルエステル(2 g、3.5ミリモル)のN, N-ジメチルフォルムアミド10 mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

10

【0712】

○ステップ15: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



20

30

【0713】

エタノール(10 ml)と6N塩酸水溶液(8 ml)を、粗3-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.2 g、2.95ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈後、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。次いでこの混合物を酢酸エチル(25 ml x 3回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300 mgを得た。

40

50

【0714】

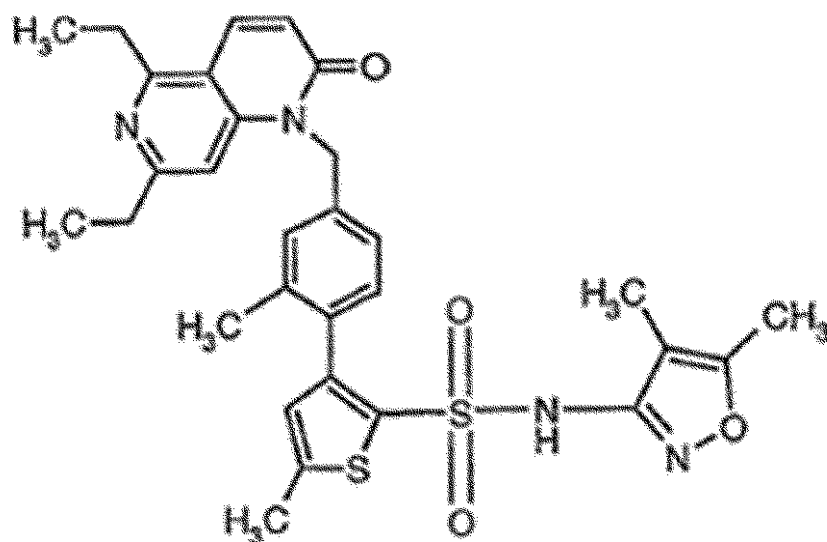
分子式： $C_{32}H_{31}N_5O_3S_2$

分子量：597.76

 ^1H NMR (DMSO d_6) : 1.46 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50-7.68 (m, 6H), 10.75 (s, 1H)
マスペクトル：($m+1$) 598.2

〔実施例19〕

【0715】



10

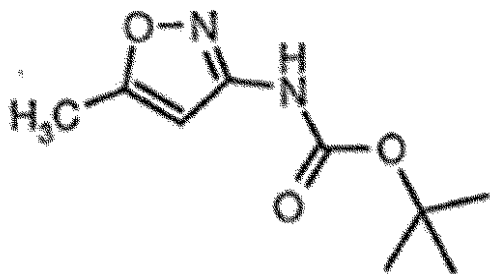
20

30

3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド。

【0716】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



40

【0717】

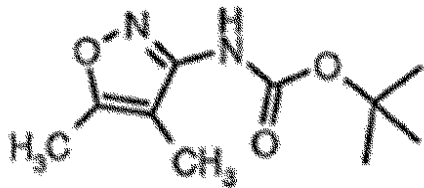
5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で

50

2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0718】

○ステップ02：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



10

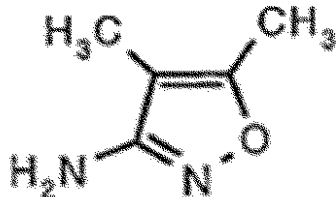
【0719】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10 mol）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221 mol）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250 mol、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15 mol）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

20

【0720】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成



30

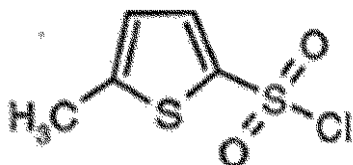
【0721】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036 mol）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108 mol）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

40

【0722】

○ステップ04：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



50

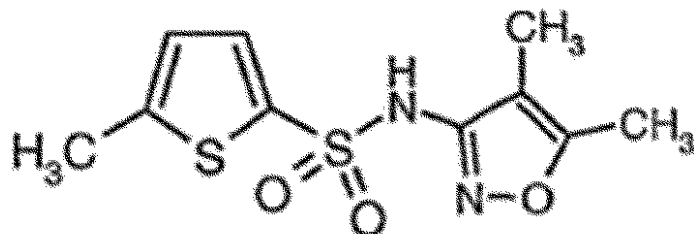
【0723】

2-メチルチオフェン（50 g、0.51モル）のクロロホルム（100 ml）溶液を、クロルスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に -5°C 乃至 0°C で加えた。次いで反応混合物を 0°C で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 gを得た。

【0724】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

10



20

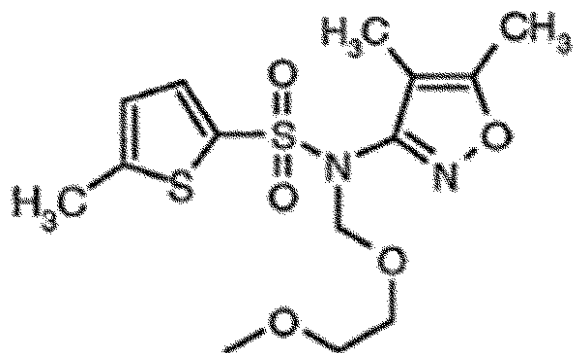
【0725】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0°C で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 gを得た。

30

【0726】

○ステップ06：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



40

【0727】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）を、N, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0°C で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々

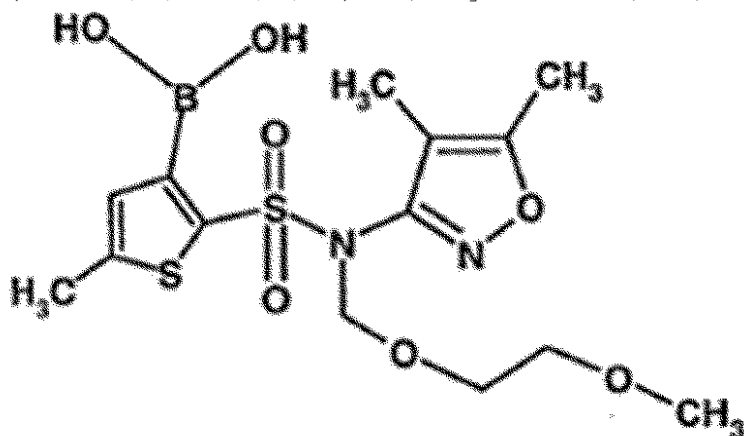
50

に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキシメチルクロリド(8.03g、0.064モル)を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル(90ml)を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水(25ml)を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50ml x 2回)で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド18.2gを得た。

10

【0728】

○ステップ07: 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



20

【0729】

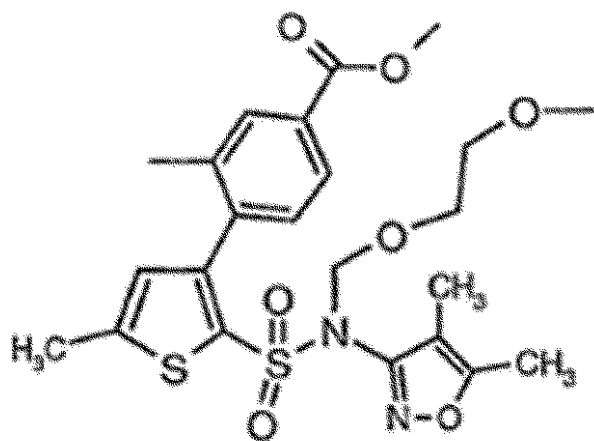
5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

30

40

【0730】

○ステップ08: (4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成



10

【0731】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル (4.72 g、0.0247 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1.45 g、0.002 モル) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 30 ml に 6.5 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.012 モル) の溶液を 45 分以内に滴下後、反応物を 60 分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.012 モル) の溶液を更に 45 分以内に加えた。反応混合物を 4 時間還流し、12 時間室温で攪拌後冷却し、酢酸エチル (100 ml) と水で希釈した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出し、一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステル 9.7 g を淡黄色油状の塊として得た。

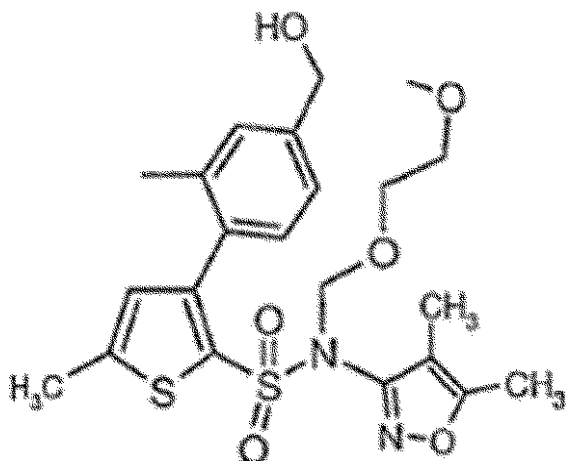
20

30

【0732】

○ステップ 09: 3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)アミドの合成

40



50

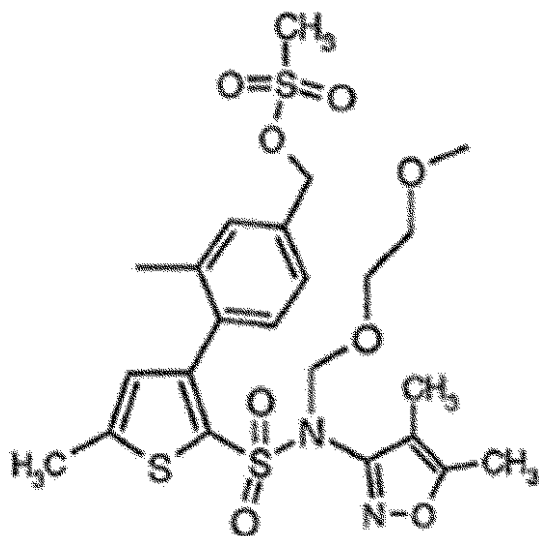
【0733】

水素化リチウムアルミニウム（1 g、0.026モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステル（9.7 g、0.019モル）のテトラヒドロフラン75 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に保ちながら苛性ソーダ水溶液（50 ml）（水100 mlに1 gを溶解）を0℃で加えた。続いて酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1：3ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド5.7 gを得た。

10

【0734】

○ステップ10：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成



20

30

【0735】

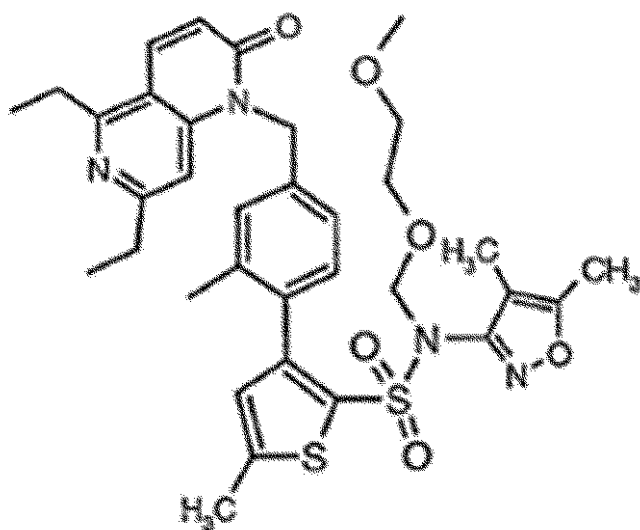
N-エチルジイソプロピルアミン（3 ml、0.017モル）を3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（5.7 g、0.012モル）の塩化メチレン40 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（1.16 ml、0.014モル）を徐々に反応混合物に加えた。添加終了後、反応混合物を室温に3時間維持した。次いで反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を、希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステル6 gを得た。

40

【0736】

○ステップ11：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

50



10

【0737】

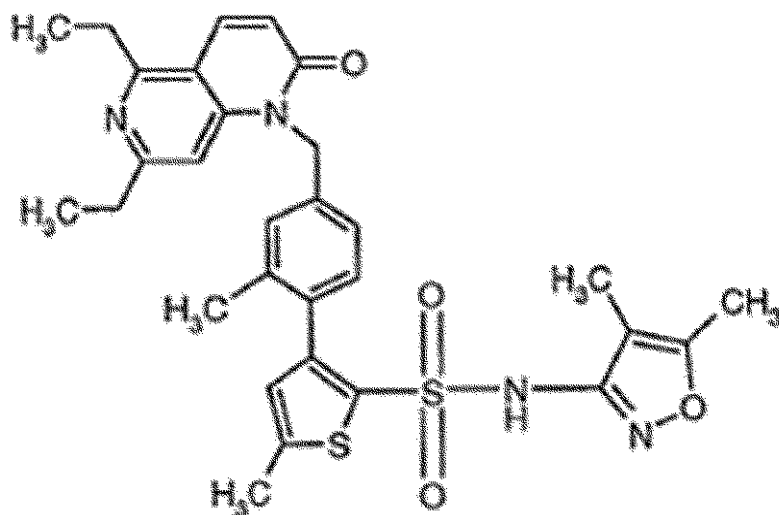
5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.74 g、3.5ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (260mg、5.4ミリモル) を乾燥窒素気流下に -15℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を 0℃ に再冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)- (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル]-3-メチルベンジルエステル (2g、3.5ミリモル) の N, N-ジメチルフォルムアミド (10ml) 溶液を滴下後、混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40ml)、次いで冷水 10ml で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-〔4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 1.6g を粘稠な油状の塊として得た。

20

30

【0738】

○ステップ 12: 3-〔4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



10

【0739】

エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（8 ml）を、3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.6 g、2.40ミリモル）に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した後、真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。次いでこの混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド200 mgを得た。

20

30

【0740】

分子式： $C_{30}H_{32}N_4O_4S_2$

分子量：576.74

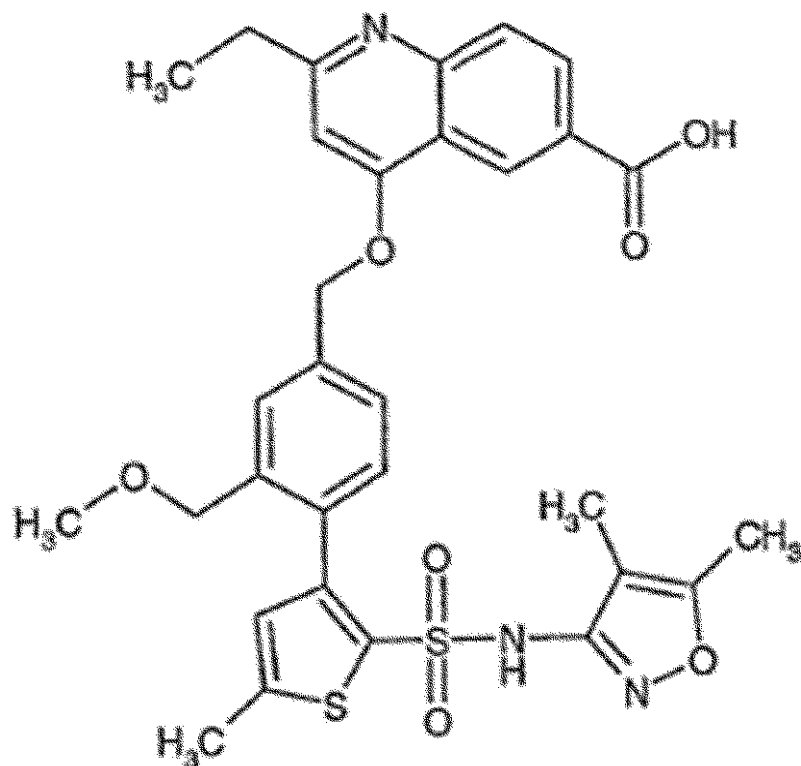
^1H NMR（DMSO d_6 ）：1.20（t, J=7.6Hz, 3H）, 1.25（t, J=7.6Hz, 3H）, 1.46（s, 3H）, 1.92（s, 3H）, 2.10（s, 3H）, 2.47（s, 3H）, 2.70-2.76（m, 2H）, 3.04-3.10（m, 2H）, 5.46（s, 2H）, 6.70-6.74（m, 2H）, 6.85-6.87（m, 1H）, 6.91-6.92（m, 1H）, 7.14-7.16（m, 2H）, 8.22-8.25（m, 1H）, 10.62（s, 1H）

マススペクトル：（ $m^+ 1$ ）577.2

〔実施例20〕

【0741】

40



10

20

4- {4- [2- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル) -5-メチルチオフェン-3-イル] -3-メトキシメチルベンジルオキシ} -2-エチルキノリン-6-カルボン酸。

【0742】

○ステップ01：4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステルの合成

p-アミノ安息香酸エチルエステル(25g、0.15モル)をプロピオニル酢酸メチルエステル(24g、0.18モル)のトルエン(200ml)の攪拌溶液に加えた後、酢酸(0.1ml)を加えた。その後この反応混合物をディーンスタルク装置の助けで連続的に水を除きながら24時間還流した。次いで反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステル3.0gを油状物として得た。

30

【0743】

○ステップ02：2-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステルの合成

4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステル(3.0g、0.012モル)をジフェニルエーテル(15ml)に加え、反応混合物を250℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサン(250ml)をそれに加え15℃に冷却した。結晶化した生成物を減圧下に濾過し、ヘキサン(100ml)で洗浄し、真空乾燥して、2-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル450mgを結晶固体として得た。

40

【0744】

○ステップ03：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0745】

50

○ステップ04：4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ06のように実施した。

【0746】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0747】

○ステップ06：(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0748】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0749】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0750】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0751】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0752】

○ステップ10：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0753】

○ステップ12：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル(2, 25g、8.2ミリモル)のジメトキエタン(25ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(522mg、0.7ミリモル)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水13mlに2.62g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に1.5g、3.7ミリモル)の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N

10

20

30

40

50

ー（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾール）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシメチル）〕－５－メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン２５ｍｌ中に１．５ｇ、３．７ミリモル）の溶液を更に４５分以内に加え、混合物を４時間還流後、１２時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル１００ｍｌと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより精製して、（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチル安息香酸エチルエステル２．８ｇを淡黄色油状の塊として得た。

【０７５４】

10

○ステップ１３：３－（２－エトキシメチル－４－ヒドロキシメチルフェニル）－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシメチル）アミドの合成

３－（２－エトキシメチル－４－ヒドロキシメチルフェニル）－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシメチル）アミドの合成は実施例１のステップ１１のように実施した。

【０７５５】

○ステップ１４：メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステルの合成

20

メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例１のステップ１２のように実施した。

【０７５６】

○ステップ１５：４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステルの合成

２－エチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－６－カルボン酸エチルエステル（４５０ｍｇ、１．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（６０％鉱油）（１３０ｍｇ、２．７ミリモル）を窒素下０℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、３０分間維持した。反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステル（１ｇ、１．８ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）溶液を反応混合物に滴下し、室温で２４時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（３０ｍｌ）、次いで冷水１０ｍｌで希釈し、有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステル１ｇを油状の塊として得た。

30

40

【０７５７】

○ステップ１６：４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルスルファモイル）－（５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステルの合成

９５％エタノール（１０ｍｌ）と６Ｎ塩酸水溶液（８ｍｌ）を、４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステル（１．０ｇ）に室温に加えた。反応混合物を３時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム

50

飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸エチルエステル 200 mg を得た。

【0758】

○ステップ 17: 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸の合成

苛性ソーダ (水 2 ml に 50 mg) 溶液を 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸エチルエステル (200 mg、0.3 mmol) に加えた後、メタノール (5 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発後、残渣に水 1 ml を加え、この溶液をジエチルエーテル 1 ml で抽出した。水層を分離し、5 °C に冷却し、希塩酸で pH 2 の酸性にし、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して褐色固体を得、ヘキサンで粉砕し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、褐色固体の 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸 45 mg を得た。

【0759】

分子式: $C_{31}H_{31}N_3O_7S_2$

分子量: 621.73

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.25 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-2.96 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.94-7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15-8.18 (dd, J=8.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.71 (br, 1H), 13.05 (br, 1H)

マスペクトル: (m^{+1}) 622.1

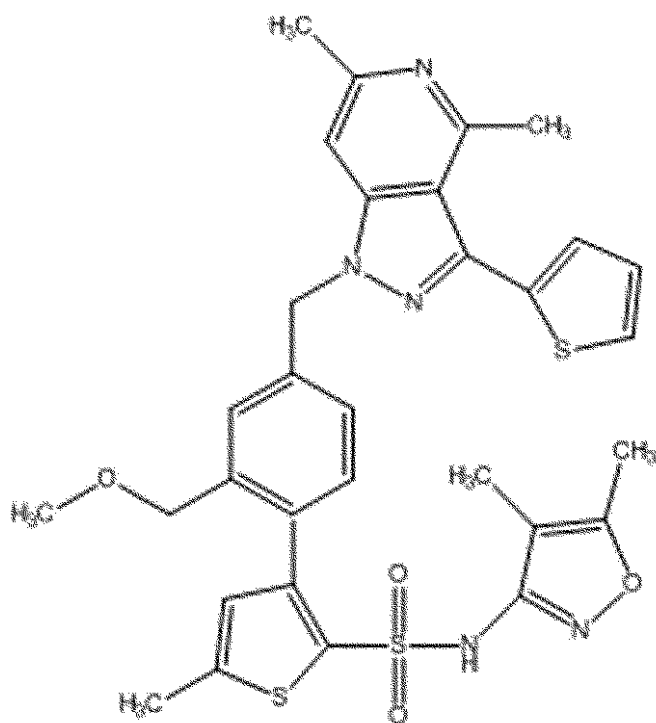
[実施例 21]

【0760】

10

20

30



10

20

3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0761】

○ステップ01：1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)(4.18g、0.17mol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに0℃で加えた。次いで2-アセチルチオフエン(20g、0.16mol)を乾燥酢酸エチル(31ml、0.32mol)に溶解して作成した溶液を反応混合物に加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン27gを得た。

30

【0762】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン(26.5g、0.16mol)と酢酸アンモニウム(48.6g、0.63mol)混合物を、乾燥メタノール(260ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン16.8gを得た。

40

【0763】

○ステップ03：2,6-ジメチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(28.6g、0.20mol)と3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン(16.8g、0.10mol)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物を10%メタノール/酢酸エチルで、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより所望生成物を溶出して、2,6-ジメチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン4.6gを得た。

50

【0764】

○ステップ04 (4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) チオフェン-2-イルメタノンの合成

2, 6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン (4.6 g、0.01 mol) を 0℃ でオキシ塩化リン 30 ml に加えた。反応混合物を 100℃ で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出処理をした。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、(4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-チオフェン-2-イルメタノン 4.35 g を得た。

10

【0765】

○ステップ05: 4, 6-ジメチル-3-チオフェン-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

(4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) チオフェン-2-イルメタノン (4.35 g、0.02 mol) をエタノール (20 ml) に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物 (6 ml、0.185 mol) と酢酸二滴を加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、濾別し真空乾燥して、4, 6-ジメチル-3-チオフェン-3-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 4.48 g を得た。

20

【0766】

○ステップ06: 4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0767】

○ステップ07: 4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ05のように実施した。

【0768】

○ステップ08: (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

30

【0769】

○ステップ09: (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0770】

○ステップ10: 4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

40

【0771】

○ステップ11: 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0772】

○ステップ12: 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

50

【0773】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0774】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0775】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ13のように実施した。

【0776】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチル）アミドの合成

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチル）アミドの合成は実施例16のステップ14のように実施した。

【0777】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例16のステップ15のように実施した。

【0778】

○ステップ18：3-〔4-（4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-イル-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-メトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（433mg、1.9ミリモル）のN，N-ジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（140mg、3ミリモル）を窒素下に-0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステル（1g、1.8ミリモル）のジメチルフォルムアミド（10ml）溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（40ml）で希釈後、冷水10mlで希釈し、有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗化合物2gを得、シリカゲルのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-〔4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-

10

20

30

40

50

イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0779】

○ステップ 19: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

95%エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド (1 g) に室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (25 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 100 mg を得た。

10

20

【0780】

分子式: $C_{31}H_{31}N_5O_4S_3$

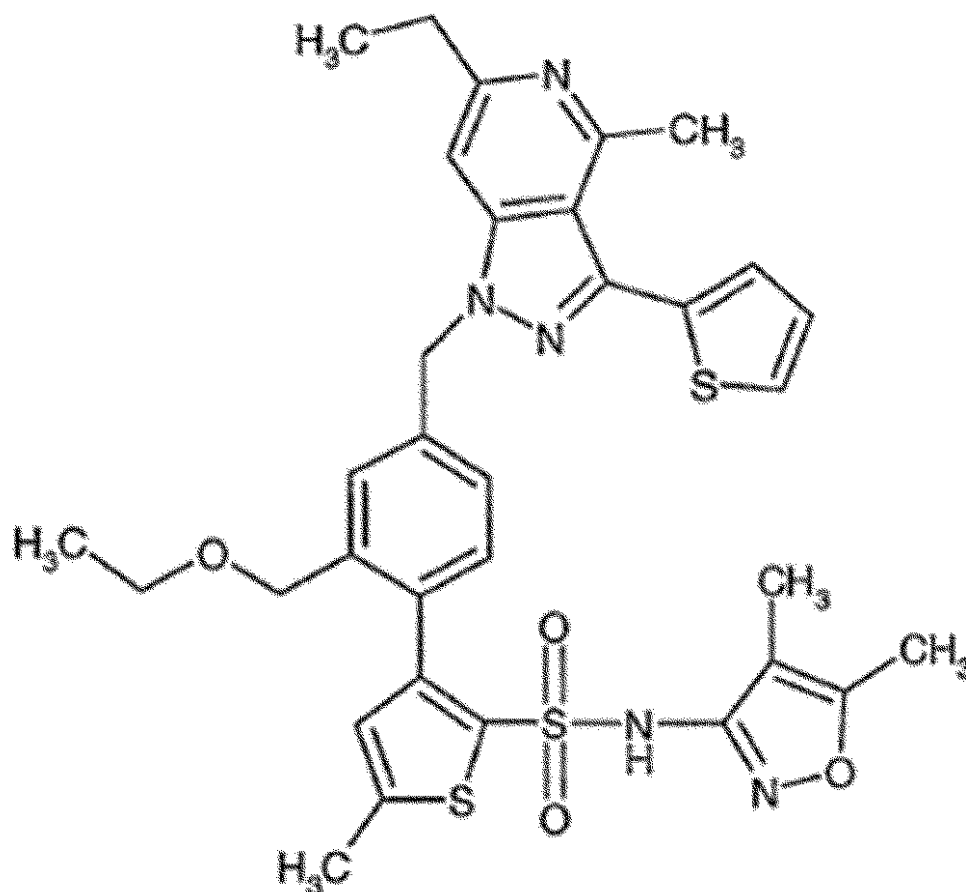
分子量: 633.80

^1H NMR (DMSO d_6): 1.46 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.69-7.73 (m, 8H), 10.66 (br, 1H)

マスペクトル: ($m + 1$) 634.3

[実施例 22]

【0781】



10

20

30

40

50

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イル
ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン
-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【 0 7 8 2 】

○ステップ01：1-チオフエン-2-イルブタン-1, 3-ジオンの合成
水素化ナトリウム（60%鉱油）（4.18 g、0.17モル）をN, N-ジメチルフォルムアミド40 mlに0℃で加えた。次いで2-アセチルチオフエン（20 g、0.16モル）を乾燥酢酸エチル（31 ml、0.32モル）に溶解して作成した溶液を反応混合物に加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1 N塩酸で酸性にし、酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフエン-2-イルブタン-1, 3-ジオン27 gを得た。

【 0 7 8 3 】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成
1-チオフエン-2-イルルブタン-1, 3-ジオン (26.5 g、0.16 mol) と酢酸アンモニウム (48.6 g、0.63 mol) 混合物を、乾燥メタノール (260 ml) 中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン 16.8 gを得た。

【 0 7 8 4 】

○ステップ03：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0785】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ03のように実施した。

【0786】

○ステップ05：6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

2,2-ジメチル-5-プロピオニル-[1,3]-ジオキシシン-4,6-ジオン(15.8g、0.08モル)と3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン(11g、0.066モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、エーテルで粉砕し、生成物を減圧下に濾過し、エーテルで洗浄後、真空乾燥して、6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン6gを得た。

10

【0787】

○ステップ06：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノンの合成

6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン(6g、0.024モル)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を100℃で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物の(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノン3gを得た。

20

【0788】

○ステップ07：6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノン(3g、0.011モル)をエタノール(20ml)に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物(9ml、0.185モル)と酢酸二滴をに加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得た固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1.7gを得た。

30

【0789】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0790】

○ステップ09：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

40

【0791】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0792】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

50

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0793】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0794】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

10

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0795】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0796】

20

○ステップ15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例15のステップ15のように実施した。

【0797】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

30

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例15のステップ16のように実施した。

【0798】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例15のステップ17のように実施した。

40

【0799】

○ステップ18：3-〔2-エトキシメチル-4-（6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（448mg、1.8ミリモル）のN，N-ジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（132mg、2.5ミリモル）を窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応

50

混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル (1 g、1.8 ミリモル) のジメチルフォルムアミド (8 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g を粘稠な油状の塊として得た。

10

【0800】

○ステップ 19: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、粗 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g に室温で加えた。反応混合物を 3 時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (30 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 200 mg を得た。

20

【0801】

分子式: $C_{33}H_{35}N_5O_4S_3$

分子量: 661.87

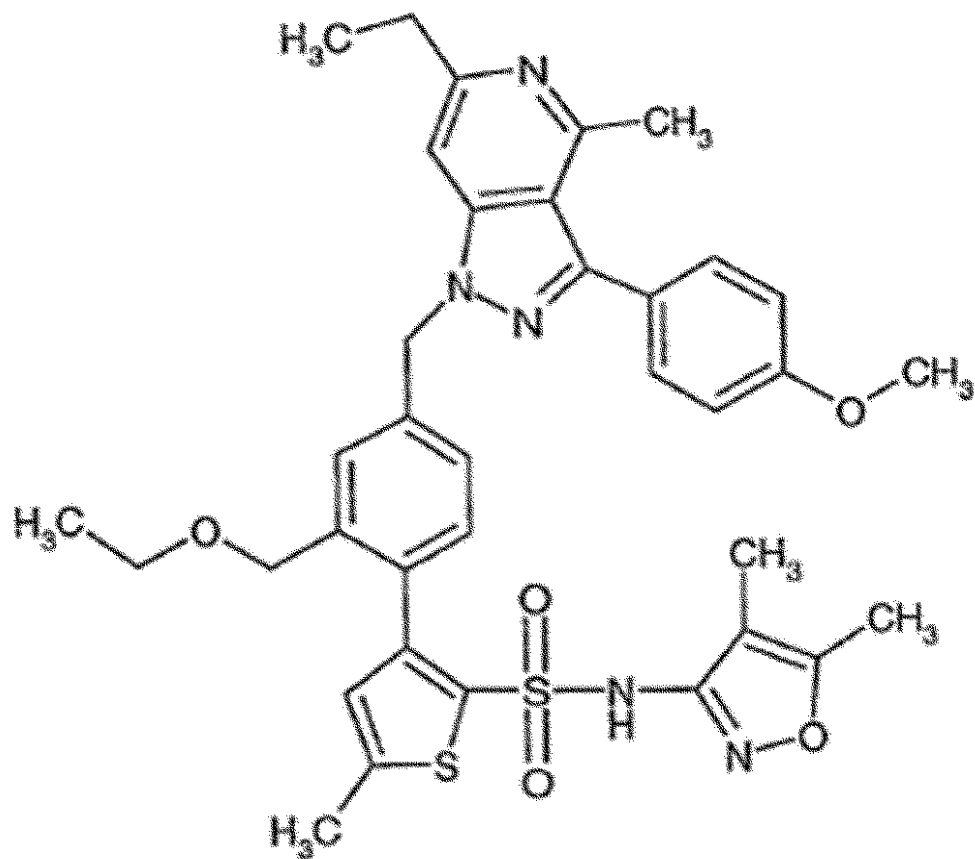
30

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.10 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.242-1.32 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.80-2.85 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.23-3.28 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.71 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.8-7.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.71-7.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.63 (br, 1H)

マススペクトル: ($m + 1$) 662.3

[実施例 23]

【0802】



10

20

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0803】

○ステップ01：1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオンの合成
水素化ナトリウム(60%鉱油)(8.8g、0.219モル)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに0℃で加えた。次いで乾燥酢酸エチル(15.5g、0.175モル)と1-(メトキシフェニル)エタノン(22g、0.145モル)溶液を加えた。この反応物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発すると、1-(メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオン22gを得た。

30

【0804】

○ステップ02：3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成

1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオン(22g、0.114モル)と酢酸アンモニウム(26.3g、0.342モル)混合物を乾燥メタノール(150ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発すると、3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オン20gを得た。

40

【0805】

○ステップ03：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

50

【0806】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ03のように実施した。

【0807】

○ステップ05：6-エチル-2-メチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

2, 2, 6-トリメチル-5-プロピオニル-[1, 3]-ジオキシシン-4-オン(15 g、0.075モル)と3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オン(12 g、0.062モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物をエーテルで粗反応混合物を粉砕して精製し、このように分離した固体を減圧下に濾過し、エーテルで洗浄後、真空乾燥して、6-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン2.4 gを得た。

10

【0808】

○ステップ06：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)(4-メトキシフェニル)メタノンの合成

6-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン(2.4 g)を0℃でオキシ塩化リン(15 ml)に加えた。反応混合物を100℃で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50 ml x 2回)で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン2.44 gを得た。

20

【0809】

○ステップ07：6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン(2.44 g、0.0084モル)をエタノール(20 ml)に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物(3 ml)と酢酸二滴を加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン1.7 gを得た。

30

【0810】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0811】

○ステップ09：(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

40

【0812】

○ステップ10：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0813】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

50

【0814】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0815】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

10

【0816】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0817】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシシメチル安息香酸エチルエステルの合成

20

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例15のステップ15のように実施した。

【0818】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例15のステップ16のように実施した。

30

【0819】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシシメチルベンジルエステルの合成は実施例15のステップ17のように実施した。

【0820】

40

○ステップ18：3-〔2-エトキシメチル-4-（6-エチル-3-（4-メトキシフェニル）-4-メチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

6-エチル-3-（4-メトキシフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（492mg、1.8ミリモル）のジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（132mg、2.5ミリモル）を窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエ

50

ン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1g、1.8ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-[6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2gを粘稠な油状の塊として得た。

【0821】

○ステップ19: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール(13ml)と6N塩酸水溶液(10ml)を、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2gに室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、混合物を酢酸エチル(30ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

【0822】

分子式: $C_{36}H_{39}N_5O_5S_2$

分子量: 685.87

^1H NMR (DMSO d_6): 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.79-2.85 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.23-3.29 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.70-7.59 (m, 10H), 10.75 (br, 1H)

マススペクトル: (m^{+1}) 686.3

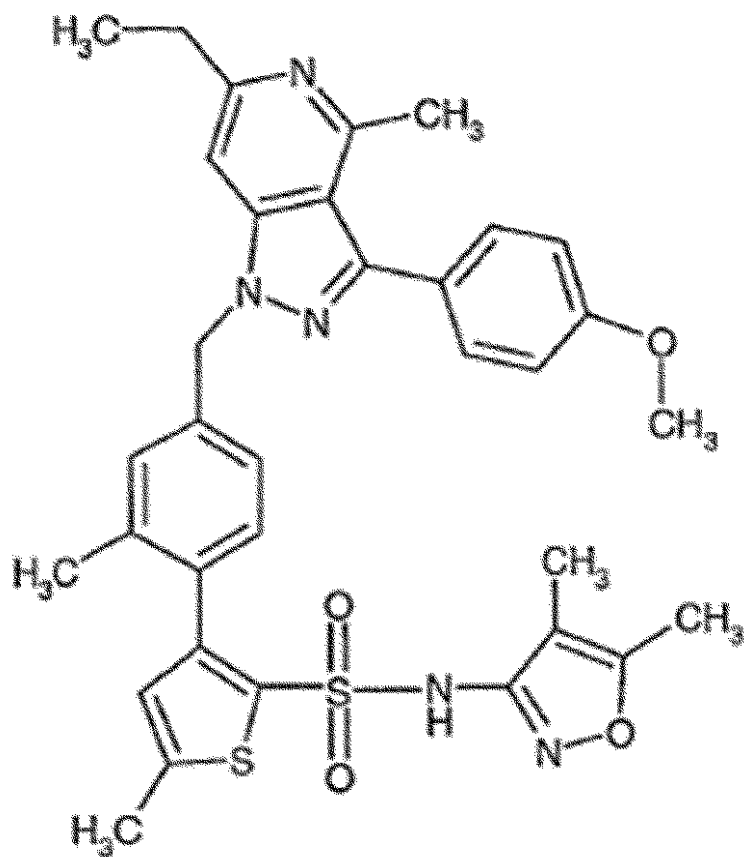
[実施例24]

【0823】

10

20

30



10

20

3- {4- [6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【0824】

○ステップ01：1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1, 3-ジオンの合成
1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1, 3-ジオンの合成は実施例23のステップ01のように実施した。

30

【0825】

○ステップ02：3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成
3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成は実施例23のステップ02のように実施した。

【0826】

○ステップ03：6-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成
6-エチル-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例23のステップ05のように実施した。

40

【0827】

○ステップ04：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)(4-メトキシフェニル)メタノンの合成
(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)(4-メトキシフェニル)メタノンの合成は実施例23のステップ06のように実施した。

【0828】

○ステップ05：6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

50

6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例23のステップ07のように実施した。

【0829】

○ステップ06：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0830】

○ステップ07：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0831】

○ステップ08：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0832】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0833】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0834】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0835】

○ステップ12：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0836】

○ステップ13：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成

(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【0837】

○ステップ14：3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)

10

20

30

40

50

アミドの合成は実施例 19 のステップ 09 のように実施した。

【0838】

○ステップ 15：メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステルの合成は実施例 19 のステップ 10 のように実施した。

【0839】

○ステップ 16：3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (642 mg、2.4 mmol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (173 mg、3.6 mmol) を窒素下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30 分間維持した。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステル (1.2 g、2.4 mmol) のジメチルフォルムアミド 10 ml の溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0840】

○ステップ 17：3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

95% エタノール (10 ml) と 6N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2 g) に室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節した。次いで反応混合物を酢酸で pH 5 の酸性にし、混合物を酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 170 mg を得た。

【0841】

分子式： $C_{34}H_{35}N_5O_4S_2$

分子量：641.8

^1H NMR (DMSO- d_6) : 1.29 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.11 (s, 3

10

20

30

40

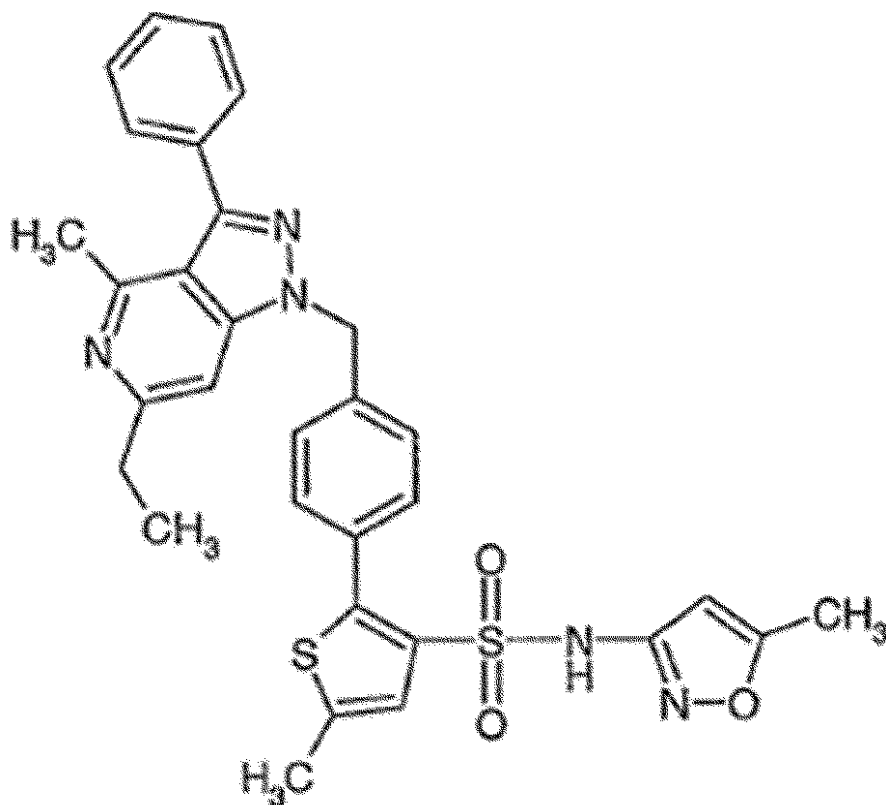
50

H), 2.47 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68-7.59 (m, 1H), 10.68 (br, 1H)

マススペクトル: ($m + 1$) 642.3

[実施例 25]

【0842】



10

20

30

2- {4- [6-エチル-3-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] フェニル} -5-メチルチオフエン-3-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【0843】

○ステップ01: 1-フェニルブタン-1, 3-ジオンの合成

1-フェニルブタン-1, 3-ジオンの合成は実施例9のステップ01のように実施した。

○ステップ02: 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成

3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成は実施例9のステップ02のように実施した。

【0844】

○ステップ03: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成は実施例9のステップ03のように実施した。

【0845】

○ステップ04: 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例9のステップ04のように実施した。

【0846】

40

50

○ステップ05：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)フェニルメタノンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)フェニルメタノンの合成は実施例9のステップ05のように実施した。

【0847】

○ステップ06：6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例9のステップ06のように実施した。

【0848】

○ステップ07：2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホニルクロライドの合成
2-ブロモ-5-メチルチオフェン(5g、0.0282モル)をクロロスルホン酸(4.7ml、0.0705モル)と五塩化リン(g、モル)の混合物に15℃で加えた。反応混合物を15℃で10分間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入した後、ジイソプロピルエーテル(100ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の3-ブロモ-5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド6.3gを得た。

【0849】

○ステップ08：2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホニルクロライド(6.3g、0.0229モル)を3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール(3.37g、0.0344モル)のピリジン(50ml)溶液とジメチルアミノピリジン(280mg)に0℃で加えた。温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、1N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド6gを得た。

【0850】

○ステップ09：2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

水素化ナトリウム(0.64g、0.0267モル)を0℃でジメチルフォルムアミド(15ml)の攪拌溶液に加えた後、2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(6.0g、0.0178モル)を加えた。温度を徐々に上げ室温で30分維持した後0℃に冷却し、エトキシメチルクロリド(2.02g、0.0214モル)を0℃で加えた。添加完了後、徐々に室温に上げ3時間攪拌した。酢酸エチル90mlを加えた後、氷水25mlを反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の2-ブロモ-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド4.45gを得た。

【0851】

○ステップ10：2-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

2-ブロモチ-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(3g、0.00076モル)と4-ホルミルフェニルボロン酸(1.026g、0.00684モル)のトルエン(60ml)とエタノール(50ml)の攪拌溶液に、2M炭酸ナトリウム水溶液(水11.4mlに2.417g)を窒素下に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に15分攪拌後、テトラキストリフェニル

10

20

30

40

50

ホスフィンパラジウム(0) (0.791 g、0.00068 mol)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(25 ml)を加えた後冷水を加え、酢酸エチル(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮した。粗物化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、2-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド2.3 gを油状の塊として得た。

【0852】

○ステップ11: 2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成
2-(4-ホルミルフェニル)-3-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(2.3 g、0.0055 mol)のテトラヒドロフラン35 mlの拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.249 g、0.0066 mol)を窒素気流下に0℃で加えた後、水を二滴加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発し、残渣に1N塩酸溶液を加えた後、酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド740 mg得た。

10

20

【0853】

○ステップ12: メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-2-イル}ベンジルエステルの合成

N-エチルジイソプロピルアミン(0.6 ml、0.0034 mol)を2-(4-ヒドロキシメチルメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(740 mg、0.00175 mol)の塩化メチレン15 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、メタンスルホンクロリド(0.2 ml、0.00251 mol)を徐々に反応混合物に加えた。反応混合物を室温に3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン(50 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、続いて水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-2-イル}ベンジルエステル1.24 gを得た。

30

【0854】

○ステップ13: 2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(452 mg、0.0019 mol)のジメチルフォルムアミド(6 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(69 mg、0.00287 mol)を、窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}ベンジルエステル(1.24 g、0.00248 mol)のジメチルフォルムアミド(6 ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で5時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40 ml)で希釈後、冷水10 mlで希釈した。次いで混合物を酢酸エチル(40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-

40

50

メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 1.35 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0855】

○ステップ 14: 2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

95%エタノール(10 ml)と6N塩酸水溶液(6 ml)を、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(1.35 g)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した後、酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 182 mg を得た。

【0856】

分子式: $C_{31}H_{29}N_5O_3S_2$

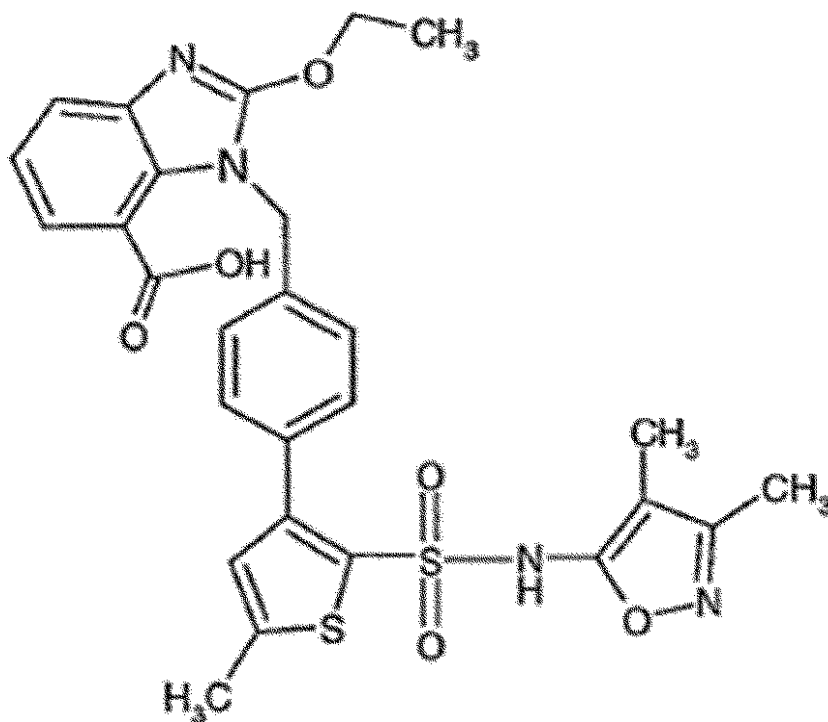
分子量: 583.72

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.84 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.31-7.65 (m, 12H), 11.55 (br, 1H)

マスペクトル: ($m+1$) 584.3

[実施例 26]

【0857】



3-{4-[2-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル]ベンジル}-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸。

【0858】

○ステップ01：5-メチルチオフエン-2-スルホニクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0859】

○ステップ02：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニクロライド（10.5 g、0.053モル）の塩化メチレン（50 ml）溶液を3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルアミン（5.2 g、0.044モル）のピリジン（20 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（500 mg）に0℃で加えた。温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミド10 gを得た。

【0860】

○ステップ03：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミドの合成

水素化ナトリウム（0.726 g、0.0182モル）をジメチルフォルムアミド（30 ml）に0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミド（3.3 g、0.012モル）を加えた。温度を徐々に上げ、室温で30分間維持後、0℃に冷却した後、2-（クロロメトキシエチル）トリメチルシラン（2.6 g、0.014モル）を0℃で加えた。添加完了後、反応物温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。酢酸エチル90 mlを加えた後、冷水25 mlを反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミド4.6 gを得た。

【0861】

○ステップ04：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミド（4.6 g、0.016モル）をテトラヒドロフラン35 mlに溶解し、窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この反応混合物に注射器を用いてn-ブチルリチウム（18 ml、0.028モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、温度を徐々に0℃に上げ30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリメチル（2 ml、0.017モル）を加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、1時間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（3，4-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た

【0862】

○ステップ05：3-ニトロ無水フタル酸の合成

3-ニトロフタル酸（50 g、0.236モル）を無水酢酸（50 ml、0.53モル）に攪拌しながら加えた。この反応混合物を100-120℃で20分間加熱して透明溶液を得、この反応混合物を室温に冷却して結晶固体を得、次いでこの結晶生成物をヘキサン

10

20

30

40

50

でスラリーにし、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄して3-ニトロ無水フタル酸50gを得た。

【0863】

○ステップ06：3-ニトロフタルアミド酸の合成

3-ニトロ無水フタル酸(45g、0.23モル)を冷却アンモニア水溶液(30-35%、200ml)に分割して15分以内に加え、この反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を外部冷却しながら希塩酸でpH2の酸性にした。20分後固体が分離し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄した。生成物を真空乾燥して3-ニトロフタル酸アミド50gを得た。

【0864】

○ステップ07：2-アミノ-3-ニトロ安息香酸の合成

臭素(11.5ml、0.22モル)を苛性カリ(113g、2.01モル)の冷却攪拌水溶液(550ml)に徐々に5-10℃で加えた。反応混合物をこの温度で15分間攪拌した。3-ニトロフタル酸アミド(45g、0.21モル)を一度に加えた。反応混合物を60-70℃で4時間加熱攪拌した。反応混合物を外部冷却しながら希塩酸でpH2の酸性にした。固体生成物を減圧下に濾過し、熱風乾燥機で60-70℃で乾燥して2-アミノ-3-ニトロ安息香酸40gを得た。

【0865】

○ステップ08：2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

硫酸(48ml)を2-アミノ-3-ニトロ安息香酸(20g、0.11モル)の冷メタノール攪拌溶液に0-5℃で加えた。反応混合物を12時間還流し、室温に冷却し、メタノールを真空下に蒸発した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした(pH7-8)。酢酸エチル(500ml x 2回)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色結晶固体の2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル11.0gを得た。

【0866】

○ステップ09：3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステルの合成

無水トリフルオロ酢酸(9.0ml、0.06モル)を、2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(9.0g、0.06モル)の冷攪拌ピリジン(90ml)溶液に0-5℃で30分の時間をかけて滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら氷冷水で反応停止した。重炭酸ナトリウム飽和溶液でpHを7-8に調節した。得られた固体を減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄した。固体を酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステル7.5gを固体として得た。

【0867】

○ステップ10：2-[(4-ブロモベンジル)]-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

無水炭酸カリウム(6.6g、0.048モル)を3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステル(7.0g、0.024モル)のアセトン(50ml)攪拌溶液に加えた。臭化4-ブロモベンジル(8.9g、0.035モル)のアセトン(20ml)溶液を室温で10分間の時間で滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチル(200ml)に取り、水洗(100ml x 2回)した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して油状物を得た。油状物を0-5℃に冷却して固体を得た。固体をヘキサン(70ml)中で攪拌し、濾過し、30分間真空乾燥して、2-[(4-ブロモベンジル)]-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルエステル6.4gを得た。

【0868】

○ステップ11：2-(4-ブロモベンジルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチルエステ

10

20

30

40

50

ルの合成

苛性ソーダ溶液（水 20 ml に 5 g）を 2-[(4-ブロモベンジル)]-2, 2, 2-トリフルオロアセチル) アミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルエステル（6.4 g、0.01 モル）の冷撹拌テトラヒドロフラン（70 ml）溶液に加えた。反応混合物を室温で 7 時間撹拌した。テトラヒドロフランを蒸発し、反応混合物を外部冷却しながら希塩酸水溶液で pH 2 の酸性にした。酢酸エチル（200 ml x 2 回）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色固体の 2-(4-ブロモベンジルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル 3.6 g を得た。

【0869】

○ステップ 12：3-アミノ-2-(4-ブロモベンジルアミノ)安息香酸メチルエステルの合成

塩化スズ（II）二水和物（6.5 g、0.028 モル）を、2-(4-ブロモベンジルアミノ)-3-ニトロ安息香酸メチルエステル（2.6 g、0.0006 モル）の酢酸エチル（65 ml）の撹拌溶液に加え、反応混合物を 70℃で 1 時間加熱した。反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウム飽和水溶液で反応を停止した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発して、褐色油状物の 3-アミノ-2-(4-ブロモベンジルアミノ)安息香酸メチルエステル 2.0 g を得た。

【0870】

○ステップ 13：3-(4-ブロモベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

テトラエチルオルソ炭酸エステル（0.7 g、0.003 モル）を、3-アミノ-2-(4-ブロモベンジルアミノ)安息香酸メチルエステル（0.9 g、0.003 モル）の酢酸撹拌溶液に加え、反応混合物を 70-80℃で 1 時間加熱した。室温に冷却し、反応混合物に重炭酸ナトリウム飽和溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、緑がかった固体の 3-(4-ブロモベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 1 g を得た。

【0871】

○ステップ 14：3-(4-{2-[(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

3-(4-ブロモベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル（2.4 g、0.0062 モル）乾燥窒素気流下に置き、続いて炭酸ナトリウム（1.1 g）を水 8 ml に溶解した溶液を加えた。次いでビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（320 mg、0.00055 モル）を撹拌しながら加えた後、ジメトキシエタン 10 ml を加えた。この反応混合物に 3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)]-5-メチルチオフেনスルホンアミド（3.15 g、0.0068 モル）のジメトキシエタン 15 ml の溶液に 30 分間で滴下した。反応混合物を 6 時間撹拌還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル 50 ml をそれに加えた後、真空下に蒸発した。得られた残渣を酢酸エチル 100 ml に溶解し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色油状物の粗生成物を得、ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、3-(4-{2-[(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 2.5 g を得た。

【0872】

○ステップ 15：3-(4-{2-[(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルス

10

20

30

40

50

ルファモイル) - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.5 g、0.00069 モル) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解後、フッ化テトラブチルアンモニウム (2 ml、1 モルテトラヒドロフラン溶液) をそれに加えた。反応混合物を 90 °C で 3 時間加熱した。その後反応混合物を室温に冷却し、希塩酸をそれに加え、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色油状の塊の 3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 0.5 g を得た。

10

【0873】

○ステップ 16: 3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸の合成

水酸化リチウム溶液 (水 2.5 ml に 0.15 g) を 3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.5 g、0.0010 モル) の加えた後、メタノール (2.5 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発後、このようにして得た残渣に水 ml を加え、これをジエチルエーテル ml で抽出した。水層を分離し、5 °C に冷却し、希塩酸で pH 2 の酸性にし、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得、ヘキサンで粉碎し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) - 5-メチルチオフエン-3-イル} ベンジル) - 2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 108 mg を得た。

20

【0874】

分子式: $C_{27}H_{26}N_4O_6S_2$

分子量: 566.65

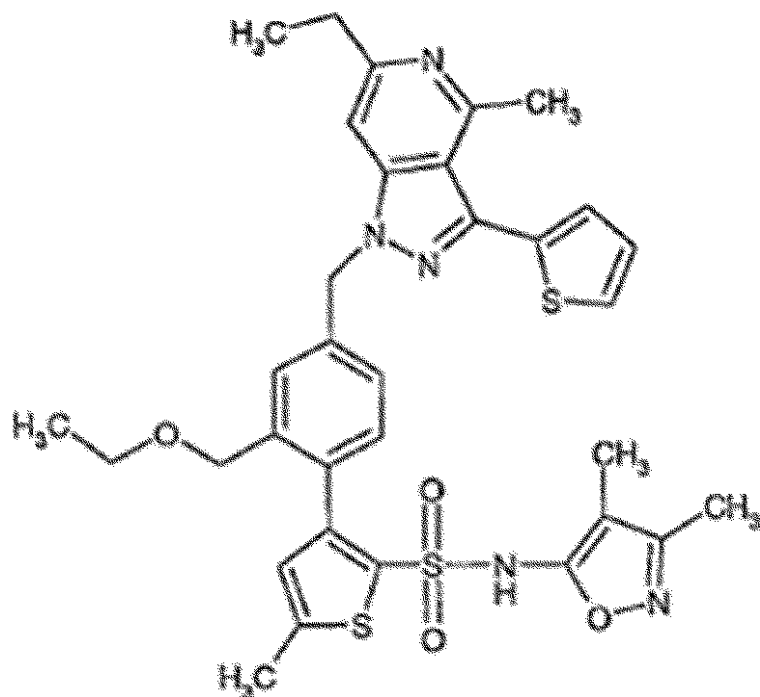
^1H NMR (DMSO d_6): 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.58-4.64 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, J=8Hz, 2H), 7.19 (t, J=8Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 11.07 (br, 1H), 13.18 (br, 1H)

マスペクトル: ($m + 1$) 567.1

[実施例 27]

【0875】

30



10

20

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド。

【0876】

○ステップ01: 1-チオフェン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

1-チオフェン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成は実施例22のステップ01のように実施した。

【0877】

○ステップ02: 3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成は実施例22のステップ02のように実施した。

【0878】

○ステップ03: 6-エチル-2-メチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

6-エチル-2-メチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例22のステップ05のように実施した。

【0879】

○ステップ04: (4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフェン-2-イルメタノンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフェン-2-イルメタノンの合成は実施例22のステップ06のように実施した。

【0880】

○ステップ05: 6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例22のステップ07のように実施した。

【0881】

○ステップ06: 4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの合成

30

40

50

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル 28 g (0.11 モル) を四塩化炭素 120 ml に溶解し、これに N-プロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) に続いて過酸化ベンゾイル 1.4 g (0.005 モル) (水中 75%) を加えた。この反応混合物を 2 乃至 3 時間攪拌還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し結晶固体を得、減圧下に濾過し、四塩化炭素 30 ml で洗浄した。このようにして得た濾液を真空下に蒸発した。残渣をヘキサン 300 ml で希釈し、0℃ に冷却して結晶固体を得、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄して、4-ブロモ-3-ブロモメチルエチル安息香酸エチルエステル 17.5 g を得た。

【0882】

○ステップ 07: 4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成
エタノール 30 ml とナトリウムエトキシド 7 g (0.10 モル) の冷却溶液に、17.5 g (0.054 モル) の N, N-ジメチルフォルムアミド 12 ml 溶液を 0℃ で加えた。反応混合物を室温 (28-30℃) で 2 時間攪拌した後、真空下に蒸発した。得られた残渣を希塩酸で pH 1 の酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 12.5 g を得た。

10

【0883】

○ステップ 08: 5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 15 のステップ 11 のように実施した。

20

【0884】

○ステップ 09: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成は実施例 26 のステップ 02 のように実施した。

【0885】

○ステップ 10: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) アミドの合成は実施例 26 のステップ 03 のように実施した。

30

【0886】

○ステップ 11: 3-ボロノ-N-(3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -5-メチルチオフエンスルホンアミド] の合成
3-ボロノ-N-(3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -5-メチルチオフエンスルホンアミド] の合成は実施例 26 のステップ 04 のように実施した。

【0887】

○ステップ 12: 4-{2-[(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) -(2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフエン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成
4-ブロモベンジル-3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル (3 g、0.011 モル) のジメトキシエタン (50 ml) の攪拌溶液に、窒素下にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (695 mg、0.00099 モル) を加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 15 ml に 3.15 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、60℃ に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミド (ジメトキシエタン 25 ml 中に 2 g、0.005 モル) の溶液を 45 以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。一時間後、更に 3-ボロノ-

40

50

N- (3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 25 ml に 2 g、0.005 モル) の 45 分以内の添加を繰り返し、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 ml と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル 2.6 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0888】

○ステップ 13: 3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

水素化リチウムアルミニウム (350 mg、0.92 ミリモル) をテトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に 0℃ で加えた後、4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル (2.6 g、4.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、反応混合物の温度を室温に上げ 4 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、温度を 0℃ に保ちながら苛性ソーダ水溶液 30 ml (水 100 ml に 1 g を溶解) を滴下後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮し、3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.2 g を得た。

【0889】

○ステップ 14: メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

N-エチルジイソプロピルアミン (2.13 ml、0.012 モル) を 3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2.2 g、4.1 モル) の塩化メチレン 30 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却し、塩化メタンスルホン酸 (0.45 ml、5 ミリモル) を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温に 3 時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチルベンジルエステル 2.2 g を得た。

【0890】

○ステップ 15: 3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (0.4479 g、1.8 ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (132 mg、3.3 ミリモル) を窒素下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30 分間維持した。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェ

10

20

30

40

50

ン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1g、1.8ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.6gを粘稠な油状の塊として得た。

【0891】

○ステップ16: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(600mg)に室温に加えた。反応混合物を120℃で6時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(30ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド80mgを得た。

【0892】

分子式: $C_{27}H_{26}N_4O_6S_2$

分子量: 661.87

^1H NMR (DMSO d_6): 1.00-1.05 (m, 3H), 1.30-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.82-2.88 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.25-3.28 (q, J=7.6Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.67-7.74 (m, 8H).

マススペクトル: ($m + 1$) 662.2

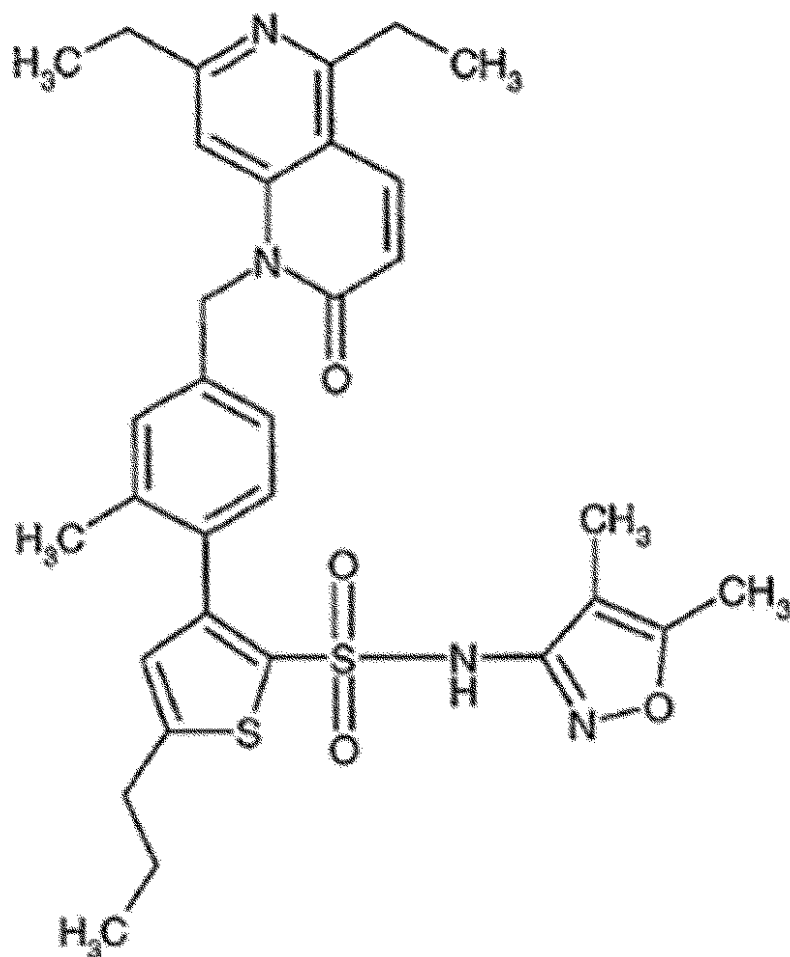
[実施例28]

【0893】

10

20

30



10

20

30

40

50

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0894】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

酢酸n-ブチル(538g、6.46モル)をプロピオニトリル(200g、3.6モル)のトルエン(1000ml)の攪拌溶液に、乾燥窒素気流下に加えた後、ナトリウムメトキシド(197g、3.64モル)を反応混合物に加えた。添加完了後、反応混合物を90℃で24時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を室温(25℃)に冷却した。分離した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下に60-65℃で乾燥して、3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)198gを得た。

【0895】

○ステップ02：2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

硫酸(52g、0.5349モル)をシアノブタノンのナトリウム塩(70g、0.588モル)のトルエン(780ml)の攪拌溶液に0-5℃で徐々に加えた後、エチレングリコール(72.93g、1.172モル)を加えた。反応混合物をディーンスタルク装置付きで8時間還流した。反応混合物を0℃に冷却後、2M苛性ソーダ溶液をそれに加え、トルエン層を分離し、食塩飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色液体の2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニト

リル 59 g を得た。

【0896】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

ヒドロキシルアミン塩酸塩(75 g、3.0 モル)を4 M 苛性ソーダ(310 ml)のメタノール(267 ml)の攪拌溶液に徐々に10℃で加えた。添加完了後、2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム(65 g、0.460 モル)を反応混合物に室温で加えた。次いで反応混合物を5時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、メタノールを真空下に留去し、このようにして得た残渣を酢酸エチル(100 ml x 3 回)で抽出した。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチル層を真空下に蒸発して、油状物の2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム34 g を得た。

10

【0897】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

硫酸(96 g、0.979 モル)を2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム(105 g、0.60 モル)のn-プロパノールの攪拌溶液に10-20℃で徐々に加えた。反応混合物を4時間還流した。n-プロパノールを真空下に留去し、酢酸エチル(600 ml)を残渣に加え、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。次いで有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発して、粗3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール40 g を得、トルエン/ヘキサンで再結晶して純粋な3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール32 g を得た。

20

【0898】

○ステップ05：5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

2-プロピルチオフエン(5.0 g、0.0396 モル)をクロロスルホン酸(6.6 ml、0.099 モル)と五塩化リン(8.25 g、0.0396 モル)の懸濁液に10℃乃至15℃で加えた。反応混合物を15℃で10分間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、ジイソプロピルエーテル(50 ml x 2 回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライド7.0 g を得た。

30

【0899】

○ステップ06：5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライド(7.0 g、0.0312 モル)の塩化メチレン(25 ml)を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール(3.18 g、0.0284 モル)のピリジン(5.8 ml)溶液とジメチルアミノピリジン(0.347 g)に0℃で加えた。反応混合物の温度を室温に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン(100 ml x 2)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド8.1 g を得た。

40

【0900】

○ステップ07：5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(6.14 g、0.044 モル)をジメチルフォルムアミド(30 ml)の攪拌溶液に0℃で加えた後、5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(5.38 g、0.0178 モル)を加えた。温度を徐々に上げ、室温で30分間維持した後、0℃に冷却した後、メトキシエトキシメチルクロリド(2.67 g、0.0214 モル)を0℃で加えた。添加完了後、徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル90 ml、次いで氷水25 mlを加え

50

た。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムでカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド4.2 gを得た。

【0901】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミドの合成
5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（4.2 g、0.011 mol）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、反応混合物を窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（17 ml、0.0275 mol、1.6 Mのn-ヘキサン溶液）を注射器を用いて徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、温度を徐々に0℃に上げた後、30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（3 ml、0.0132 mol）を加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド4.5 gを濃厚な油状の塊として得た。

10

20

【0902】

○ステップ09：3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成
1-（4-プロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オン（1.0 g、0.0026 mol）のジメトキシエタン（20 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.183 g、0.00026 mol）を窒素下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水3.9 ml中に0.827 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド（ジメトキシエタン10 ml中に0.5616 g、0.0013 mol）の溶液を45以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを繰り返して、更に3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド（ジメトキシエタン10 ml中に0.5616 g、0.0013 mol）を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル100 mlと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮し、淡黄色油状の塊の3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド1.2 gを得た。

30

40

【0903】

○ステップ10：3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成
エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（4 ml）を、3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル

50

]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.2 g)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド190 mgを得た。

【0904】

10

○ステップ11: メチル3-アミノペンテノアートの合成

プロピオニル酢酸メチル(50 g、0.3842モル)と酢酸アンモニウム(148 g、1.92モル)混合物を乾燥メタノール(500 ml)中で室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にpH 8の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色液体のメチル3-アミノペンテノアート50 gを得た。

【0905】

○ステップ12: 2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

メチル3-アミノペンテノアート(50 g、0.387モル)とプロピオニル酢酸メチル(50 g、0.384モル)混合物のo-キシレン200 ml溶液と、モレキュラーシーブ40 A(50 g)をディーンスタルク装置付きで5日間加熱還流した。モレキュラーシーブを濾別し、濾液を濃縮し、50%塩化メチレン/メタノールでシリカゲルカラムにより精製して、オフホワイト色固体の2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル20 gを得た。

20

【0906】

○ステップ13: 2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

トシルイソシアネート(39 g、0.197モル)を2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(25 g、0.119モル)のアセトニトリル(250 ml)の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後に、混合物を2時間還流した。混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル20 gを得た。

30

【0907】

○ステップ14: 4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(4-トシルアミノ)ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(40 g、0.110モル)を0℃で濃硫酸(57 ml、1.10モル)に加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムでpH 8に調節し、塩化メチレンで抽出し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル19 gを得た。

40

【0908】

○ステップ15: (4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(20 g、0.0962モル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液を、水素化リチウムアルニウム(7.3 g、0.1923モル)のテトラヒドロフラン(150 ml)の攪拌懸濁液に、30分をかけて滴下した後に、反応混合物を5時間攪拌、加熱還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、2M苛性ソーダ水溶液(50 ml)を注意深く加えた後、水(20 ml)を

50

加え、生成混合物を1時間攪拌後、テトラヒドロフラン（150 ml）を加えた。不溶材料を濾過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、（4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル）メタノール12.1 gを得た。

【0909】

○ステップ16：4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成（4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル）メタノール（12.0 g、0.0667モル）と二酸化マンガン（17.39 g、0.2モル）混合物をトルエン（150 ml）中で10時間攪拌、加熱還流した。熱反応混合物を濾過し、固体を酢酸エチル（150 ml）で洗浄した。一緒にした濾液を真空下に蒸発濃縮して、黄色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒド11.7 gを得た。

10

【0910】

○ステップ17：5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒド（11.7 g、0.0657モル）とカルベトキシメチレントリフェニルホスホラン（27.44 g、0.07884モル）混合物をトルエン（150 ml）中で4時間攪拌、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を留去した。残渣にナトリウムエトキシド（12.42 g、0.23モル）のメタノール（150 ml）溶液を加え、生成溶液を4時間加熱還流した。メタノールを留去し、水（100 ml）を加えた。混合物に濃塩酸を加えてpH2の酸性にした。次いでこの混合物を酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を廃棄した。次いで水層を炭酸ナトリウムで塩基性にした。次いでこの溶液を塩化メチレン（200 ml x 3回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン5.5 gを得た。

20

【0911】

○ステップ18：1-（4-ブロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン（3.0 g、0.01485モル）を炭酸カリウム（6.16 g、0.04455モル）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に0℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル（5.39 g、0.01931モル）のジメチルフォルムアミド10 mlの溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で8時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（40 ml）、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の1-（4-ブロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン4.0 gを得た。

30

【0912】

分子式： $C_{32}H_{36}N_4O_4S_2$

分子量：604

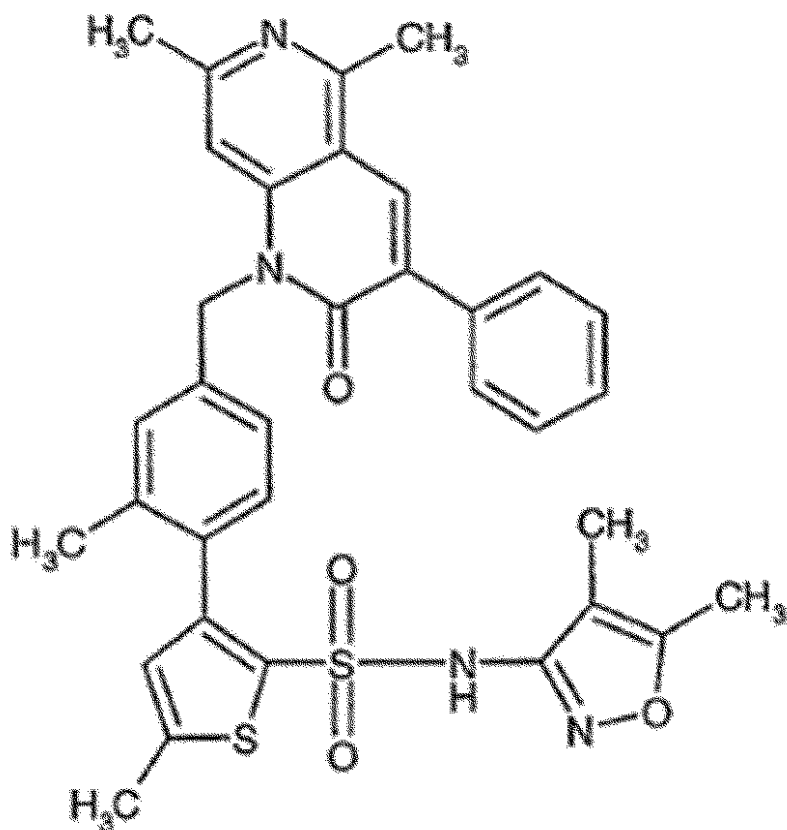
^1H NMR（DMSO d_6 ）：0.91（t, J=7.2Hz, 3H）, 1.18-1.27（m, 6H）, 1.45（s, 3H）, 1.61-1.66（q, J=7.6Hz, 2H）, 1.92（s, 3H）, 2.11（s, 3H）, 2.70-2.80（m, 4H）, 3.04-3.10（d, J=7.2Hz, 2H）, 5.46（s, 2H）, 6.71-7.16（m, 6H）, 8.22-8.25（d, J=9.36, 1H）, 10.59（s, 1H）

40

マスペクトル：（ m^{-1} ）603.2

【実施例29】

【0913】



10

20

3-〔4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0914】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

30

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【0915】

○ステップ02：2,2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2,2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【0916】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

40

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【0917】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【0918】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

50

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0919】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0920】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【0921】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【0922】

○ステップ09：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【0923】

○ステップ10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例19のステップ09のように実施した。

【0924】

○ステップ11：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例19のステップ10のように実施した。

【0925】

○ステップ12：3-〔4-（5，7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5，7-ジメチル-3-フェニル-1H-〔1，6〕ナフチリジン-2-オン（0.5g、0.002モル）のジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（150mg、0.0031モル）を窒素下に0℃で滴下した。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタ

10

20

30

40

50

トキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフエン-3-イル] - 3-メチルベンジルエステル (1 g、0.002 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。次いで有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0926】

○ステップ13: 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6N 塩酸水溶液 (6 ml) を、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド (1.3 g) に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体の 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 200 mg を得た。

【0927】

○ステップ14: 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

3-アミノ-2-ペンテン酸エチルエステル (24.0 g、0.184 mol) と 3-オキソ酪酸メチルエステル (22.0 g、0.17 mol) の o-キシレン 200 ml 溶液と、モレキュラーシーブ 3A (50 g) 混合物を、ディーンスタルク装置つきで2日間加熱還流した。モレキュラーシーブを濾別し、濾液を濃縮して半固体を得、酢酸エチル 25 ml でスラリーにし濾過して、オフホワイト色固体の 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステル 9.0 g を得た。

【0928】

○ステップ15: 2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成

トシルイソシアネート (36.0 g、0.18 mol) を 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (20.0 g、0.10 mol) のアセトニトリル (250 ml) の攪拌懸濁液に加え、初期発熱が鎮まった後に、混合物を2時間還流した。混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、2,6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステル 37.0 g を得た。

【0929】

○ステップ16: 4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステル (37.0 g、0.10 mol) を 0℃で濃硫酸 (57 ml、1.15 mol) に加えた後、反応混合物を 50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、粉碎氷上に注いだ。この混合物を固体炭酸ナトリウムで pH 8 に調節し、塩化メチレン (100 ml x 2回) で抽出し、一緒にした有機相を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステル 20.6 g を得た。

【0930】

○ステップ17：（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノールの合成

4-アミノ-2，6-ジメチルニコチン酸エチルエステル（18.0 g、0.0928モル）のテトラヒドロフラン（130 ml）溶液に、水素化リチウムアルミニウム（7.04 g、0.1856モル）を0℃で分割して加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌後、6時間還流した。反応混合物を0℃に冷却し、苛性ソーダ水溶液（水100 mlに10 g）を滴下した。有機層をデカントし、水層をテトラヒドロフラン（500 x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を蒸発して、（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノール12.0 gの結晶固体を得た。

10

【0931】

○ステップ18：4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノール（5.0 g、0.0329モル）のトルエン（80 ml）溶液に二酸化マンガン（8.58 g、0.0987モル）を加えた。反応混合物を6時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、高流速ベッドにより濾過し、残渣をトルエンで洗浄した。有機濾液を蒸発して、白色固体の4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド5.29 gを得た。

【0932】

○ステップ19：5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミンの合成

20

4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド（3 g、0.02モル）、ナトリウムメトキシド（2.14 g、0.04モル）と、フェニルアセトニトリル（2.34 g、0.02モル）の混合物を60℃で2時間加熱した。揮発性材料を留去し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミン4.3 gを得た。

【0933】

○ステップ20：5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-オンの合成

亜硝酸ナトリウム（6.0 g）の水溶液（20 ml）を5，7-ジメチル-3-フェニル-1H-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミン（4.3 g、0.02モル）、水30 ml及び1N塩酸（10 ml）溶液に45分をかけて滴下した。反応混合物を更に1時間攪拌した後、懸濁白色固体を濾過により回収し、真空乾燥して、5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-オン4.35 gを得た。

30

【0934】

分子式： $C_{34}H_{32}N_4O_4S_2$

分子量：624

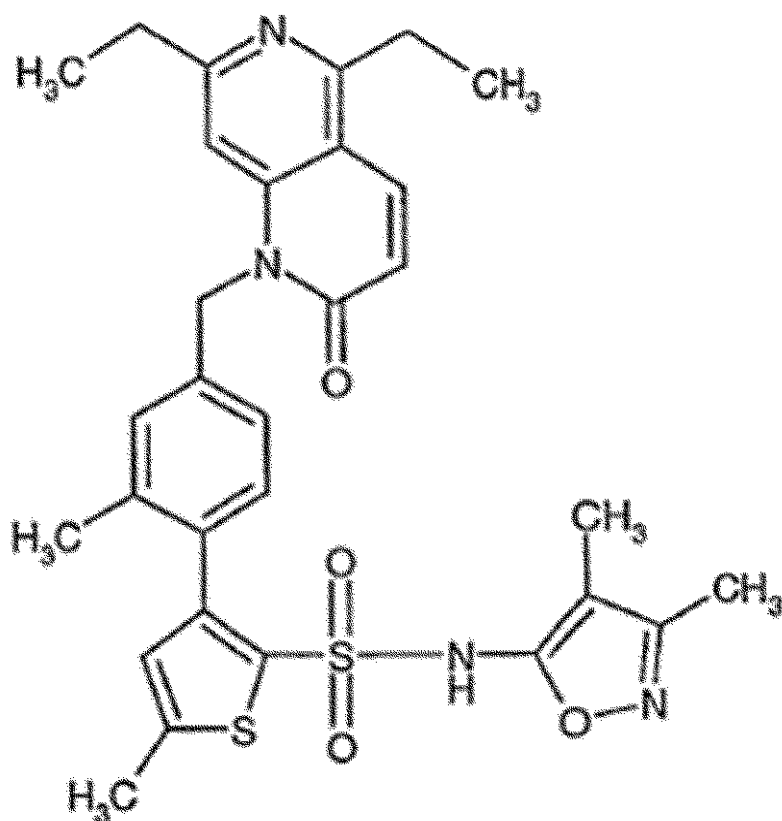
^1H NMR (DMSO d_6) : 1.49 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 5.54 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.21 (2, 1H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.79-7.81 (m, 2H), 8.24 (2, 1H), 10.62 (br, 1H)

40

マスペクトル：(m⁺ 1) 623. 2

[実施例30]

【0935】



10

20

3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド。

【0936】

○ステップ01：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

30

【0937】

○ステップ02：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成は実施例26のステップ02のように実施した。

【0938】

○ステップ03：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成は実施例26のステップ03のように実施した。

40

【0939】

○ステップ04：3-ボロノ-N-(3,4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-〔(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド〕の合成

3-ボロノ-N-(3,4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-〔(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド〕の合成は実施例26のステップ04のように実施した。

【0940】

50

○ステップ05：メチル3-アミノペンテノートの合成

メチル3-アミノペンテノートの合成は実施例28のステップ11のように実施した。

【0941】

○ステップ06：2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ12のように実施した。

【0942】

○ステップ07：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ13のように実施した。

【0943】

○ステップ08：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ14のように実施した。

【0944】

○ステップ09：(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例28のステップ15のように実施した。

【0945】

○ステップ10：4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例28のステップ16のように実施した。

【0946】

○ステップ11：5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成は実施例28のステップ17のように実施した。

【0947】

○ステップ12：1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(3.0g、0.01485mol)を窒素下に0℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル(5.39g、0.01931mol)のジメチルフォルムアミド10mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で8時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで、冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン4.0gを得た。

【0948】

○ステップ13：3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成

1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(1.0g、0.0026mol)のジメトキシエタン(20ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.183g、0.00026mol)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水3.9mlに0.827g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、60℃に加熱した。

この溶液に 3-ボロノ-N-(3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 10 ml 中に 0.58 g、0.0013 モル) の溶液を 45 以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 10 ml 中に 0.58 g、0.0013 モル) を 45 分以内に加え、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、淡黄色油状の塊の 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミド 1.9 g を得た。

10

【0949】

○ステップ 14: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミド (1.9 g、0.00269 モル) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解後、フッ化テトラブチルアンモニウム (8.1 ml、1 モルテトラヒドロフラン溶液) をそれに加えた。反応混合物を 55℃で 3 時間加熱した。その後反応混合物を室温に冷却し、それに希塩酸を加え、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を、水、塩水で洗浄した、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して褐色油状の塊 1 g を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド 122 mg を得た。

20

【0950】

分子式: $C_{30}H_{32}N_4O_4S_2$

分子量: 576

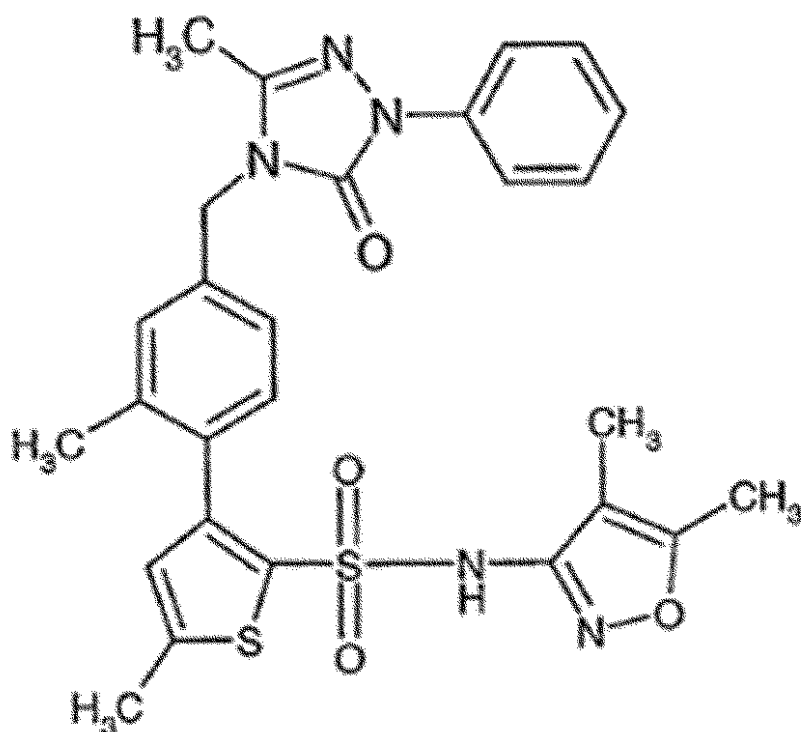
^1H NMR (DMSO d_6): 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.70-2.74 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.04-3.10 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.70-7.35 (m, 6H), 8.22-8.25 (d, J=8.8, 1H), 11.07 (br, 1H)

マススペクトル: (m^{-1}) 575. 2

30

[実施例 31]

【0951】



10

20

5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0952】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

○2、2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2、2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【0953】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【0954】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成は実施例28のステップ04のように実施した。

【0955】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホンクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホンクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0956】

○ステップ06：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサ

30

40

50

ゾール-3-イル) アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0957】

○ステップ07: 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【0958】

○ステップ08: 3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル) -5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル) -5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【0959】

○ステップ09: 5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

4- (4-ブromo-3-メチルベンジル) -5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン (2 g, 0.00558 mol) のジメトキエタン (10 ml) の攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.39 g, 0.00558 mol) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 8.3 ml に 1.77 g) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 5 ml 中に 1.125 g, 0.00558 mol) の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 5 ml 中に 1.125 g, 0.00558 mol) を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルのクロマトグラフィで精製して、5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 3.5 g を得た。

【0960】

○ステップ10: 5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2 g) に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x

10

20

30

40

50

2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド400mgを得た。

【0961】

○ステップ11：アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩の合成

アセトニトリル(50g、1.21モル)とエタノール(55.66g、1.21モル)の0℃に冷却した溶液に、乾燥塩化水素ガス(44.5g)を2時間通した。完了後反応混合物を0℃で6時間攪拌後、室温で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩の白色結晶固体30gを得た。これをそのまま以下に使用した。

10

【0962】

○ステップ12：(1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステルの合成

アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩(30g、0.248モル)の0℃に冷却した塩化メチレン溶液に、窒素気流下にジイソプロピルエチルアミン(80g、0.642モル)を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌後、エチルクロロホルメート(26.3g、0.2492モル)を、反応混合物に45分以内に滴下した。次いで反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、濾液を真空下に濃縮し、油状物の(1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステル50gを得た。

20

【0963】

○ステップ13：5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

フェニルヒドラジン(12.4g、0.114モル)を、1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステル(20g、0.125モル)のトルエン(100ml)溶液に加えて、反応混合物を45℃で2時間還流後、反応混合物を室温に冷却後、トリエチルアミン(12.7g、0.125モル)を加えた後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を真空下に蒸発し、粗生成物をジエチルエーテルで再結晶して結晶固体を得、減圧下に濾過し真空乾燥して、5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン9.5gを得た。

30

【0964】

○ステップ14：4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)(617mg、0.0017モル)を、5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(1.85g、0.01モル)のジメチルフォルムアミド(10ml)の攪拌溶液に窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル(2.86g、0.010モル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン3.4gを得た。

40

【0965】

分子式： $C_{27}H_{27}N_5O_4S_2$

分子量：549

^1H NMR (DMSO d_6) : 1.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95-6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.92-7.94 (d

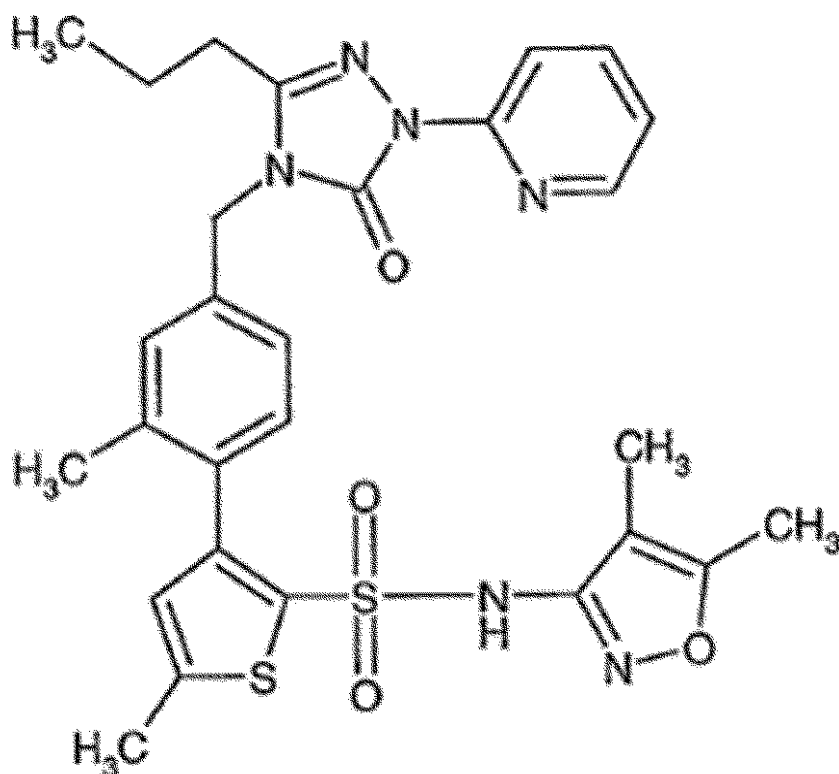
50

, J=7.6Hz, 2H), 10.58 (br, 1H)

マススペクトル： (m⁻¹) 548.1

[实施例 32]

【 0 9 6 6 】



10

20

5-メチル-3-[2-メチル-4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル)-1, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【 0 9 6 7 】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【 0 9 6 8 】

○ステップ02：2、2-（2-メチル-[1,3]-ジオキソレン-2-イル）プロピ
オニトリルの合成

2、2-(2-メチル-[1,3]-ジオキソレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【 0 9 6 9 】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオン
 アミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実
 施例28のステップ03のように実施した。

【 0 9 7 0 】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例 28 のステップ 04 のように実施した。

30

40

50

【0971】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0972】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0973】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【0974】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【0975】

○ステップ09：5-メチル-3-〔2-メチル-4-（3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

4-（4-プロモ-3-メチルベンジル）-5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2，4-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-3-オン（0.5 g、0.0001 mol）のジメトキエタン（5 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.09 g、0.00012 mol）を窒素下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水2.16 mlに0.4 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキエタンml中に0.26 g、0.0001 mol）の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキエタンml中に0.26 g、0.0001 mol）を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（20 ml）と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィで精製して、褐色油状物の5-メチル-3-〔2-メチル-4-（3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド0.78 gを得た。

【0976】

○ステップ10：5-メチル-3-〔2-メチル-4-（5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

10

20

30

40

50

エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（8 ml）を、5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（0.78 g）に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、この混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の5-メチル-3-[2-メチル-4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド40 mgを得た。

10

【0977】

○ステップ11：ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩の合成

ブチロニトリル（50 g、0.726 mol）とエタノール（33.33 g、0.724 mol）の0℃に冷却した溶液に、乾燥塩化水素ガス（26.44 g、0.724 mol）を通した（反応混合物重量が26 g増加するまで）。完了後反応混合物を0℃で6時間攪拌後、室温で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩の白色結晶固体35 gを得た。

20

これをそのまま以下に使用した。

【0978】

○ステップ12：（1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステルの合成

ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩（25 g、0.18 mol）の塩化メチレン（125 ml）の0℃に冷却した溶液に、窒素気流下にジイソプロピルエチルアミン（55 g、0.58 mol）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌後、エチルクロロホルメート（173 g、0.156 mol）を、反応混合物に45分以内に滴下した。次いで反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、濾液を真空下に濃縮し、油状物の（1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステル24 gを得た。

【0979】

○ステップ13：5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

30

ピリジン-2-イルヒドラジン（5.3 g、0.048 mol）を、1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステル（10 g、0.5 mol）のトルエン（20 ml）溶液に加えて、反応混合物を45℃で30分間加熱した後、反応混合物を室温に冷却後、トリエチルアミン（5.4 g、0.053 mol）を加えた後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を真空下に蒸発し、粗生成物をジエチルエーテルで再結晶して結晶固体を得、減圧下に濾過し真空乾燥して、5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン2.2 gを得た。

【0980】

○ステップ14：4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

40

水素化ナトリウム（60%鉱油）（294 mg、0.0073 mol）を、5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン（1 g、0.004 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に窒素下に0℃で分割して加えた。添加後反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル（1.64 g、0.0058 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（20 ml）、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル

50

ルー 2, 4-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン 2 g を得た。

【0981】

分子式： $C_{28}H_{30}N_6O_4S_2$

分子量：578

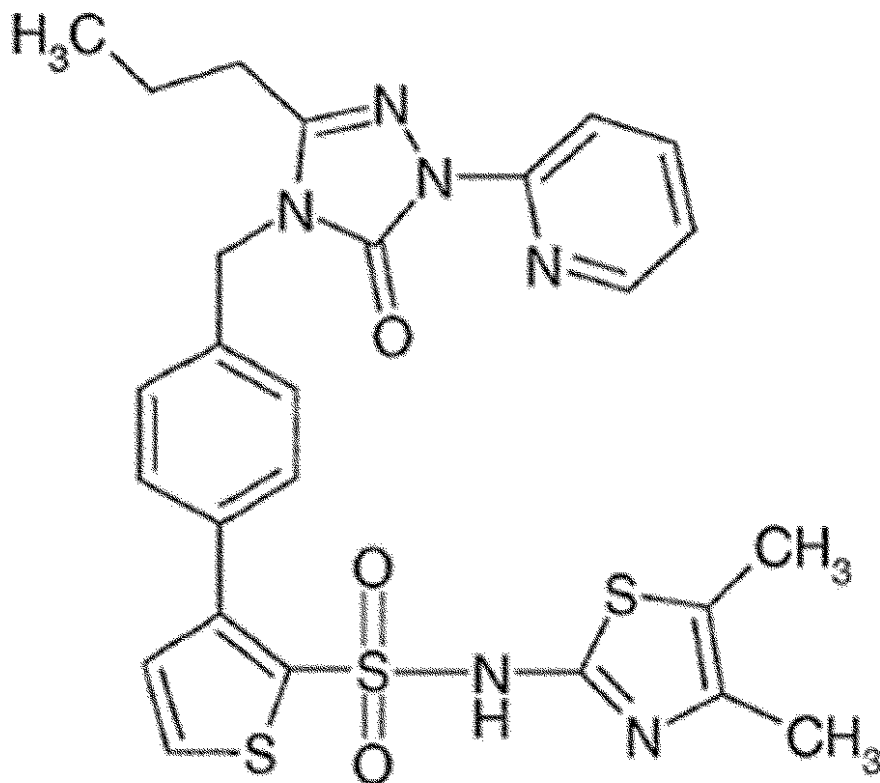
^1H NMR (DMSO d_6) : 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.64-1.69 (q, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95-7.16 (m, 4H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 2H), 10.62 (s, 1H)

マスペクトル： (m^{-1}) 577.2

[実施例 33]

【0982】

10



20

30

3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミド。

【0983】

○ステップ 01：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 2 のステップ 10 のように実施した。

40

【0984】

○ステップ 02：3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミドの合成

3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (20 g、0.076 モル) を 4, 5-ジメチルチアゾール-2-イルアミン (15 g、0.071 モル) の苛性ソーダ溶液 (6 g、0.15 モル) に室温で加え、6 時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して生成物の混合物 m g を得、これをメタノール性苛性ソーダ溶液に溶解し、この反応混合物を 50 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。このように

50

して得た残渣を希塩酸でpH 2の酸性にした後、塩化メチレン(100 ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色固体の3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド9 gを得た。

【0985】

○ステップ03: 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(5 g、0.036モル)を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド(8 g、0.022モル)のアセトン40 mlとジメチルフォルムアミド(10 ml)の溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を氷-食塩浴を用いて0℃に冷却した。塩化メトキシエトキシメチル(5 g、0.040モル)を30分に0℃で滴下した。反応物を氷-食塩浴で30分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100 ml)、続いて冷水(30 ml)で希釈し、有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド3 gを得た。

10

【0986】

○ステップ04: 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(3 g、6.8ミリモル)と4-ホルミルボロン酸(1.2 g、8ミリモル)のジメトキエタン(30 ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水10 mlに2.16 g)を加えた。次いでこの反応混合物を15分間攪拌後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(400 mg、0.68ミリモル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル(50 ml)を加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(100 ml)、続いて冷水を加え、更に酢酸エチル(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.5 gを油状の塊として得た。

20

30

【0987】

○ステップ05: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成
水素化ホウ素ナトリウム(400 mg、10ミリモル)をテトラヒドロフラン攪拌溶液に0℃で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.5 g、5.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、反応混合物の温度を室温に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100 mlに1 gを溶解)を加えた後、酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出処理した。有機層を一緒にし、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.3 gを油状物として得た。

40

【0988】

○ステップ06: メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]チオフェン-3-イル}ベンジル

50

エステル合成

N-エチルジイソプロピルアミン (2 ml、10.8 mmol) を、3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド (2.3 g、4.9 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホン (0.5 ml、6.1 mmol) の塩化メチレン 10 ml の溶液を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で 3 時間維持した。反応混合物に氷冷水を加えた後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) で抽出処理した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル 1.8 g を粘稠液体として得た。

【0989】

○ステップ 07: 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (700 mg、3.4 mmol) のジメチルフォルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (252 mg、5.2 mmol) を乾燥窒素気流下に 0℃ で分割して加えた。添加後、温度を室温に上げ、30 分間維持した。0℃ に再冷却し、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル (1.8 g、3.5 mmol) のジメチルフォルムアミド 5 ml の溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで水 10 ml で 0℃ で希釈し、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g をガムとして得た。

【0990】

○ステップ 08: 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

95% エタノール (15 ml) と 6N 塩酸水溶液 10 ml を、3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g に室温に加えた。反応混合物を 6 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液の pH を重炭酸ナトリウム溶液を用いて pH 5 に調節し、この混合物を酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド 180 mg を得た。

【0991】

分子式: $C_{26}H_{26}N_6O_3S_3$

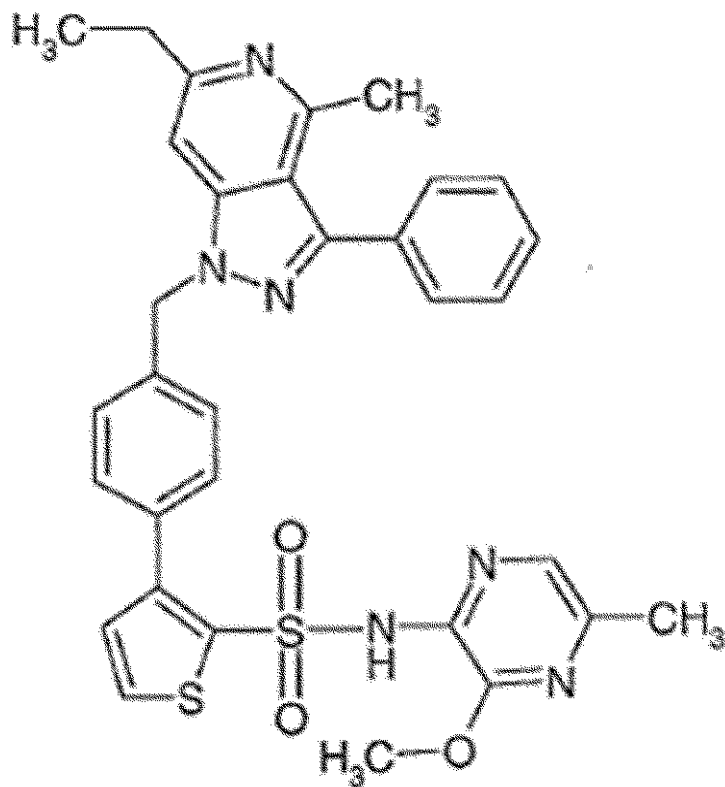
分子量: 566

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.93 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.55 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.20-8.50 (m, 10H), 12.46 (br, 1H)

マススペクトル : (m^{-1}) 565.12

[実施例 34]

【0992】



10

20

30

40

50

3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド。

【0993】

○ステップ01：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例2のステップ10のように実施した。

【0994】

○ステップ02：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

ジメチルアミノピリジン(0.3g、0.002mol)を3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イルアミン(2.5g、0.018mol)のピリジン(30ml)の冷却攪拌溶液に加えた後、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド(6.5g、0.025mol)を加えた。反応混合物を60℃で24時間加熱攪拌した。ピリジンを真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチルにとり、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド4.4gを得た。

【0995】

○ステップ03：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)、(0.870g、0.018mol)を、3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド(5

． 5 g、0.015 モル) のジメチルフォルムアミド (30 ml) の冷却攪拌溶液に 0℃ で分割して加えた。反応混合物を室温で 30 分攪拌した。イソブチルクロロホルメート (2.4 g、0.017 モル) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。この溶液に酢酸エチル (150 ml) と水 (50 ml) を加えた。有機層を水洗 (50 ml x 3 回) した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 5 g を得た。

【0996】

○ステップ 04：3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成

10

4-ホルミルボロン酸 (1.61 g、0.011 モル) のエタノール 20 ml 溶液を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (5 g、0.011 モル) のトルエン (20 ml) 溶液に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 3.4 g、0.032 モル) を加えた後、15 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.53 g、0.000454 モル) を加え、反応混合物を 110℃-120℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 ml) 加え、反応混合物を真空下に濃縮した。この溶液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 6 g を得た。

20

【0997】

○ステップ 05：3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成
水素化ホウ素ナトリウム (0.6 g、0.017 モル) を 3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブチルカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (5 g、0.011 モル) のテトラヒドロフランの攪拌溶液に 0℃ で加えた後、放置して室温で 60 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、希苛性ソーダ水溶液 (50 ml に 0.5 g) を反応混合物に加えた。次いで反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、褐色油状物の 3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 3.9 g を得た。

30

【0998】

○ステップ 06：メタンスルホン酸 4- {2- [(イソブトキシカルバモイル-3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステルの合成

トリエチルアミン (1.0 ml、6 ミリモル) を、3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (1.5 g、3 ミリモル) の塩化メチレン (20 ml) の攪拌溶液に 0℃ で加え、5 分間攪拌後塩化メタンスルホン (0.3 ml、3.7 ミリモル) を 0℃ で加えた。反応混合物を放置して室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 (15 ml) で反応停止した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸 4- {2- [イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル 1.5 g を得た。

40

【0999】

○ステップ 07：3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成

50

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(0.640 g、2.7ミリモル)のジメチルフォルムアミド(5ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(50%、0.2g、4ミリモル)を窒素下に0℃で加えた後、放置して室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[イソプトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル]チオフェン-3-イル}ベンジルエステル(1.5g、2.7ミリモル)のジメチルフォルムアミド(5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20ml)と水(10ml)で希釈した。有機層を分離し、水(10ml x 3回)、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、粗3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソプトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド1gを粘稠な液体として得た。

10

【1000】

○ステップ08: 3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

メタノール(10ml)と苛性ソーダ(水5mlに500mg)を、3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソプトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド(1g)に加えた。反応混合物を50℃で1時間加熱攪拌した。メタノールを蒸発し、希塩酸で中和した(pH約6.5)。塩化メチレン(50ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(6-エチル-4-メチル-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソプトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド50mgを得た。

20

【1001】

分子式: $C_{32}H_{30}N_6O_3S_2$

分子量: 610

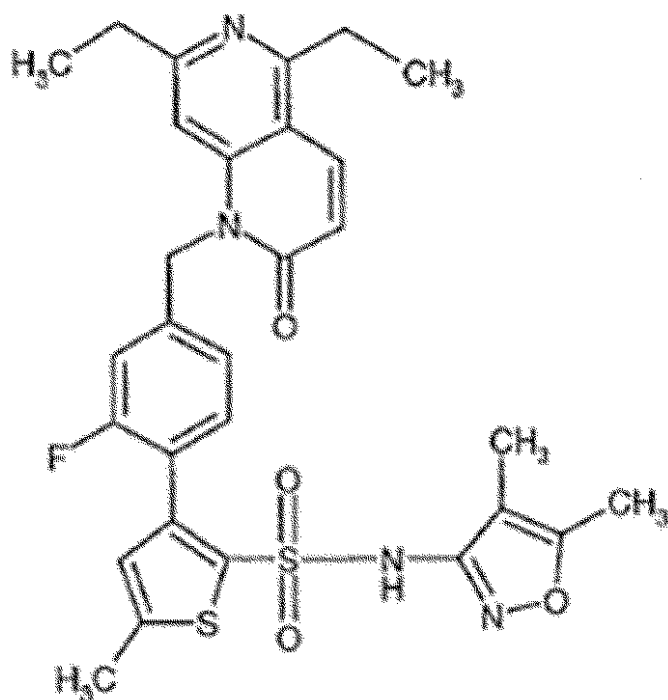
^1H NMR (DMSO d_6): 1.24-1.31 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.85 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 7.08-7.09 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 5H), 7.65-7.68 (dd, $J=8$ Hz, 2H), 7.86-7.87 (d, $J=5.2$ Hz, 1H)

30

マススペクトル: ($m + 1$) 611.27

[実施例35]

【1002】



10

20

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【1003】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1004】

○ステップ02：2,2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2,2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1005】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1006】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1007】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1008】

30

40

50

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1009】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

10

【1010】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1011】

○ステップ09：3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

20

1-（4-ブロモ-3-フルオロベンジル）-5，7-ジエチル-1H-〔1，6〕ナフチリジン-2-オン（2g、5.1ミリモル）のジメトキシエタン（20ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（370mg、0.51ミリモル）を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液（水8lに1.7g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15ml中に1g、2.5ミリモル）の溶液を45以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15mlに1g、2.5ミリモル）を45以内に加え、反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル100mlと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、淡黄色油状の塊の3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド2gを得た。

30

【1012】

40

○ステップ10：3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

エタノール（15ml）と6N塩酸水溶液（10ml）を、3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（2g）に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてこの溶液をpH8に調節し、混合物を酢酸エチル（25ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサ

50

ン／酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の 3-〔4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 200 mg を得た。

【1013】

○ステップ 11：メチル 3-アミノペンテノアートの合成

メチル 3-アミノペンテノアートの合成は実施例 28 のステップ 11 のように実施した。

○ステップ 12：2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例 28 のステップ 12 のように実施した。

10

【1014】

○ステップ 13：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例 28 のステップ 13 のように実施した。

【1015】

○ステップ 14：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例 28 のステップ 14 のように実施した。

20

【1016】

○ステップ 15：(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例 28 のステップ 15 のように実施した。

【1017】

○ステップ 16：4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例 28 のステップ 16 のように実施した。

30

【1018】

○ステップ 17：5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オンの合成は実施例 28 のステップ 17 のように実施した。

【1019】

○ステップ 18：1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼンの合成

N-ブロモサクシイミド (5.6 g、0.037 モル) を 1-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン (5.6 g、0.026 モル) の四塩化炭素 (40 ml) 溶液に加えた後、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) 400 mg を加えた後、反応混合物を 6 時間還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、減圧下に濾過し、濾液を真空下に蒸発して、黄色油状物の 1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン 6 g を得た。このものをそのまま以下に用いた。

40

【1020】

○ステップ 19：1-(4-ブロモ-3-フルオロベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オンの合成

炭酸カリウム (1 mg、0.0072 モル) を 5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オン (1 g、0.005 モル) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下に室温に加えた後、1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン (1.4 g、0.0052 モル) のジメチルフォルムアミド 10 ml の溶液を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで混合物を濾別し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に

50

蒸発して、黄色油状物の 1-(4-ブromo-3-フルオロベンジル)-5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン 2 g を得た。

【1021】

分子式： $C_{32}H_{30}N_6O_3S_2$

分子量：580

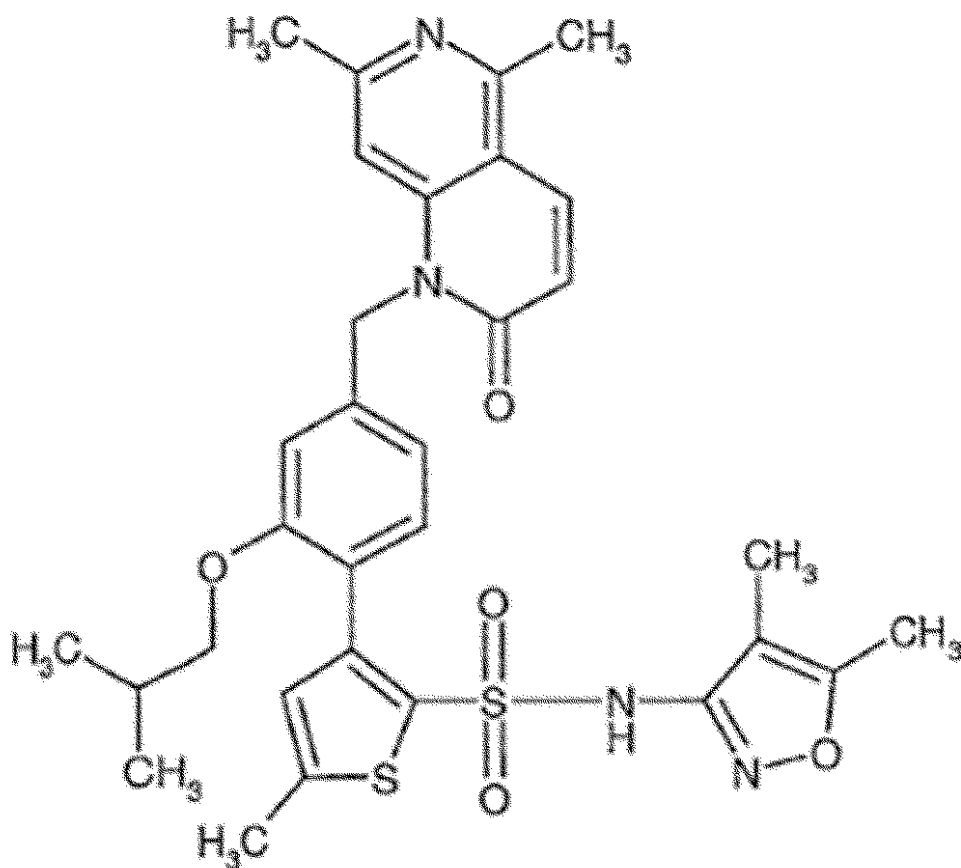
^1H NMR (DMSO d_6) : 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.67-2.75 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05-3.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.72-6.74 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.95-6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 8.24-8.26 (d, $J=10$ Hz, 1H), 10.72 (br, 1H)

マスペクトル：(m^{-1}) 579. 13

10

[実施例 36]

【1022】



20

30

3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソブトキシフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

40

【1023】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1024】

○ステップ02：2,2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

50

2、2-（2-メチル-〔1,3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1025】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1,3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1,3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1026】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1027】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1028】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1029】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1030】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1031】

○ステップ09：4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル〕スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブromo-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル（1.0g、0.00348モル）のジメトキシエタン（15ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.243g、3.4ミリモル）を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液（水3.8mlに0.811g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15ml中に700mg、0.003465モル）の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15mlに700mg、0.003465モル）を45分以内に加え、反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル100mlと水で希釈し

10

20

30

40

50

層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、淡黄色油状の塊の4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) -2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル1.8 gを得た。

【1032】

○ステップ10: 3- [4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.15 g、0.0039 mol) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)] - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル (1.5 g、0.0026 mol) のテトラヒドロフラン20 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で15分間の間攪拌した。反応混合物の温度を室温に上げを4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に維持しながら苛性ソーダ水溶液50 ml (水100 mlに1 gを溶解) を滴下後、酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮して、3- [4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド1.4 gを得た。

【1033】

○ステップ11: メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステルの合成

N-エチルジイソプロピルアミン (0.67 g、0.005204 mol) を、3- (4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.4 g、0.0026 mol) の塩化メチレン10 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却し、塩化メタンスルホン (0.351 g、0.003122 mol) を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステル1.5 gを得た。

【1034】

○ステップ12: 3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

5, 7-ジメチル-1H- [1, 6] ナフチリジン-2-オン (0.0423 g、0.002435 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (146 mg、0.00365 mol) を窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステル (1.5 g、0.002435 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗材料 g を得、ヘキサン/酢酸エチルを用い

10

20

30

40

50

てシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.7gを粘稠な油状の塊として得た。

【1035】

○ステップ13: 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.7g)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、混合物を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのクロマトグラフィにより精製し、白色固体の3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド120mgを得た。

【1036】

○ステップ14: 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ14のように実施した。

【1037】

○ステップ15: 2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ15のように実施した。

【1038】

○ステップ16: 4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ16のように実施した。

【1039】

○ステップ17: (4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例29のステップ17のように実施した。

【1040】

○ステップ18: 4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例29のステップ18のように実施した。

【1041】

○ステップ19: 5,7-ジメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド(6.1g、0.041モル)とカルベトキシメチレントリフェニルホスホラン(35.38g、0.101モル)混合物をキシレン(150ml)中で6時間攪拌し加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した。溶媒を留去した。残渣にナトリウムメトシド(7.75g、0.144モル)のメタノール(150ml)溶液を加え、生成溶液を4時間加熱還流した。メタノール

を留去し、水（200 ml）を加えた。混合物に濃塩酸を加えて pH 1-2 の酸性にした。次いでこの混合物を酢酸エチル（ml）で抽出し、抽出物を廃棄した。次いで水層を炭酸ナトリウムを加えて塩基性にした。次いでこの溶液を塩化メチレン（200 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の 5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン 1.6 g を得た

【1042】

○ステップ 20：4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸の合成

臭化銅（4.7 g）を 48% 臭化水素酸 5 ml に溶解し、30 分間還流した。次いで別のフラスコで 48% 臭化水素酸 6 ml を 0℃ に冷却し、これに 4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸（5 g、0.032679 モル）を加え、攪拌下に亜硝酸ナトリウム（2.61 g、0.03782 モル）溶液（水 20 ml に溶解）を加えた。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いでこの溶液を臭化銅の活性化溶液に 30 分以内に滴下した。添加完了後、混合物を 1 時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、高流速ベッドで濾過し、濾液を酢酸エチル（50 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸 1 g を得た。

10

【1043】

○ステップ 21：4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸（1 g、0.004 モル）をメタノール 20 ml に溶解後、この溶液を 0℃ に冷却後、これに濃硫酸 0.2 ml を加えた。添加完了後、反応混合物を 6 時間還流後、メタノールを真空下に蒸発した。この残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液、次いで水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 1.3 g を得た。

20

【1044】

○ステップ 22：4-ブロモ-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（1.3 g、0.005 モル）をジメチルフォルムアミド（10 ml）に溶解後、炭酸カリウム（1.7 g、0.01 モル）を加えた。次いで反応混合物に臭化イソブチル（1 g、0.007 モル）を加え、反応混合物を 90℃ で 10 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を減圧下に濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル（20 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸トリウムで乾燥し濃縮して、油状物の 4-ブロモ-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル 1 g を得た。

30

【1045】

分子式： $C_{31}H_{34}N_4O_5S_2$

分子量：606

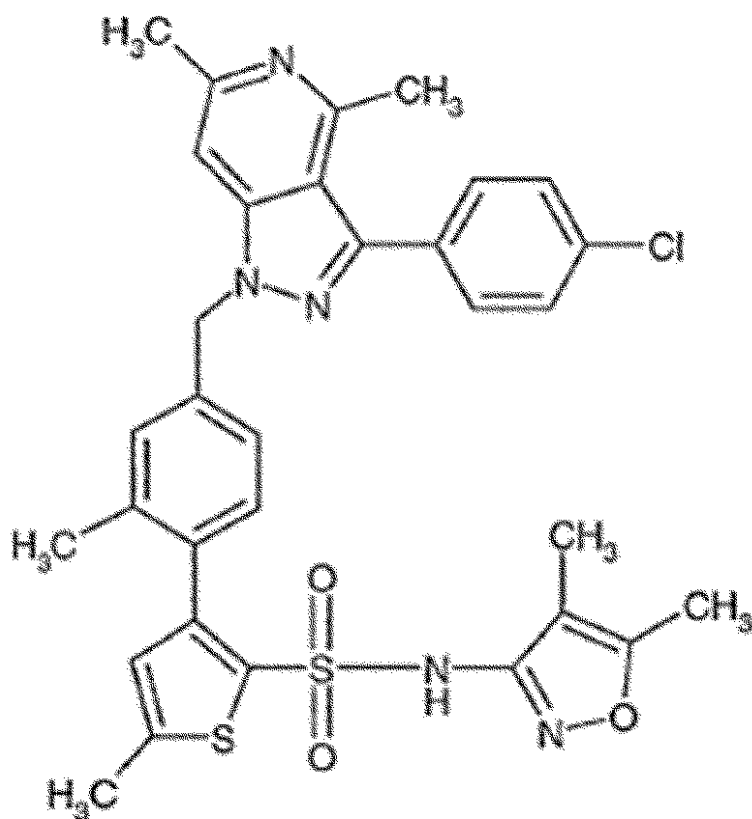
^1H NMR（DMSO d_6 ）：0.812-0.82（d, J=6.78Hz, 6H）, 1.47（s, 3H）, 1.79-1.82（m 1）, 2.10（s, 3H）, 2.44（s, 3H）, 2.46（s, 3H）, 2.70（s, 3H）, 3.59-3.61（d, J=6.4Hz, 2H）, 5.46（s, 2H）, 6.53-6.55（d, J=8Hz, 1H）, 6.71-6.74（m, 2H）, 7.00-7.04（m, 2H）, 7.22（s, 2H）, 8.19-8.21（d, 1H）, 10.55（br, 1H）

マスペクトル：（ m^{-1} ）605.1

40

〔実施例 37〕

【1046】



10

20

30

40

50

3- {4- [3- (4-クロロフェニル) -4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メチルフェニル} -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1047】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1048】

○ステップ02：2, 2- (2-メチル- [1, 3] -ジオキサレン-2-イル) プロピオニトリルの合成

2, 2- (2-メチル- [1, 3] -ジオキサレン-2-イル) プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1049】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3] -ジオキサレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3] -ジオキサレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1050】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1051】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1052】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1053】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1054】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1055】

○ステップ09：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【1056】

○ステップ10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例19のステップ09のように実施した。

【1057】

○ステップ11：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例19のステップ10のように実施した。

【1058】

○ステップ12：3-〔4-〔3-（4-クロロフェニル）-4，6-ジメチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-クロロフェニル）-4，6-ジメチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（516mg、0.002mol）のジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（150mg、0.031mol）を窒素下に0℃で加えた。、添加後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（3

10

20

30

40

50

ーメトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステル (1.0 g、0.002 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【1059】

○ステップ13: 3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成
エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.6 g) に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 200 mg を得た。

【1060】

○ステップ14: 1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオンの合成
水素化ナトリウム (60% 鉱油) (3.88 g、0.097 mol) を N,N-ジメチルフォルムアミド (50 ml) に 0°C で加えた後、乾燥酢酸エチル (6.8 g、0.0772 mol) と 4-クロロアセトフェノン (10.0 g、0.065 mol) を加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオン 13.0 g を得た。

【1061】

○ステップ15: 3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成
1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオン (27.0 g、0.136 mol) と酢酸アンモニウム (31.6 g、0.41 mol) 混合物を乾燥メタノール (200 ml) 中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-2-ブテン-1-オン 32.0 g を得た。

【1062】

○ステップ16: 3-(4-クロロベンゾイル)-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成
2,2,6-トリメチル-[1,3]ジオキシシン-4-オン (11.56 g、0.081 mol) と 3-アミノ-1-(クロロフェニル)-2-ブテン-1-オン (10.0 g、0.059 mol) 混合物を、120°C で6時間加熱還流した。反応混合物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィにより10%メタノール/酢酸エチルで所望生成物を溶出して、3

ー（４－クロロベンゾイル）－２，６－ジメチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン ３．１ｇを得た。

【１０６３】

○ステップ１７：（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノンの合成

３－（４－クロロベンゾイル）－２，６－ジメチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン（３．１ｇ、０．０１２モル）をオキシ塩化リン２０ｍｌに０℃で加えた。反応混合物を１００℃に加熱攪拌し、８時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でｐＨ８の塩基性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×２回）で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン ３．２ｇを得た。

10

【１０６４】

○ステップ１８：３－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジンの合成

（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（３．４ｇ、０．０１２モル）をエタノール（１０ｍｌ）に取り、ヒドラジン水和物（５．８ｍｌ、０．１８５モル）と酢酸二滴をこの反応混合物に加えた。徐々に温度を上げて加熱還流し、６時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、３－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン ７００ｍｇを得た。

20

【１０６５】

分子式： $C_{32}H_{30}ClN_5O_3S_2$

分子量：６３１．５

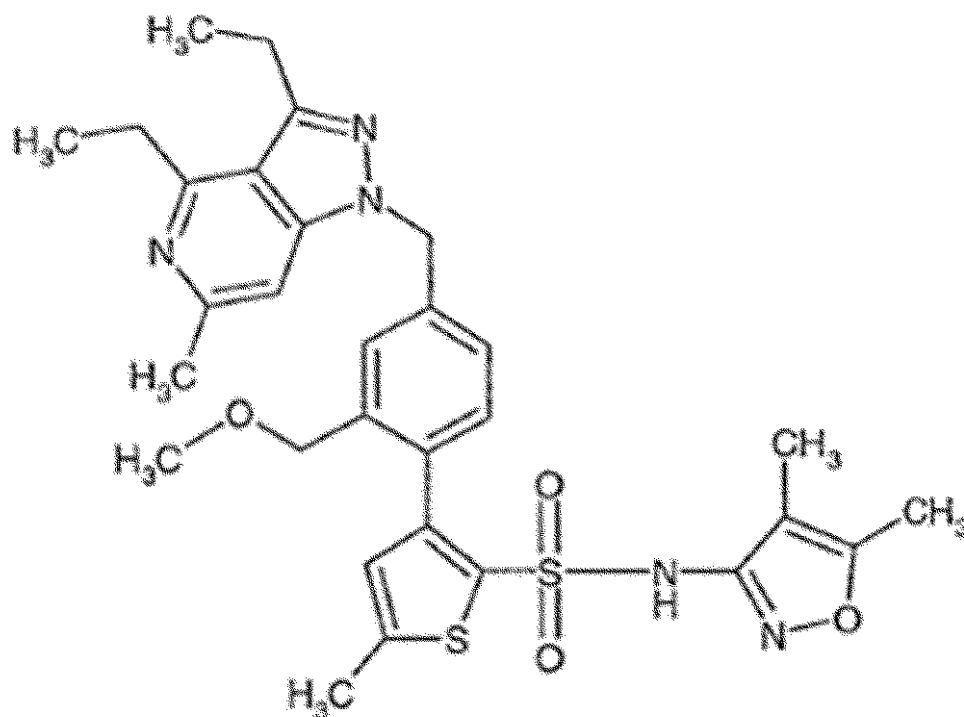
^1H NMR（DMSO d_6 ）：１．４５（s，３H），１．９３（s，３H），２．１１（s，３H），２．４７（s，３H），２．４９（s，３H），２．５４（s，３H），５．６３（s，２H），６．６８（s，１H），６．９０－６．９９（m，２H），７．１７（s，１H），７．５１（s，１H），７．５８－７．６０（d， $J=8.4$ Hz，２H），７．６８－７．７０（d， $J=8.4$ ，２H），１０．６４（br，１H）

マスペクトル：（ m^{-1} ）６３０．１

〔実施例３８〕

30

【１０６６】



10

20

3- {4- [3, 4-ジエチル-6-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2-メトキシメチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1067】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩 (3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩) の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩 (3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩) の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

30

【1068】

○ステップ02：2, 2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオニトリルの合成

2, 2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1069】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

40

【1070】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成は実施例28のステップ04のように実施した。

【1071】

○ステップ05：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

50

【1072】

○ステップ06：4-プロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
4-プロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例20のステップ04のように実施した。

【1073】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1074】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

10

【1075】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

20

【1076】

○ステップ10：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1077】

○ステップ11：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例21のステップ15のように実施した。

30

【1078】

○ステップ12：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシメチル）アミドの合成
3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシメチル）アミドの合成は実施例21のステップ16のように実施した。

40

【1079】

○ステップ13：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成
メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例21のステップ17のように実施した。

【1080】

○ステップ14：3-〔4-〔3，4-ジエチル-6-メチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-メトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2

50

ースルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

３，４ジエチル－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン（５３６ｍｇ、２．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（６０％鉱油）（２０４０ｍｇ、４．２ミリモル）を窒素下に０℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め３０分間維持した。反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステル（１．５ｇ、２．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）溶液を反応混合物に滴下し、室温で１６時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（４０ｍｌ）、次いで冷水１０ｍｌで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗化合物１．５ｇを得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミド１．０ｇを粘稠な油状の塊として得た。

10

【１０８１】

○ステップ１５：３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミドの合成

20

９５％エタノール（１０ｍｌ）と６Ｎ塩酸水溶液（８ｍｌ）を、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミド（１．５ｇ）に室温で加えた。反応混合物を３時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮して、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてｐＨ８に調節し、混合物を酢酸エチル（２５ｍｌ×３回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド９０ｍｇを得た。

30

【１０８２】

○ステップ１６：５－アミノ－４－ヘプテン－３－オンの合成

ヘプタン－３，５－ジオン（８ｇ、０．０６２モル）と酢酸アンモニウム（１４．４３ｇ、０．１８７モル）混合物の乾燥メタノール（５０ｍｌ）中で室温で２４時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて塩基性にした後、酢酸エチル（１００ｍｌ×２回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、５－アミノ－４－ヘプテン－３－オン６ｇを得た。

40

【１０８３】

○ステップ１７：２－エチル－６－メチル－３－プロピオニル－１Ｈ－ピリジン－４－オンの合成

２，２，６－トリメチル－〔１，３〕ジオキシン５－４－オン（１３．４ｇ、０．０９４モル）と５－アミノ－４－ヘプテン－３－オン（６ｇ、０．０４７モル）混合物を、１２０℃で６時間加熱還流した。反応混合物をカラムクロマトグラフィにより１０％メタノール／酢酸エチルで所望生成物を溶出して、２－エチル－６－メチル－プロピオニル－１Ｈ－ピリジン－４－オン３．９ｇを得た。

【１０８４】

○ステップ１８：１－（４－クロロ－２－エチル－６－メチルピリジン－３－イル）プロパン－１－オンの合成

50

2-エチル-6-メチル-3-プロピオニル-1H-ピリジン-4-オン (3.9 g) をオキシ塩化リン 20 ml に 0 °C で加えた。反応混合物を 100 °C で加熱攪拌し、6 時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、1-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オン 2.95 g を得た。

【1085】

○ステップ 19 : 3, 4-ジエチル-6-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

1-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オン (2.95 g) をエタノール (20 ml) に取り、ヒドラジン水和物 (6 ml) と酢酸二滴をこの反応混合物に加えた。徐々に温度を上げて加熱還流し、6 時間還流維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、3, 4-ジエチル-6-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 1.68 g を得た。

10

【1086】

分子式 : $C_{30}H_{35}N_5O_4S_2$

分子量 : 593

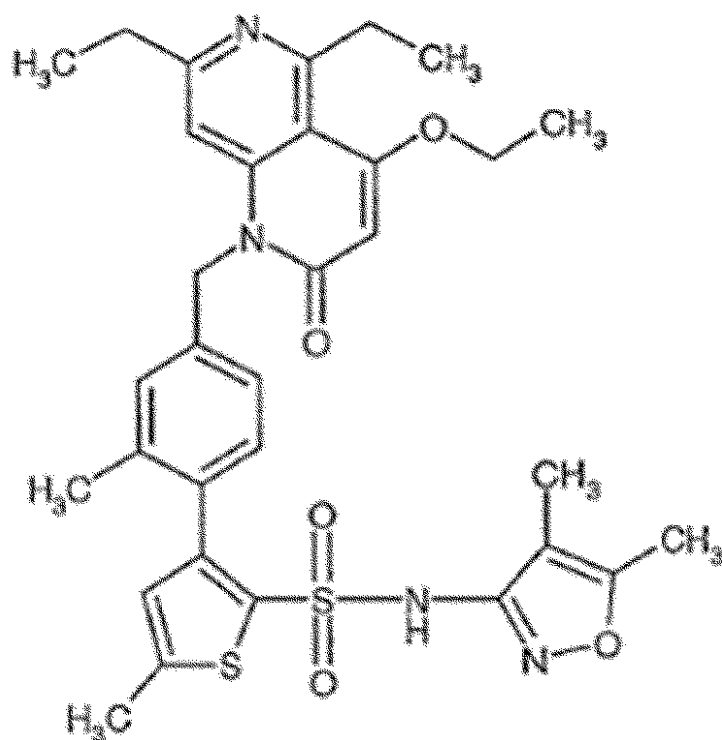
^1H NMR (DMSO d_6) : 1.29-1.36 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 10.75 (br, 1H)

20

マスペクトル : (m^{-1}) 592.2

[実施例 39]

【1087】



30

40

3-{4-[4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1088】

50

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1089】

○ステップ02：2、2-（2-メチル-〔1，3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成

2、2-（2-メチル-〔1，3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1090】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1，3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1，3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1091】

○ステップ04：3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1092】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1093】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1094】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1095】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1096】

○ステップ09：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【1097】

○ステップ10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフ

10

20

30

40

50

エン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は実施例19のステップ09のように実施した。

【1098】

○ステップ11:メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例19のステップ10のように実施した。

【1099】

○ステップ12:3-{4-[4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(437mg、3.2ミリモル)を4-クロロ-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(0.5g、2.2ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)の攪拌溶液に窒素下に室温に加え、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステル(1.17g、2ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で16時間攪拌した。次いで反応混合物を濾別し、残渣を酢酸エチル(40ml)で洗浄し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗材料1.2gを得、ヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-{4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.8gを粘稠な油状の塊として得た。

【1100】

ステップ13:3-{4-[4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

ナトリウムエトキシド(120mg、1.7ミリモル)を、3-{4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドのエタノール(8ml)の攪拌溶液に室温に加えた。添加完了後、反応混合物を40℃で1時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。残渣に水を加え、塩酸水溶液でpHを2に調節した後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を有機層を水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、油状物の3-{4-[4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド700mgを得た。

【1101】

○ステップ14:3-{4-[4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフ

ン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成
エタノール(5 ml)と6 N塩酸水溶液(3 ml)を、3-{4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2 H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.3 g)に室温に加えた。反応混合物を2時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮して、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、混合物を酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、褐色固体の3-{4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2 H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド80 mgを得た。

10

【1102】

○ステップ11: メチル3-アミノペンテノアートの合成

メチル3-アミノペンテノアートの合成は実施例28のステップ11のように実施した。

【1103】

○ステップ12: 2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ12のように実施した。

20

【1104】

○ステップ13: 2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ13のように実施した。

【1105】

○ステップ14: 4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ14のように実施した。

30

【1106】

○ステップ15: 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

マロン酸ジエチル(15 ml、0.093 mol)と4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(19.0 g、0.09 mol)混合物を、ナトリウムエトキシド(7 g、0.10 mol)のエタノール(60 ml)溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で150℃、圧力100ポンド平方インチ(psi)で20時間加熱した。反応混合物を放置して冷却し、揮発性材料を留去し、生成した半固体をエーテルで粉砕して白色固体を得、濾過により回収し、水に溶解した。次いでこの溶液を1 N塩酸で酸性にして白色固体を得、濾過し、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル11 gを得た。

40

【1107】

○ステップ16: 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1 H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11 g)を、水(11 ml)、1, 4-ジオキサン(22 ml)及び濃塩酸(11 ml)混合物に溶解し、この反応混合物を3時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナ

50

フチリジン-2 (1H)-オン 4.3 g を得た。

【1108】

○ステップ 17: 4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オンの合成

5,7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (4.3 g、0.019 mol) をオキシ塩化リン (22 ml) に溶解し、この反応混合物を 24 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸 (16 ml) と水 22 ml 混合物に溶解し、4 時間還流した。反応混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にした。生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して、橙色固体の 4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン 3.0 g を得た。

10

【1109】

分子式: $C_{32}H_{36}N_4O_5S_2$

分子量: 620

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.16-1.27 (m, 6H), 1.47-1.50 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.67-2.72 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.20-3.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.21-4.26 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 10.26 (s, 1H)

マスペクトル: (m^{-1}) 619.2

【1110】

又以下の化合物は上に示した反応スキーム I, II 及び III に記載の方法を用いて生成できる。

20

3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルフラン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 40)。

5-メチル-3-[4-(7-オキソ-2-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 41)。

3-{4-[(2-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-2-プロピル-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボン酸 (化合物 42)。

30

5-メチル-[3-(4-(3,4,5,7-テトラメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 43)。

2-[4-[4,5-ジエチル-3,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル]フェニル]ピリジン-3-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 44)。

2-ブチル-5-クロロ-3-{4-[5-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-3-メチルイソオキサゾール-4-イル]ベンジル}-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 (化合物 45)。

3-メチル-[4-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 46)。

40

3-メチル-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 47)。

3-メチル-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 48)。

3-[2-クロロ-4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンゾフラン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオ

50

キサゾール-3-イル) アミド (化合物 49)。

3-[2-クロロ-4-(3, 5-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 50)。

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-メチル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 51)。

4-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) フェニル]-3-メチルイソオキサゾール-5-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 52)。

3-[2-クロロ-4-(3-イソブチル-6-メトキシ-2-メチルキノリン-4-オキシメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 53)。

3-[2-クロロ-4-(4-オキソ-2-プロピル-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デセ-1-エン-3-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-ブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 54)。

3-[2-クロロ-4-(5-フェニル-2-プロピル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 55)。

4-メチル-2-[4-(7-オキソ-2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル) フェニル] ピリジン-3-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 56)。

3-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (5-メトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) アミド (化合物 57)。

2-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] ピリジン-3-スルホン酸 (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) アミド (化合物 58)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) アミド (化合物 59)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (イソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 60)。

3-[4-(6-メトキシ-2, 3-ジメチルキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-1, 3, 4-チアデアゾール-2-イル) アミド (化合物 61)。

3-[4-(3-(3-クロロフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (1H-テトラゾール-5-イル) アミド (化合物 62)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 63)。

3-[4-(4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキエチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 64)。

3-[4-(3-クロロ-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-

10

20

30

40

50

ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物65)。

3-[4-(3-1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物66)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-メチル-5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物67)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物68)。

3-[4-(3-(3-イソブチルフェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物69)

3-[4-(3-(3-クロロフェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシフェニル]-5-エチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物70)。

3-[4-(4-(4-メトキシフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物71)。

3-[4-(5, 7-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物72)。

3-[4-(3-メトキシ-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物73)。

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)ベンジルオキシ]-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル(化合物74)。

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)ベンジルオキシ]-6-メチル-2-プロピルニコチン酸(化合物75)。

3-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)ベンジル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(化合物76)。

3-[2-エトキシメチル-4-(6-オキソ-4-フェニル-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物77)。

3-[4-(2, 4-ジメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-8-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物78)。

3-[2-エトキシメチル-4-(4-エチル-6-オキソ-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物79)。

3-[4-(3-シアノ-5, 7-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-2-イルアミノ)

10

20

30

40

50

メチル] フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 80)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 81)。

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-イソブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 82)。

4-[4-(2-(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)5-メチルチオフェン-3-イルベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル (化合物 83)。

3-[2, 6-ジクロロ-4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 84)。

3-[2-クロロ-4-(3-メチル-6-チオフェン-2-イルメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 85)。

3-[4-(6-シクロプロピルメチル-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-プロピルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 86)。

3-[4-(6-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 87)。

3-[2-(2-ヒドロキシエチル-4-[3-メチル-6-(4-メチルベンジル)-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]フェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 88)。

3-[4-(4-シクロプロピルメチル-6-イソブチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 89)。

3-[4-(3-シクロプロピル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 90)。

3-[4-(4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 91)。

3-[4-(3-クロロ-6-メチル-4-プロピルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 92)。

3-[4-(3-(4-ブトキシフェニル)-6-メチル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル]-5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 93)。

3-[4-(7-イソブチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1, 6-ナフチリジン

10

20

30

40

50

－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物94）。

3－〔4－（7－ベンジル－2－オキソ－5－プロピル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）－2－クロロフェニル］－5－エチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物95）。

3－〔2，6－ジクロロ－4－（7－シクロプロピルメチル－5－（5－メチルチオフェン－2－イル）－2－オキソ－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物96）。

3－〔4－（4，5－ジメチル－2－オキソ－7－チオフェン－2－イルメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物97）。

3－〔2－クロロ－4－（7－エチル－2－オキソ－5－チオフェン－2－イルメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物98）。

3－〔4－（5－シクロプロピルメチル－7－エチル－2－オキソ－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）－2－メトキシメチルフェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物99）。

3－〔2－クロロ－4－（7－シクロプロピルメチル－2－オキソ－4－o－トリル－5－トリフルオロメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物100）。

3－〔2－シクロプロピルメトキシ－4－〔5，7－ジメチル－2－オキソ－4－（ピリジン－4－イルオキシ）－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル］フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物101）。

3－〔2－クロロ－4－（5，7－ジメチル－2－オキソ－3－ピリジン－2－イル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物102）。

3－〔2－クロロ－4－（5，7－ジエチル－4－メチル－2－オキソ－3－フェニル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物103）。

（S）－2－〔4－（2－（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルスルファモイル）－5－メチルチオフェン－3－イル）－3－エトキシメチルベンジル］ペンタノイルアミノ］－3－メチル酪酸（化合物103）。

【1111】

〔生体内効力決定用の選別モデル〕

動物

オスSDラット（300－350g）をケタミン／キシラジン（又はケタミン／ジアゼパムで麻酔した。気管挿管後、ラットを体重kg当たり体積10mlの大気中、一分当たりの拍出速度70で通気した。恒温毛布システムで動物の暖を保った。左頸動脈を静脈内医薬投与のために、右大頸動脈を全身血圧と心拍数測定のためにカニューレ処置した。血圧の安定化後（約15分）、アトロピン（0.4mg/kg、静脈内）とメカメラミン（3mg/kg、静脈内）を自律神経反射を阻害するために注入した。

【1112】

麻酔ラットのAT1受容体に対する効力

2.5－3時間にヒトAngIIを一定注入（50ng/kg/min）することにより、血圧を45mmHg程度上げた。全てのETA受容体を遮断するために、AngII投入開始前に、選択したETA拮抗薬（ZD1611、1.5mg/kg）を与えた。血圧が安定すると、研究中の化合物を三つの漸増注入速度で30分間に注入した。各注入速度の

10

20

30

40

50

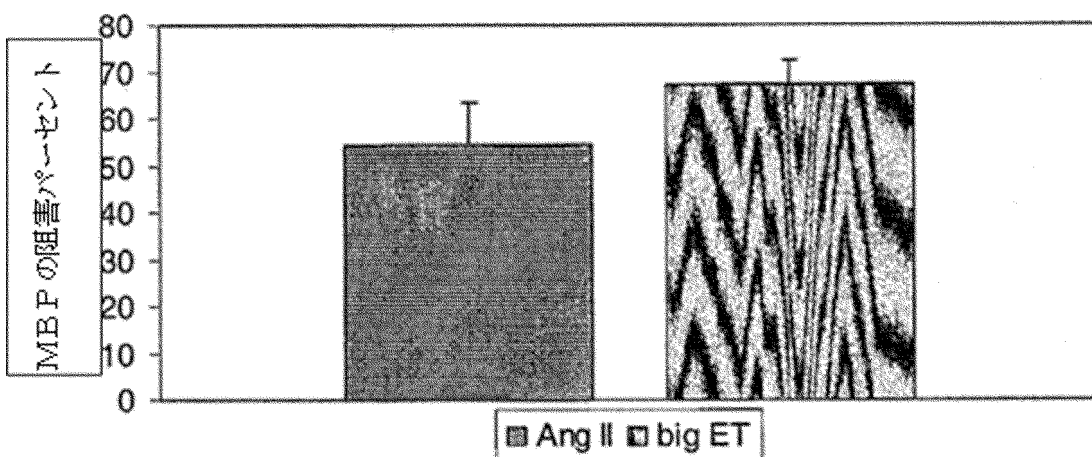
始まりと終りで、医薬品の血漿濃度測定のための血液試料を採取した。同様に血液試料を医薬品投入に続いて2時間間隔的に採取した。動物数は化合物当たり6乃至8匹である。実験を通して血圧を記録した。次いで非結合の血漿濃度と効力データ（血圧）を用いて、PK/PDモデルリングを薬力学の特徴付け（即ち生体内効果、効力）に用いた。

【1113】

麻酔ラットのETA受容体に対する効力

2.5-3時間にヒトビッグET-1を一定注入（0.05 ng/kg/min）することで血圧を上げた。全てのAT1受容体を遮断するために、1日2回のET1投入開始前に、ロサルタンを与えた。血圧が安定すると、研究中の化合物を漸増注入速度で30分間注入した。各注入速度の始まりと終りで血漿濃度測定のための血液試料を採取した。同様に血液試料を医薬品投入の終りに続いて2時間周期的に採取した。動物数は化合物当たり6乃至8匹である。実験を通して血圧を記録した。次いで非結合の血漿濃度と効力データ（血圧）を用いて、PK/PDモデルリングを薬力学の特徴付け（即ち生体内効果、効力）に用いた。

【1114】



図：実施例15の化合物によるSDラットのアンギオテンシンII（Ang II）とビッグエンドセリン1（big ET-1）誘発昇圧応答阻害のパーセント

【1115】

〔生体外効力決定用の選別モデル〕

○AT1の機能分析

完全長のヒトAT1受容体を安定に過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHC）細胞を、10%ウシ胎児血清（ハイクロン社（Hyclone））を有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）（ギブコ社（Gibco））で培養し、選択物を0.5 mg/mlのG418（ギブコ社（Gibco））を用いて維持した。コンフルエンス70%の細胞をトリプシン処理し、培地に再懸濁して計数した。穴当たり20,000個の細胞を透明底を有する黒色ポリスチレン384穴プレートに蒔き、16時間放置して接着した。細胞をハanks平衡塩溶液（HBSS）（ギブコ社（Gibco））中に色素フロー4（Flou）（テフラボ社（TEFLABS）、米国）で1時間負荷した後、HBSSで洗浄し、DMSOに希釈の化合物0.6 μlを、マルチメック液体処理システム（ベックマン社（Beckman）、米国）で、HBSS 30 μl中の細胞に加えた。次いで細胞を蛍光定量イメージプレートリーダー（FLIPR、モレキュラーデバイス社（Molecular Devices）、米国）に入れ、この機器に作用薬として（80%有効濃度で）HBSS中のアンギオテンシンIIペプチド20 μlを加えた。

【1116】

カルシウム流出を2分間追跡し、化合物の種々の濃度でのピーク最大高さを測定し、以下の式に従いプロットし、

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$$

50%抑制濃度を評価した。ここで

Aは曲線の底部平坦域、即ちyの最終最小値、

Bは曲線の頂部平坦域、即ちyの最終最大値、

Cは曲線中央でのxの値である。A + B = 100の場合には、これは50%抑制濃度の対数値を表す。

Dは傾斜因子である。xはxの初期既知値である。yはyの初期既知値である。

【1117】

○ETA機能分析

完全長のヒトETA受容体を安定に過剰発現するCHO細胞を、10%ウシ胎児血清（ハイクロン社（Hyclone））を有するDMEM培地（ギブコ社（Gibco））で培養し、選択物を0.5mg/mlのG418（ギブコ社（Gibco））を用いて維持した。コンフルエンス70%の細胞をトリプシン処理し、培地に再懸濁して計数した。穴当たり20,000個の細胞を透明底を有する黒色ポリスチレン384穴プレートに蒔き、16時間放置して接着した。細胞をHBSS（ギブコ社（Gibco））中に色素フロー4（Flou）（テフラボ社（TEFLABS）、米国）で1時間負荷した後、HBSSで洗浄し、DMSOに希釈の化合物0.6μlを、マルチメック液体処理システム（ベックマン社（Beckman）、米国）で、HBSS 30μl中の細胞に加えた。次いで細胞を蛍光定量イメージプレートリーダー（FLIPR、モレキュラーデバイス社（Molecular Devices）、米国）に入れ、この機器に作用薬として（80%有効濃度で）HBSS中のエンドセリン120μlを加えた。

【1118】

カルシウム流出を2分間追跡し、化合物の種々の濃度でのピーク最大高さを測定し、以下の式に従いプロットし、

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D)))$$

50%抑制濃度を評価した。ここで

Aは曲線の底部平坦域、即ちyの最終最小値、

Bは曲線の頂部平坦域、即ちyの最終最大値、

Cは曲線中央でのxの値である。A + B = 100の場合には、これは50%抑制濃度の対数値を表す。

Dは傾斜因子である。xはxの初期既知値である。yはyの初期既知値である。

【1119】

通常本発明の化合物の効力は、AT1に対しては1nM乃至10μMであり、ETAに対しては10nM乃至50μMである。各50%抑制濃度の例は以下の通りである。

【1120】

10

20

30

【表 1】

実施例	50%抑制濃度(AT1)(nM)	50%抑制濃度(ETA)(μ M)
3	125	2.92
4	29	6.2
6	22.9	0.562
7	24.6	0.814
8	20.8	2.87
15	11.4	0.503
18	7.98	1.43
21	7.47	0.464
22	25.2	0.454
23	22.1	0.248
24	27.4	1.89
26	117	18.9
27	15.6	0.646
29	15.9	0.292
30	18.9	3.32
34	189	7.04
35	27.6	2.57
36	58.3	0.758
37	153	0.407
38	17.2	1.04
39	25.1	0.781

10

20

30

これらの値はAT1対ETA間の選択性バランスが本発明の化合物では良好で、先行技術に関しては予知できない。

【手続補正書】

【提出日】平成21年1月21日(2009.1.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

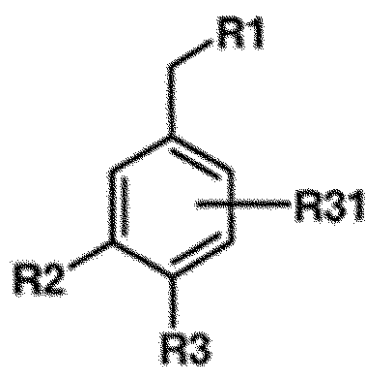
【補正方法】変更

【補正の内容】

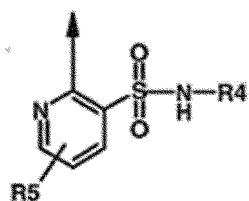
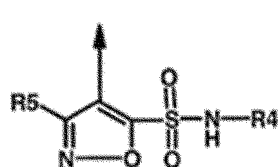
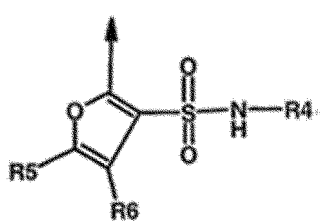
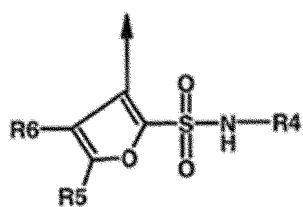
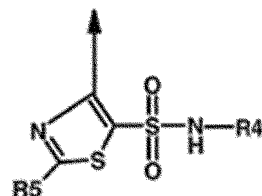
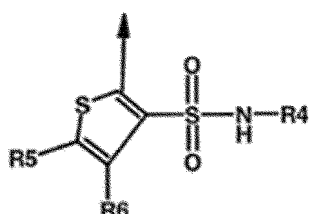
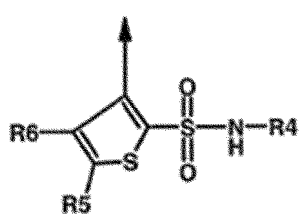
【特許請求の範囲】

【請求項1】

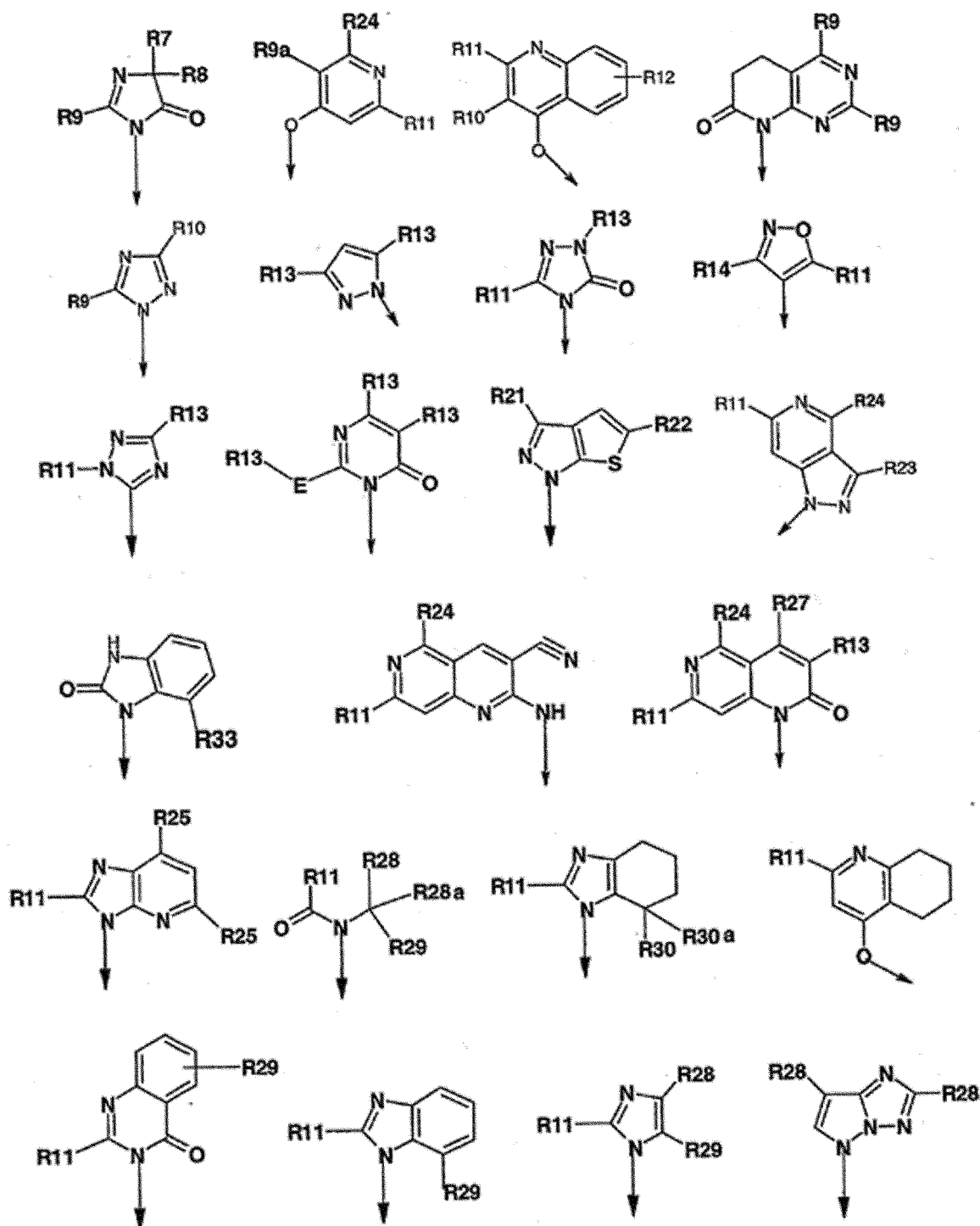
以下の式の化合物であり、



ここで R 3 は以下の任意の式を有し、



ここで R 1 は以下から選択され、



ここでR 2はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは0, 1, 2又は3で、R 1 8とR 1 9は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一又は二個のヘテロ原子を含有するか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換された5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成できる、

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル

、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一つ乃至三つのヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系であり、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良く、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル及び-COR32、

R 5とR 6は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19シアノ及び-NR18R19であるか、又はR 5とR 6は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環シクロアルキル、アリール環又はヘテロアリール環構造を一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良く、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

R 7とR 8はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、又はR 7とR 8は任意の一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環を一緒に形成し、

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 9aは独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

Eは一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルであり、

R 21は

(e) C_1 - C_8 アルキル、ハロ C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

(f) -(CH₂)NR18R19で、R 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

(g) アリール又は

(h) ヘテロアリールであり、

R 2 2 は

(a) $-\text{RCO}_2\text{R13}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NR18R19}$ であるか、又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で、R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 3 は

(a) 水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 C_1-C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 クロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、 $-\text{CH}_2\text{COOR13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHR13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 COOR13 、 $-\text{CONHR13}$ で置換されるか、又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成し、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR24}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOR17}$ 、 $-\text{CONHR14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールであり、

R 2 4 は

C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 $-\text{COOR13}$ 、 $-\text{CONHR13}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 5 は独立に C_1-C_6 アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_6$ クロアルキル) C_1-C_8 アルキルであり、

R 2 7 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_8 アルキル、 $\text{O}-$ アリール、 $\text{O}-$ ヘテロアリール、 $\text{S}-$ アリール、 $\text{S}-$ ヘテロアリール、又は NR18R19 であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_8$ シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルキル C_1-C_8 チオアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキル、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子と一緒に結合形成の C_3-C_8 シクロアルキル環であり、

R 2 9 は

(d) $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR17}$ 、

(e) $-(\text{CH}_2)_w-(\text{C}=\text{O})\text{NR18R19}$ で、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又 R 1 8 と R 1 9 は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール又はヘテロアリール残基はハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ及びトリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、又は

(f) $-(\text{CH}_2)_w-\text{CH}_2-\text{OH}$ で、ここで w は 0、1 又は 2 であり、

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルコキシ、又は一緒にカルボニルを形成し、

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキニル及びC₁-C₈ハロアルキルであり、

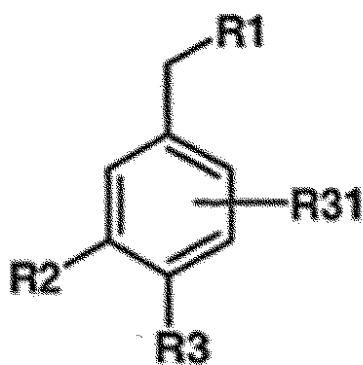
R 3 2 はC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 3 3 はC₁-C₈アルコキシカルボニルであり、

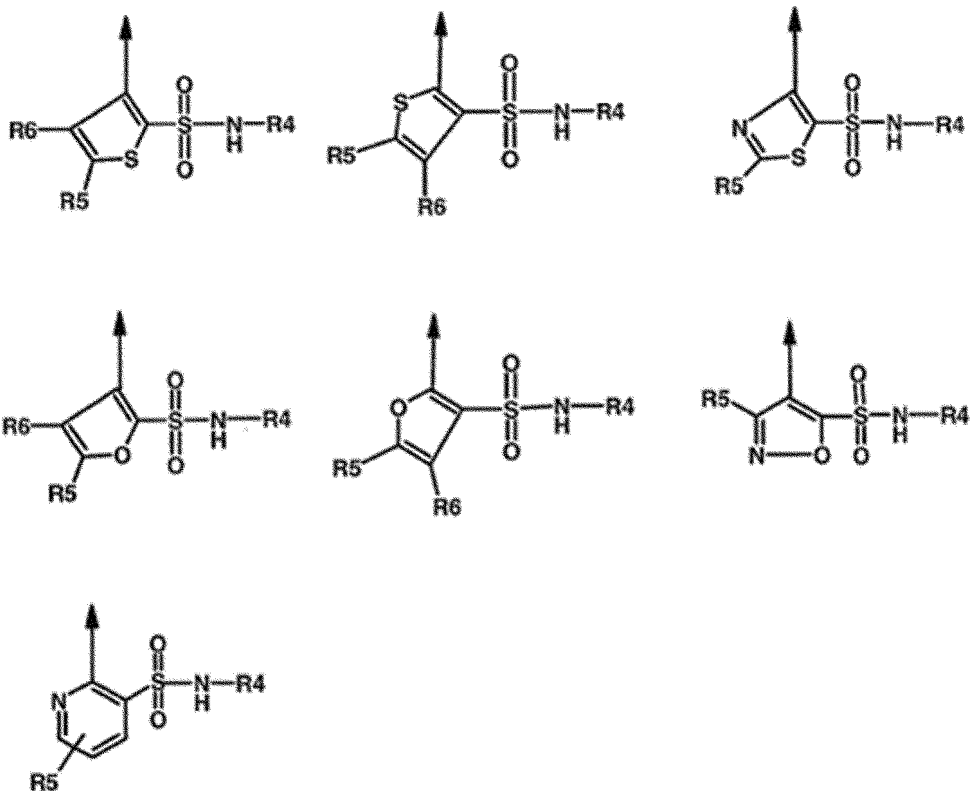
それらの医薬的に容認の塩、水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形及びプロドラッグ形態を含む化合物。

【請求項 2】

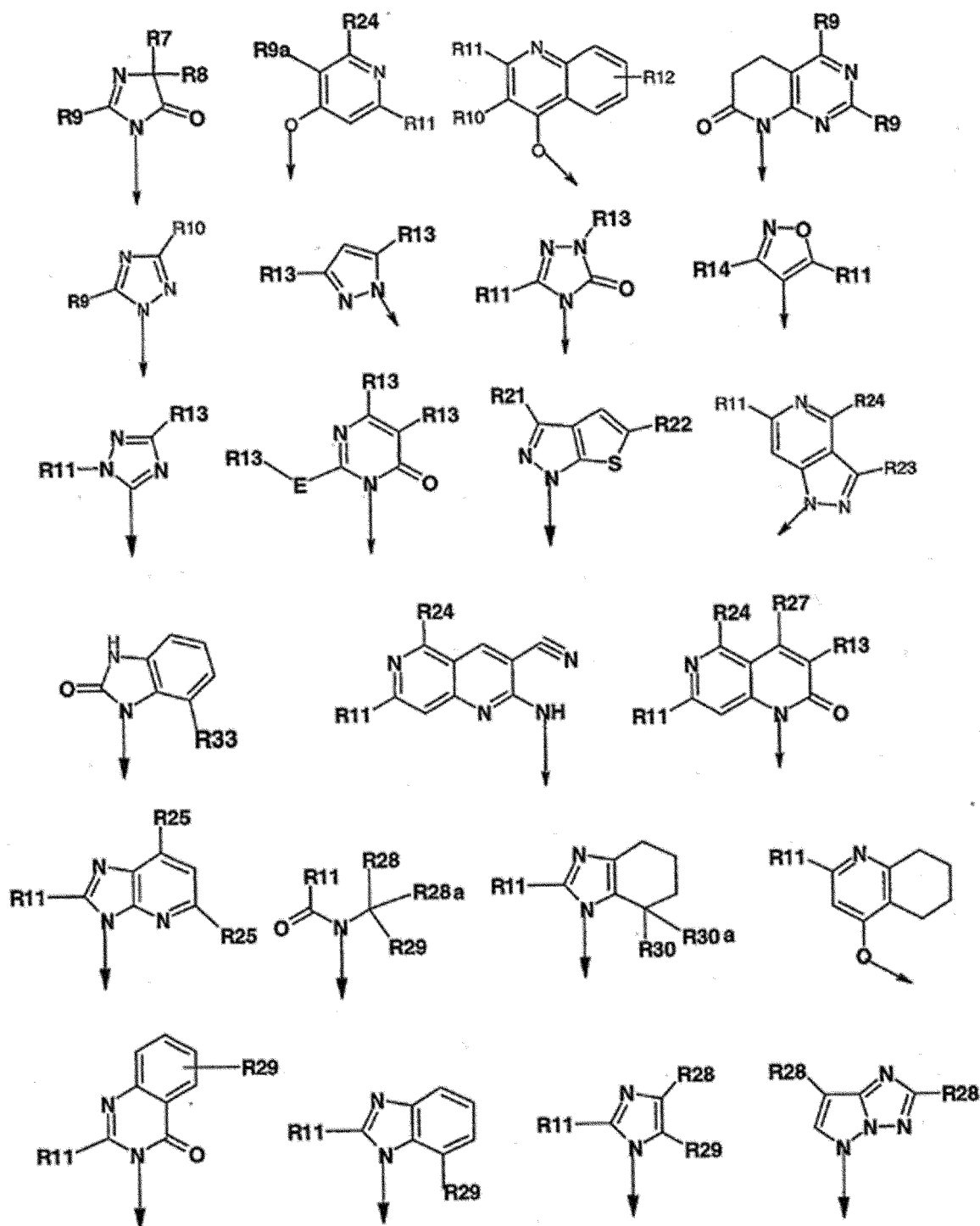
以下の式の化合物であり、



ここで R 3 は以下の任意の式を有し、



ここで R 1 は以下から選択され、



ここでR 2はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリーロキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは0, 1, 2又は3であり、R 18とR 19は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一乃至は二個のヘテロ原子を含有するか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換された5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル

、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良く、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル、及び-COR32、

R 5とR 6は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19、シアノ及び-NR18R19であるか、又はR 5とR 6は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環シクロアルキル、アリール環又はヘテロアリール環構造を一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良く、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

R 7とR 8はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又はR 7とR 8は任意に一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環を一緒に形成し、

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 9aは独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和構造を一緒に形成しても良く、

Eは一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルであり、

R 21は

(i) C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 ハロアルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、

(j) -(CH₂)NR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

(k) アリール又は

(l) ヘテロアリールであり、

R 2 2 は

(a) $-\text{RCO}_2\text{R13}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{C}_1-\text{C}_8$ アルキル、 $-\text{CO}-\text{NR18R19}$ 又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 3 は

(a) 水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 C_1-C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、 $-\text{CH}_2\text{COOR13}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHR13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 $-\text{COOR13}$ 、 $-\text{CONHR13}$ で置換されても良く、又は

(b) $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R14}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR24}$ 、 COOH 、 $-\text{COOR17}$ 、 $-\text{CONHR14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールであり、

R 2 4 は

C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-\text{NHSO}_2-\text{R13}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR13}$ 、 COOR13 、 $-\text{CONHR13}$ 、 $-(\text{CH}_2)\text{NR18R19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に有する 5 員環又は 6 員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、

R 2 5 は独立に C_1-C_6 アルキル、(C_3-C_6 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルであり、

R 2 7 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 $\text{O}-$ アリール、 $\text{O}-$ ヘテロアリール、 $\text{S}-$ アリール、 $\text{S}-$ ヘテロアリール、又は NR18R19 であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1-C_8 アルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は任意にハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、(C_3-C_8 シクロアルキル) C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルキル C_1-C_8 チオアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルコキシ C_1-C_8 アルキル、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子と一緒に結合形成の C_3-C_8 シクロアルキル環であり、

R 2 9 は

(g) $-(\text{CH}_2)_w-\text{COOR17}$ 、

(h) $-(\text{CH}_2)_w-(\text{C}=\text{O})\text{NR18R19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1-C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基はハロゲン原子、 C_1-C_8 アルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、又は

(i) $-(\text{CH}_2)_w-\text{CH}_2-\text{OH}$ で、ここで w は 0、1 又は 2 であり、

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルコキシ、又は一緒にカルボニルを形成し、

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、C₂-C₈アルキニル及びC₁-C₈ハロアルキルであり、

R 3 2 はC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

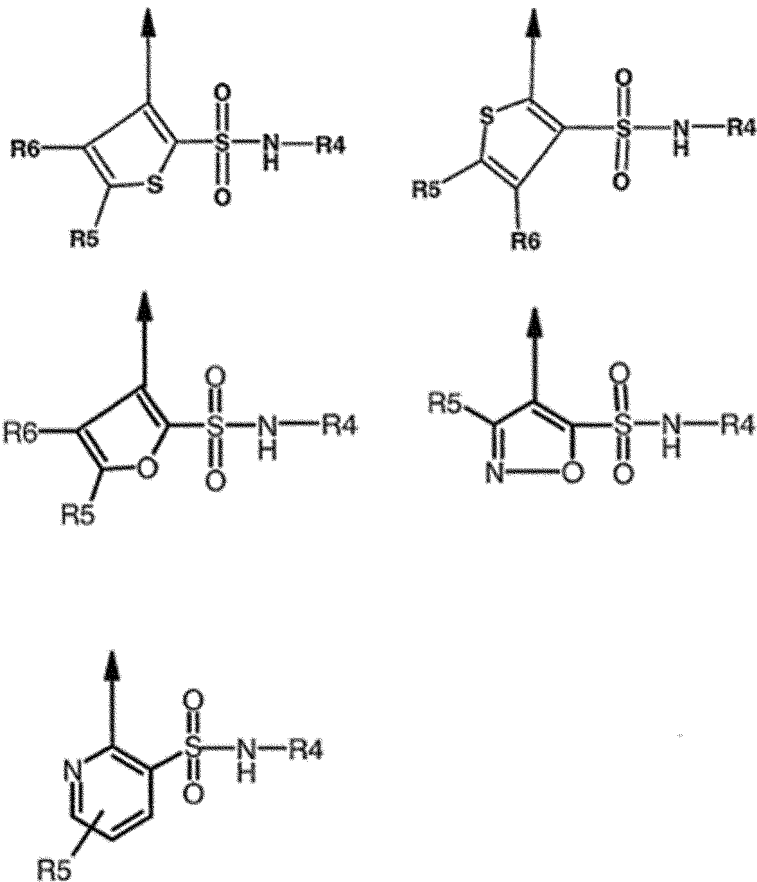
R 3 3 はC₁-C₈アルコキシカルボニルであり、

それらの医薬的に容認の塩を含む化合物。

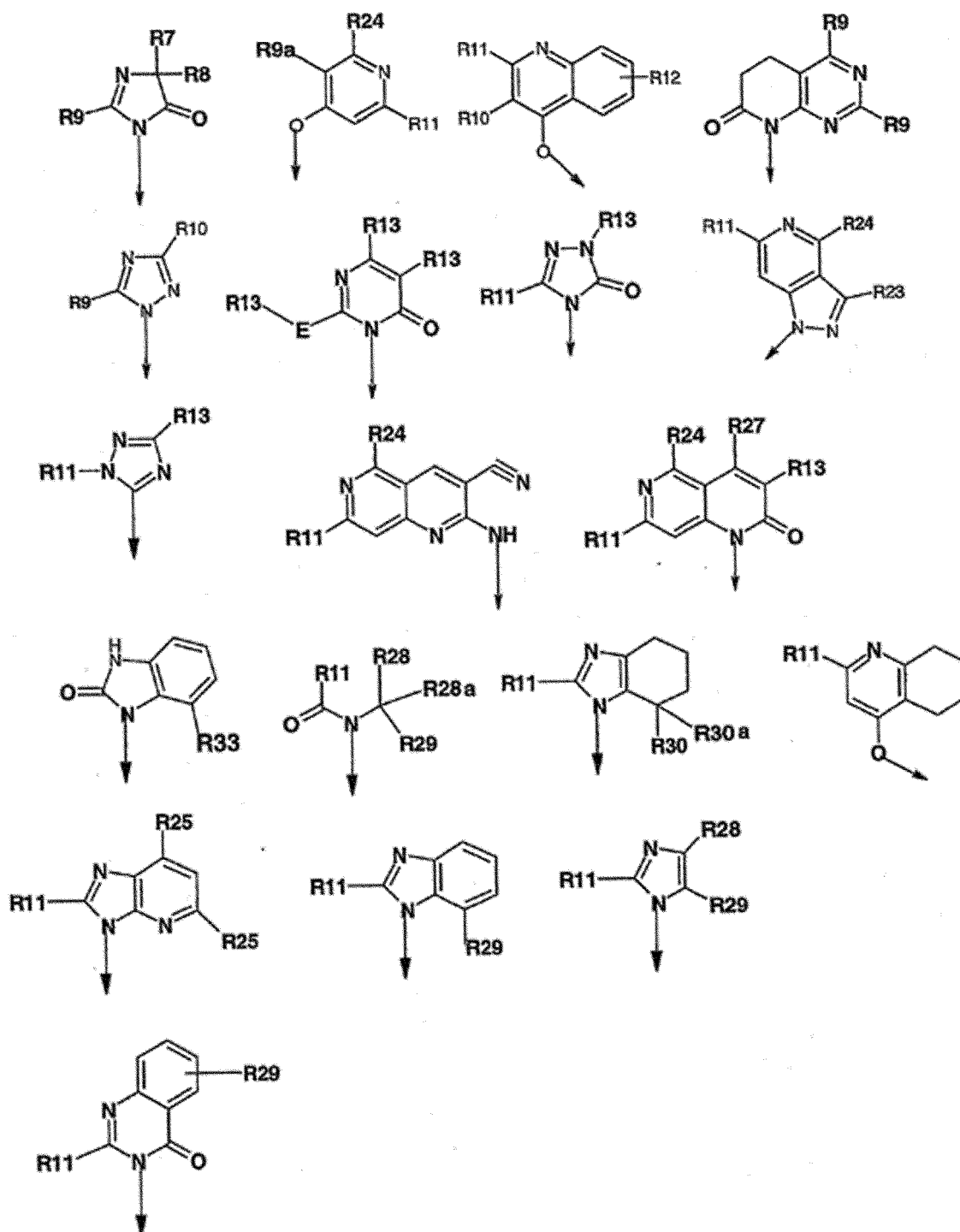
【請求項 3】

請求項 1 又は 2 の任意の一つに従う化合物で、ここで

R 3 は以下の式のいずれかを有し、



ここで R 1 は以下から選択し、



ここでR 2はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、-(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは1であり、R 1 8とR 1 9は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意にC₁-C₈アルキル又はオキソで置換されても良く、

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換されても良く、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、R 5とR 6が独立に水素原子、C₁-C₈アル

キルであるか、又は R 5 と R 6 は更に C₁-C₈ アルキルで置換されても良い 5 員環又は 6 員環シクロアルキル又はアリール環と一緒に形成し良く、

R 7 と R 8 は一緒にシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成し、

R 9 は C₁-C₈ アルキルであり、

R 9 a は独立に C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ及び -COOR₁₃ であり、

R 10 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、又は (C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキルであり、

R 11 は独立に C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、アリール C₁-C₈ アルキル、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、及び (C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキルであり、

R 12 は水素原子、C₁-C₈ アルコキシ又は -COOR₁₇ であり、

R 13 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

E は一重結合であり、

R 17 は水素原子であり、

R 23 は水素原子、C₁-C₈ アルキル、アリール、C₁-C₈ アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、トリフルオロメチルで置換されても良く、

R 24 は C₁-C₈ アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C₁-C₈ アルキル、ヘテロアリール C₁-C₈ アルキル、(C₃-C₈ シクロアルキル) C₁-C₈ アルキル、及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、又はトリフルオロメチルで一置換又は二置換され、

R 25 は C₁-C₆ アルキルであり、且つ

R 27 は水素原子、アリール、ヘテロアリール、C₁-C₈ アルキル、C₁-C₈ アルコキシ、O-アリール、O-ヘテロアリール、S-アリール、又は NR₁₈R₁₉ であり、ここで R 18 と R 19 は C₁-C₈ アルキルで更に置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良く、

R 28 と R 28 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は C₁-C₈ アルキルであり、

R 29 はカルボン酸基であり、

R 30 と R 30 a は一緒にカルボニルを形成し、

R 31 はハロゲン原子であり、且つ

R 33 は C₁-C₈ アルコキシカルボニルである化合物。

【請求項 4】

3- [4- (2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ [4. 4] -1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 1)、

3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 2)、

3- [(4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 3)、

3- [4- (3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 4)、

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 5)、

3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c

] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 6)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 7)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 8)、

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (化合物 9)、

3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 10)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 11)、

3-[4-(3-アセチル-2, 6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 12)、

3-[4-(4, 6-ジメチル-バラートリルピラゾロ [4. 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 13)、

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 14)、

3-{4-[3-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル) - 4, 6-ジメチル-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-エトキシメチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 15)、

3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 16)、

3-[4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 17)、

3-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 18)、

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) - 2-メチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 19)、

4-{4-[2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル-5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メトキシメチルベンジルオキシ) - 2-エチルキノリン-6-カルボン酸 (化合物 20)、

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-メトキシメチルフェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 21)、

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン

ー 2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 22)、

3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-3- (4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 23)、

3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メチルフェニル} -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 24)、
2- {4- [6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] フェニル} -5-メチルチオフエン-3-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 25)、

2- {4- [2- (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル) -5-メチルチオフエン-3-イル] ベンジル} -2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 (化合物 26)、

3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 27)、

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-メチルフェニル] -5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 28)、

3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-メチルフェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 29)、

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-メチルフェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) アミド (化合物 30)、

5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 31)、

5-メチル-3- [2-メチル-4- (5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) イミド (化合物 32)、

3- [4- (5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミド (化合物 33)、

3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフエン-2-スルホン酸- (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (化合物 34)

3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-フルオロフェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 35)

3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 36)

3- {4- [3- (4-クロロフェニル) -4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メチルフェニル} -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 37)

3- {4- [3, 4-ジエチル-6-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 38)

3- [4- (4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 39)

3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルフラン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 40)

5-メチル- [4- (7-オキソ-2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 41)

3- {4- [(2- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル) ベンジル]-4-オキソ-2-プロピル-3, 4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボン酸 (化合物 42)

5-メチル- [3- (4- (3, 4, 5, 7-テトラメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 43)

2- [4- [4, 5-ジエチル-3, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] ピリジン-3-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 44)

2-ブチル-5-クロロ-3- {4- [5- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-3-メチルイソオキサゾール-4-イル] ベンジル} -3H-イミダゾール-4-カルボン酸 (化合物 45)

3- [4- (2-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル] ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 46)

3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] ベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 47)

3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 48)

3- [2-クロロ-4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] ベンゾフラン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 49)

3- [2-クロロ-4- (3, 5-ジプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 50)

3- [2-クロロ-4- (5, 7-ジエチル-3- (5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-メチル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 51)

4- [4- (2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) フェニル]-3-メチルイソオキサゾール-5-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 52)

3- [2-クロロ-4- (3-イソブチル-6-メトキシ-2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 53)

3- [2-クロロ-4- (4-オキソ-2-プロピル-1, 3-ジアザスピロ [4. 5]

デセー１－エン－３－イルメチル）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４－ブチル－５－メチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５４）

３－〔２－クロロ－４－（５－フェニル－２－プロピル－２Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イルメチル）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５５）

４－メチル－２－〔４－（７－オキソ－２－プロピル－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾイミダゾール－１－イルメチル）フェニル］ピリジン－３－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物５６）

３－〔４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル］チオフエン－２－スルホン酸（５－メトキシチアゾロ〔５，４－ｂ〕ピリジン－２－イル）アミド（化合物５７）

２－〔４－（５，７－ジメチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル］ピリジン－３－スルホン酸（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）アミド（化合物５８）

３－〔４－（４，６－ジメチル－３－（５－メチルチオフエン－２－イル）ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）フェニル］チオフエン－２－スルホン酸（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）アミド（化合物５９）

３－〔４－（４，６－ジメチル－３－（５－メチルチオフエン－２－イル）ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（イソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６０）

３－〔４－（６－メトキシ－２，３－ジメチルキノリン－４－イルオキシメチル）フェニル］チオフエン－２－スルホン酸（５－エチル－１，３，４－チアヂアゾール－２－イル）アミド（化合物６１）

３－〔４－（３－（３－クロロフェニル）－５，７－ジエチル－２－オキソ－２Ｈ－１，６－ナフチリジン－１－イルメチル）フェニル］チオフエン－２－スルホン酸（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミド（化合物６２）

３－〔４－（４，６－ジメチル－３－（３－トリフルオロメチルフェニル）ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－ヒドロキシフェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６３）

３－〔４－（４，６－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－（２－ヒドロキシエチルフェニル）－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６４）

３－〔４－（３－クロロ－４，６－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－メトキシフェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６５）

３－〔４－（３－１，３－ベンゾジオキサール－５－イル－４，６－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６６）

３－〔４－（４，６－ジメチル－３－（５－メチルチオフエン－２－イル）ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－（２－オキソピロリジン－１－イルメチル）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６７）

３－〔４－（４，６－ジメチル－３－フェニルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イルメチル）フェニル］－５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド（化合物６８）

３－〔４－（３－（３－イソブトキシフェニル）－４，６－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－メトキシフェニル］－４，５－ジメチルチオフエ

ン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物69)

3-[4-(3-(3-クロロフェニル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシフェニル)-5-エチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物70)

3-[4-(4-(4-メトキシフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-プロポキシフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物71)

3-[4-(5, 7-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物72)

3-[4-(3-メトキシ-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物73)

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル)ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル(化合物74)

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル)ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸(化合物75)

3-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル)ベンジル)-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル(化合物76)

3-[2-エトキシメチル-4-(6-オキソ-4-フェニル-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物77)

3-[4-(2, 4-ジメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-8-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物78)

3-[2-エトキシメチル-4-(4-エチル-6-オキソ-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物79)

3-[4-(3-シアノ-5, 7-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-2-イルアミノ)メチルフェニル]チオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド(化合物80)

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物81)

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-2-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4-イソブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミド(化合物82)

4-[4-(2-(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル)ベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル(化合物83)

3-[2, 6-ジクロロ-4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオ

フェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物84)

3-[2-クロロ-4-(3-メチル-6-チオフエン-2-イルメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物85)

3-[4-(6-シクロプロピルメチル-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-プロピルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物86)

3-[4-(6-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物87)

3-[2-(2-ヒドロキシエチル)-4-[3-メチル-6-(4-メチルベンジル)-4-(5-メチルチオフエン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物88)

3-[4-(4-シクロプロピルメチル-6-イソブチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物89)

3-[4-(3-シクロプロピル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物90)

3-[4-(4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-3-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物91)

3-[4-(3-クロロ-6-メチル-4-プロピルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-4, 5-ジメチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物92)

3-[4-(3-(4-ブトキシフェニル)-6-メチル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル]-5-エチルチオフエン-2-スルホン酸(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物93)

3-[4-(7-イソブチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物94)

3-[4-(7-ベンジル-2-オキソ-5-プロピル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル]-5-エチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物95)

3-[2, 6-ジクロロ-4-(7-シクロプロピルメチル-5-(5-メチルチオフエン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物96)

3-[4-(4, 5-ジメチル-2-オキソ-7-チオフエン-2-イルメチル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物97)

3-[2-クロロ-4-(7-エチル-2-オキソ-5-チオフエン-2-イルメチル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(化合物98)

3- [4- (5-シクロプロピルメチル-7-エチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物99))

3- [2-クロロ-4- (7-シクロプロピルメチル-2-オキソ-4-オトリル-5-トリフルオロメチル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物100))

3- [2-シクロプロピルメトキシ-4- [5, 7-ジメチル-2-オキソ-4- (ピリジン-4-イルオキシ)-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物101))

3- [2-クロロ-4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-3-ピリジン-2-イル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物102))

3- [2-クロロ-4- (5, 7-ジエチル-4-メチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物103))

(S)-2- [4- (2- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチルベンジル) ペンタノイルアミノ]-3-メチル酪酸 (化合物104)

から選択の請求項1に従う化合物。

【請求項5】

請求項1に従う化合物の生成法で、以下の

a)

チオフェンとハロゲン化スルフリルとの反応によるハロゲン化チエニルスルフリルの生成、

b) ハロゲン化チエニルスルフリルと一級アミンとの反応によるスルホンアミドの生成、

c) スルホンアミド窒素の保護による窒素保護スルホンアミドの生成、

d) ハロゲン化チオフェンのリチオ化によるリチオ化チオフェンの生成、

e) リチオ化チオフェンと芳香族カルボン酸のハロゲン置換アルキルエステル、又は芳香族アルデヒドとのカップリングによる芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの生成、

f) 芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの還元による芳香族チエニルアルコールの生成、

g) 芳香族チエニルアルコール水酸基の脱離基を有する芳香族チエニル誘導体への変換、

h) 脱離基を有する芳香族チエニル誘導体と求核試薬との反応、及び

i) 窒素保護スルホンアミドの脱保護

の少なくとも一つのステップを含む生成法。

【請求項6】

ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシン II 拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及び抗糖尿病薬の少なくとも1つと、請求項1に従う化合物を含む組み合わせ。

【請求項7】

ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシン II 拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬、抗糖尿病薬、血栓溶解薬、及び高脂血症治療薬の少なくとも1つと、請求項1に従う化合物を含む組み合わせ。

【請求項8】

医薬アジュバント、希釈剤又は担体と混合した請求項1に従う化合物を含む医薬組成。

【請求項9】

医薬アジュバント、希釈剤又は担体と混合した請求項 7 に従う組み合わせを含む医薬組成。

【請求項 1 0】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定はしないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に請求項 1 に従う化合物の使用。

【請求項 1 1】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定はしないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に請求項 7 に従う組み合わせの使用。

【請求項 1 2】

異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に、A T 1 受容体と E T A 受容体に対して E T A より A T 1 に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬の使用。

【請求項 1 3】

請求項 1 に従う化合物をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌の治療を行う薬剤。

【請求項 1 4】

請求項 7 に従う組み合わせをそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌の治療を行う薬剤。

【請求項 1 5】

A T 1 受容体と E T A 受容体に対して E T A より A T 1 に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌の治療を行う薬剤。

【請求項 1 6】

実施例に関してここに記載の化合物、その生成プロセス、それらを含む医薬組成、それらを含む治療法又は使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は新規化合物とその生成法に関する。これらの化合物はアンジオテンシン 1 (A T 1) 受容体とエンドセリン A (E T A) 受容体に対する新規な二重作用受容体拮抗薬 (D A R A) である。この発明は又これら新規化合物と以前に周知の薬剤との組み合わせに関する。この発明は又異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、糖尿病性腎症の治療又は予

防、及びエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療用の薬剤調合のための上述化合物との組み合わせ使用に関する。

【背景技術】

【0002】

高血圧は明らかに個人と社会の両者に、健康と経済に重要な影響を有する広範な健康状態である。市場には多種類の降圧薬があるにもかかわらず、治療高血圧患者の40%以上がその血圧を適切に制御できない。高血圧を含む循環器疾患が多因子性であるとする、二つ以上の生理機構を同時に標的することは、より良い結果を得るための説得力のある戦略と思われる。

【0003】

高血圧と心不全治療の確立標的としてアンジオテンシンII (Ang-II) とその受容体AT1と共に、他の血管作用性ペプチドの生物学的作用に関する興味が増した。心血管系ホメオスタシスは、レニン-アンジオテンシン系とエンドセリン系間のクロストークが関与し、それぞれの系は他の応答を誇張する。従ってAng-IIは、プレプロエンドセリン伝令RNAの合成とエンドセリン-1 (ET-1) の放出を刺激する。ET-1は終末器官損傷に固有なAng-II誘発の過剰細胞増殖の一部を仲介する。ETA受容体拮抗薬による前処置により、Ang-II注入で起こる血圧増加を鈍らせる。

【0004】

それ故二つの主血管作用系であるレニン-アンジオテンシン系とエンドセリン系間の相互作用は併合標的を特に魅力的にする。混合エンドセリン-アンジオテンシン拮抗薬は、AT1遮断の降圧効果を増強するだけでなく、又幾つかの高血圧ラットモデルで示されたように終末器官損傷の重症度を弱める。従って無効量のAT1受容体拮抗薬ロサルタン (Losartan) は、ETA拮抗薬と組み合わせると血圧の正常化をもたらし、その組み合わせは又ロサルタン (Losartan) 単独での治療に比べ心肥大を低下し、生存が増加した (ボーレンダー、ジェイ等 (Bohlender, J. et al.)、ハイパーテンション (Hypertension)、2000年、35巻、992-7頁)。

【0005】

固定の組み合わせよりむしろ二重作用性受容体拮抗薬を追跡するのは幾つかの理由がある。第一に規制の観点からは、固定の組み合わせでは、各化合物を単剤療法で立証する必要がある。その後固定の組み合わせは、要因研究と補足研究で臨床的に立証する必要がある。又組み合わせした二つの医薬品について毒物学的研究を行う必要がある。それに引き替え二重作用性受容体拮抗薬は、新規化合物に関して普通のやり方で立証される。

第二に固定の組み合わせにETA拮抗薬を含有するのは、大部分のETA拮抗薬が毒物学的な影響があるため選択肢にはならない。ETA遮断に固有な有害作用を避けるために、新規の二重作用性受容体拮抗薬がETAよりAT1に親和性が高いように設計する。しかしETAに対する親和性は皆無ではない。従って新規の二重作用性受容体拮抗薬はAT1受容体とETA受容体の両者に親和性を有する。更にエンドセリンB (ETB) 受容体 (血管拡張、ナトリウム利尿及びET-1クリアランス) と、アンジオテンシン2 (AT2) 受容体 (血管拡張と抗増殖効果) により伝達されるポジティブ作用が遮断されるのを避けるために、この新規化合物は好ましくはAT1受容体とETA受容体だけを選択的に標的とする必要がある。

【0006】

エンドセリン拮抗薬とアンジオテンシンII拮抗薬を二重のAT1拮抗薬とETA拮抗薬としてではなしに高血圧治療に用いるのは以前から周知である。例えばテキサスバイオテクノロジー社 (Texas Biotechnology Corp.) のWO98/49162には、エンドセリン拮抗薬として芳香族複素環スルホンアミド類が開示されている。同様にメルク社 (Merk and Co., Inc.) のEP513979A1には、置換チオフエン又はフランを取り入れたアンジオテンシンII拮抗薬が開示されている。

【0007】

ブリistolマイヤースクイブ社 (Bristol-Myers Squibbs) は、幾つかの二重受容体シリ

ーズを記載している（ジェー等（Jae et al.）、エンドセリン拮抗薬としてピロリジン-3-カルボン酸類、5報（Pyrrolidine-3-carboxylic acids as Endothelin antagonist. 5.）、高選択且つ強力で、経口的に有効なETA拮抗薬（Highly selective, potent and orally active ETA antagonist）、ジャーナルオブメディシナルケミストリー（J. Med. Chem.）、2001年、44巻、3978-3984頁；テリュー等（Tellew et al.）、二重のエンドセリン／アンジオテンシンII受容体拮抗薬としての4'-[(イミダゾール-1-イル)メチル]ビフェニル-2-スルホンアミド類の発見（Discovery of 4'-[(Imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-sulphonamides as dual endothelin/angiotensin II receptor antagonists）、バイオロジカルアンドメディシナルケミストリーレターズ（Bio. & Med. Chem. Lett.）、2003年、13巻、1093-1096頁；米国特許2002143024；WO00/001389及びWO01/044239）。

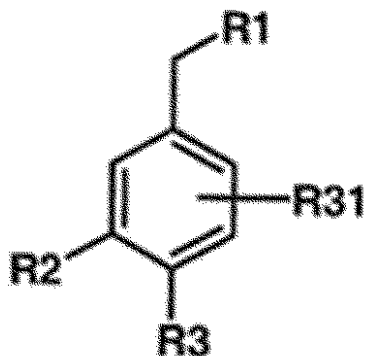
【0008】

しかし本発明に従う化合物はいまだ開示されていない。更に本発明化合物の選択性は、ETAに対するAT1への予期しない選択性、即ちAT1とETAに対する親和性の比を有することが示された。

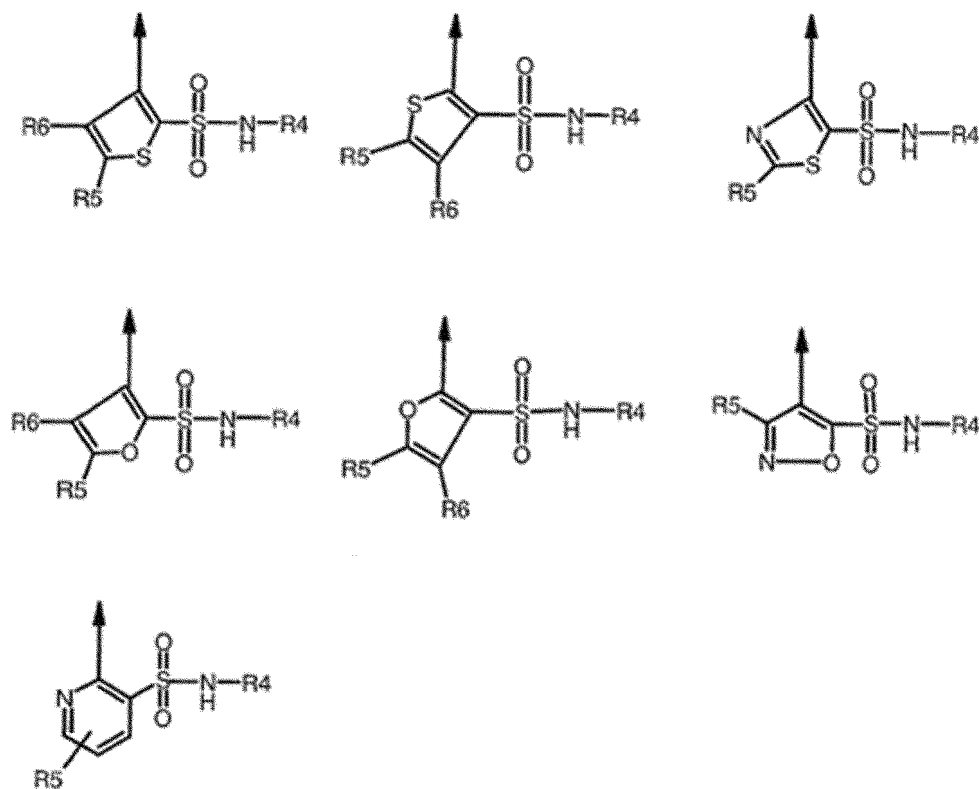
【発明の開示】

【0009】

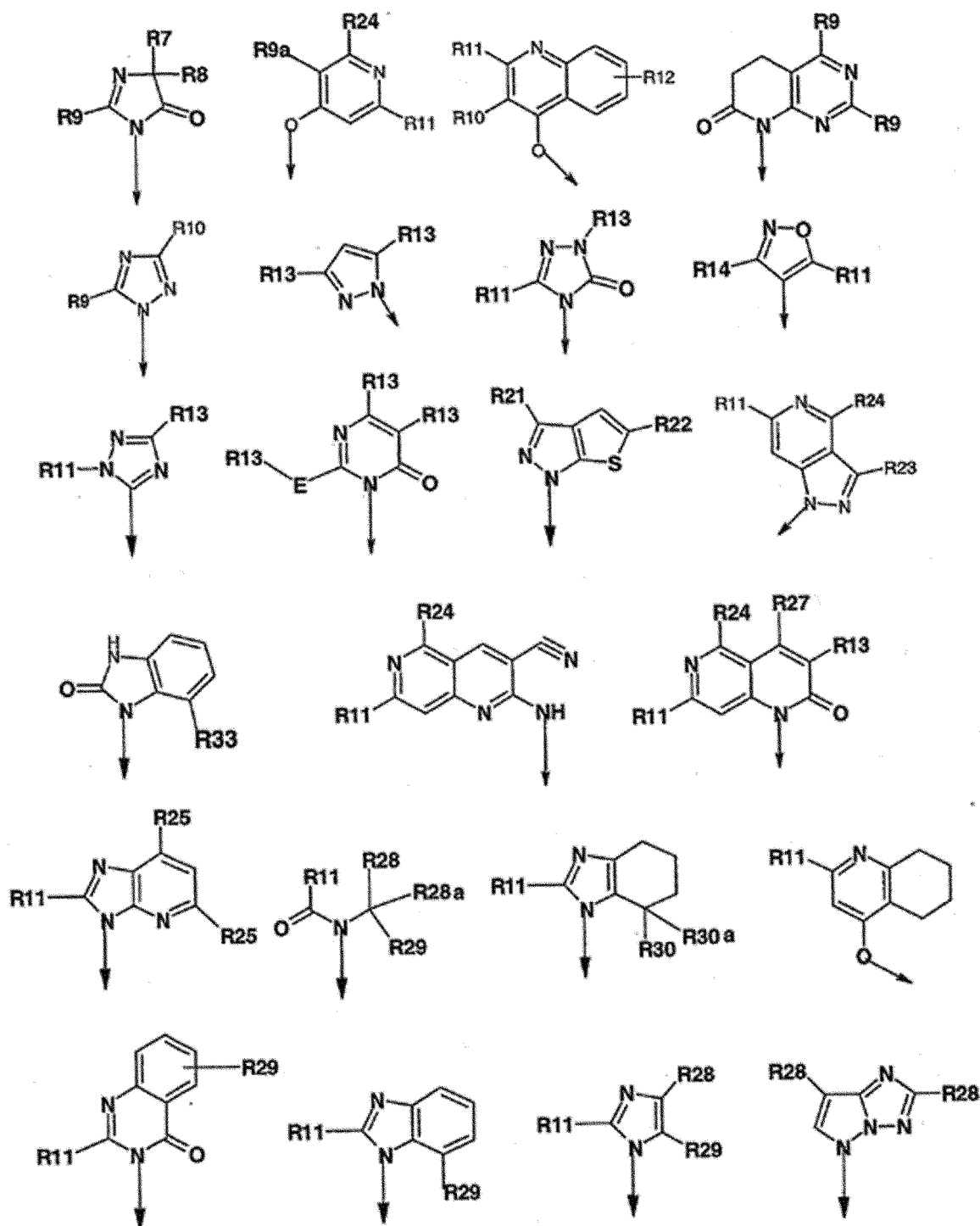
本発明の一つの目的は以下の式の化合物であり、



ここでR3は以下の任意の式を有し、



ここで R 1 は以下から選択され、



ここでR 2はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈ハロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、アリールオキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、ニトロ、(CH₂)_wNR₁₈R₁₉であり、ここでwは0, 1, 2又は3であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、アリール、アリールC₁-C₈アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC₁-C₈アルキルであるか、又は任意に酸素原子、硫黄原子又は窒素原子から選択の一乃至二個のヘテロ原子を含有するか、又は任意にC₁-C₈アルキル、ヒドロキシ又はオキソで置換した5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造と一緒に形成できる。

【0010】

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系であり、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換しても良い。水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチル、及び-COR32。

【0011】

R 5とR 6は独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR13、-CO-NR18R19、シアノ及び-NR18R19であるか、又はR 5とR 6は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール環構造と一緒に形成し、更に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又はヒドロキシで置換されても良い。ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造と一緒に形成しても良い。

【0012】

R 7とR 8はそれぞれ独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、ヒドロキシ置換 C_3 - C_8 シクロアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又はR 7とR 8は任意に一つ以上の水酸基で置換されても良いシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロフラニル、又はテトラヒドロピラニル環と一緒に形成する。

【0013】

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 ハロアルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ置換 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシカルボニル及びヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルである。

【0014】

R 9は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ及び-COOR13であり、

R 10は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル又はアリール C_1 - C_8 アルキルであり、

R 11は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R 12は水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、-COOR17、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ又は C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、ニトロ、NHR24であり、

R 13は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

R 14は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、NHCOR13及びNR18R19であり、ここでR 18とR 19は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造と一緒に形成しても良い。

【0015】

Eは一重結合、-(CH₂)-又は-S-であり、

R 17は水素原子、任意にアリールで置換した C_1 - C_4 アルキルである。

【0016】

R 21は

(a) C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 ハロアルキル、アリール C_1 - C_8 アルキル、又はヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、又は

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、又は

(d) アリール又は

(e) ヘテロアリールである。

【0017】

R_{22} は

(a) $-RCO_2R_{13}$ 、 $-CO_2$ - C_1 - C_8 アルキル、 $-CO-NR_{18}R_{19}$ 又は

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良い。

【0018】

R_{23} は

(a) 水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、 C_1 - C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、 $-CH_2COOR_{13}$ 、 $-CH_2CONHR_{13}$ 又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{13}$ 、 $-SO_2NHR_{13}$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-CONHR_{13}$ で置換されても良く、又は

(b) $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良く、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{14}$ 、 $-SO_2NHR_{24}$ 、 $COOH$ 、 $-COOR_{17}$ 、 $-CONHR_{14}$ で置換されても良いアリールとヘテロアリールである。

【0019】

R_{24} は

C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチル、ニトロ、アミノ、 $-NHSO_2-R_{13}$ 、 $-SO_2NHR_{13}$ 、 $-COOR_{13}$ 、 $-CONHR_{13}$ 、 $-(CH_2)NR_{18}R_{19}$ で一置換又は二置換されても良く、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキルであるか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成しても良い。

【0020】

R_{25} は独立に C_1 - C_6 アルキル、(C_3 - C_6 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R_{27} は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 S -アリール、 S -ヘテロアリール、又は $NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルから選ぶか、又は更に C_1 - C_8 アルキルで置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造を一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、トリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良い。

【0021】

R 2 8 と R 2 8 a はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_8 シクロアルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキル C_1 - C_8 チオアルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキルであるか、又は R 2 8 と R 2 8 a が炭素原子と一緒に結合形成した C_3 - C_8 シクロアルキル環である。

【0022】

R 2 9 は

(a) $-(CH_2)_w-COOR_{17}$ 、又は

(b) $-(CH_2)_w-(C=O)NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R 1 8 と R 1 9 は独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリールから選ぶか、又は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する 5 員環又は 6 員環飽和環構造と一緒に形成しても良く、ここでアリール及びヘテロアリール残基は、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、及びトリフルオロメチルで一置換又は二置換されても良く、又は

(c) $-(CH_2)_w-CH_2-OH$ であり、ここで w は 0、1 又は 2 である。

【0023】

R 3 0 と R 3 0 a はそれぞれ独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルコキシ、又は一緒にカルボニルを形成する。

【0024】

R 3 1 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、シアノ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アルキニル及び C_1 - C_8 ハロアルキルであり、

R 3 2 は C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、アリール及びヘテロアリールであり、

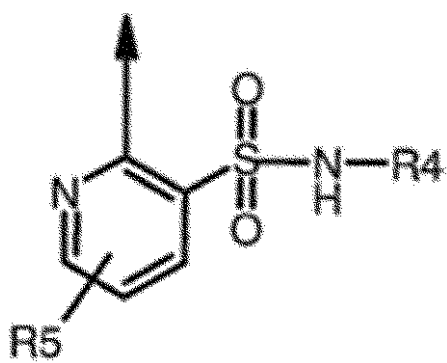
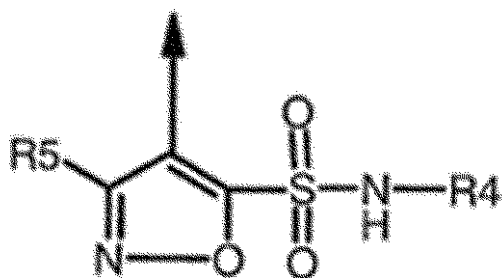
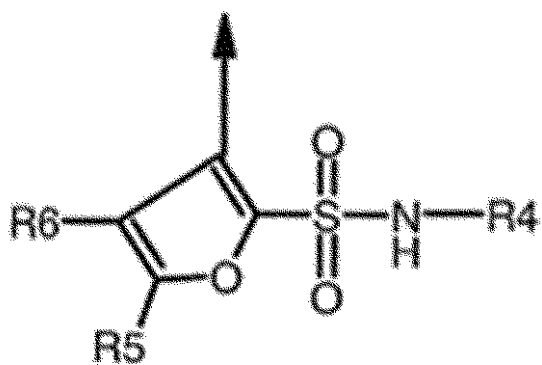
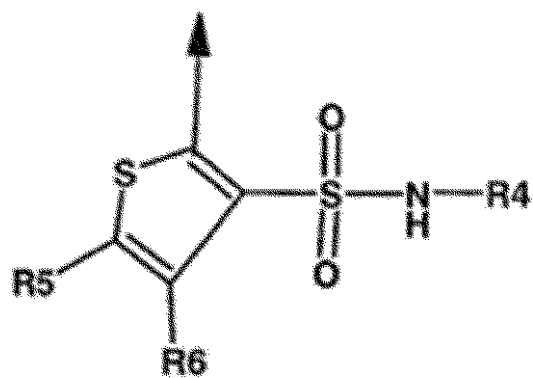
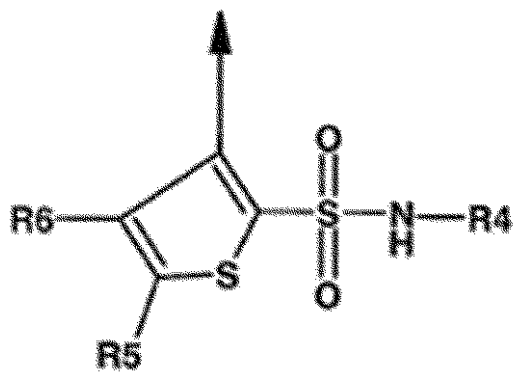
R 3 3 は C_1 - C_8 アルコキシカルボニルであり、

それらの医薬的に容認の塩、水和物、溶媒和物、アトロプ異性体、鏡像異性体、ジアステレオマー、互変異性体、多形及びそれらのプロドラッグ形態を含む。

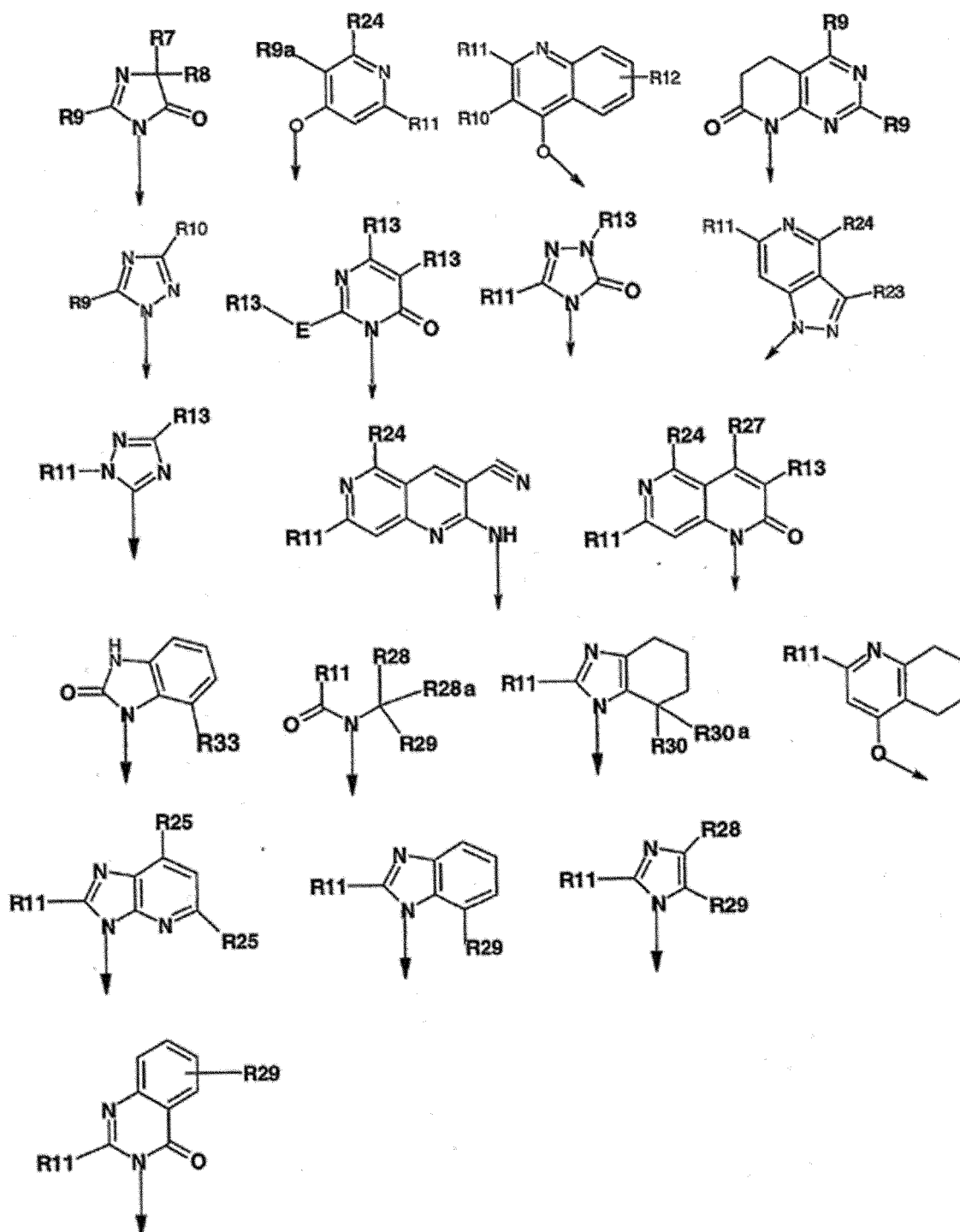
【0025】

他の実施形態では、本発明はしかしその医薬的に容認の塩のみを含む上記化合物に関連する。

他の実施形態では本発明は R 3 が以下の式のいずれかを有する上記の化合物に関し、



ここで R 1 は以下から選択し、



ここでR 2はそれぞれ独立に水素原子、C₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₁-C₈アルコキシC₁-C₈アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシC₁-C₈アルキル、-(CH₂)_wNR18R19であり、ここでwは1であり、R 18とR 19は酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から任意に選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和又は不飽和環構造を一緒に形成し、任意にC₁-C₈アルキル又はオキソで置換されても良い。

【0026】

R 4はピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルのような酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至三個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環系で、それぞれは一つ以上の以下のもので適切に任意に置換されても良い。水素原子、ハ

ロゲン原子、シアノ、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 R_5 と R_6 が独立に水素原子、 C_1 - C_8 アルキルであるか、又は R_5 と R_6 は更に C_1 - C_8 アルキルで置換されても良い5員環又は6員環シクロアルキル又は芳香環と一緒に形成しも良く、

R_7 と R_8 は一緒にシクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルを形成しても良く、

R_9 は C_1 - C_8 アルキルであり、

R_{9a} は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルキルカルボニル、アリールカルボニル、ヘテロアリールカルボニル、カルボキシ及び $-COOR_{13}$ であり、 R_{10} は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、又は(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R_{11} は独立に C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、及び(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキルであり、

R_{12} は水素原子、 C_1 - C_8 アルコキシ又は $-COOR_{17}$ であり、

R_{13} は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール又はヘテロアリールであり、

E は一重結合であり、

R_{17} は水素原子であり、

R_{23} は水素原子、 C_1 - C_8 アルキル、アリール、 C_1 - C_8 アルコキシ、ハロゲン原子、ヘテロアリール、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、 C_3 - C_6 シクロアルキル、又はトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意に水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、トリフルオロメチルで置換されても良く、

R_{24} は C_1 - C_8 アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール C_1 - C_8 アルキル、ヘテロアリール C_1 - C_8 アルキル、(C_3 - C_8 シクロアルキル) C_1 - C_8 アルキル、及びトリフルオロメチルであり、ここで任意のアリール及びヘテロアリール残基は、任意にハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、又はトリフルオロメチルで一置換又は二置換され、

R_{25} は C_1 - C_6 アルキルであり、且つ

R_{27} は水素原子、アリール、ヘテロアリール、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、 O -アリール、 O -ヘテロアリール、 S -アリール、又は $NR_{18}R_{19}$ であり、ここで R_{18} と R_{19} は C_1 - C_8 アルキルで更に置換されても良い酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ一乃至二個のヘテロ原子を任意に含有する5員環又は6員環飽和環構造と一緒に形成し、

R_{28} と R_{28a} はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、又は C_1 - C_8 アルキルであり、

R_{29} はカルボン酸基であり、

R_{30} と R_{30a} は一緒にカルボニルを形成し、

R_{31} はハロゲン原子であり、且つ

R_{33} は C_1 - C_8 アルコキシカルボニルである。

これら化合物の具体例は実施例1-104に示す。

【0027】

本発明の他の目的は、以下の段階の少なくとも1つを含む上記化合物の生成法である。

【0028】

- a) チオフェンとハロゲン化スルフリルとの反応によるハロゲン化チエニルスルフリルの生成、
- b) ハロゲン化チエニルスルフリルと一級アミンとの反応によるスルホンアミドの生成、
- c) スルホンアミド窒素の保護による窒素保護スルホンアミドの生成、
- d) ハロゲン化チオフェンのリチオ化によるリチオ化チオフェンの生成、
- e) リチオ化チオフェンと芳香族カルボン酸のハロゲン置換アルキルエステル、又は芳香族アルデヒドとのカップリングによる芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの生成、
- f) 芳香族チエニルエステル又はアルデヒドの還元による芳香族チエニルアルコールの生成、
- g) 芳香族チエニルアルコール水酸基の脱離基を有する芳香族チエニル誘導体への変換、

- h) 脱離基を有する芳香族チエニル誘導体と求核試薬との反応、及び
i) 窒素保護スルホンアミドの脱保護。

【0029】

本発明の他の目的は、ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及び抗糖尿病薬の少なくとも1つと、上記化合物を含む組み合わせである。

【0030】

本発明の別の目的は、ベータ遮断薬、カルシウム拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤、レニン阻害剤、アンジオテンシンⅠⅠ拮抗薬、バソペプチダーゼ阻害剤、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、降圧薬及び、抗糖尿病薬、血栓溶解薬、及び高脂血症治療薬の少なくとも1つと、上記化合物を含む組み合わせである。

【0031】

他の目的は、医薬用アジュバント、希釈剤又は担体との混合物に上記化合物を含む医薬組成である。

【0032】

他の実施形態では、本発明は医薬用アジュバント、希釈剤又は担体との混合物に上記組み合わせを含む医薬組成に関する。

【0033】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に上記化合物を使用することである。

【0034】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に上記組み合わせを使用することである。

【0035】

本発明の別の目的は、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療用の薬剤調合に、AT1受容体とETA受容体に対してETAよりAT1に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬を使用することである。

【0036】

本発明の別の目的は、上記化合物をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

【0037】

本発明の別の目的は、上記の組み合わせをそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器損傷の緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

【0038】

本発明の別の目的は、AT1受容体とETA受容体に対してETAよりAT1に高い親和性を有する二重作用受容体拮抗薬をそれが必要な哺乳類に投与することにより、異種高血圧の治療、異種臓器の損傷緩和、異種起源の心筋症、糖尿病性脈管障害とその合併症の治療又は予防、限定しないが粥状動脈硬化症を含む血管炎症状態を含むエンドセリンとアンジオテンシン仲介障害の治療、及び前立腺癌治療する方法である。

【0039】

定義

ここで用いた“C₁-C₈アルキル”という用語は、炭素1乃至8個を有する直鎖又は分岐アルキル基を意味する。該C₁-C₈アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル及び直鎖と分岐鎖ペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルが挙げられる。“C₁-C₈アルキル”範囲の部分に関しては、C₁-C₇アルキル、C₁-C₆アルキル、C₂-C₈アルキル、C₂-C₇アルキル、C₂-C₆アルキル、C₃-C₅アルキル、C₄-C₆アルキル、C₅-C₇アルキル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0040】

ここで用いた“C₁-C₈アルコキシ”という用語は、炭素1乃至8個を有する直鎖又は分岐アルコキシ基を意味する。該C₁-C₈アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ及び直鎖と分岐鎖ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ及びオクトキシが挙げられる。“C₁-C₈アルコキシ”範囲の部分に関しては、C₁-C₇アルコキシ、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₈アルコキシ、C₂-C₇アルコキシ、C₂-C₆アルコキシ、C₃-C₅アルコキシ、C₄-C₆アルコキシ、C₄-C₇アルコキシ等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0041】

ここで用いた“C₂-C₈アルケニル”という用語は、炭素2乃至8個を有する直鎖又は分岐アルケニル基を意味する。該C₂-C₈アルケニルの例としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル、及び直鎖と分岐鎖ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル及びオクテニルが挙げられる。“C₂-C₈アルケニル”範囲の部分に関しては、C₂-C₇アルケニル、C₂-C₆アルケニル、C₃-C₈アルケニル、C₃-C₇アルケニル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₅アルケニル、C₄-C₆アルケニル、C₅-C₇アルケニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0042】

ここで用いた“C₂-C₈アルキニル”という用語は、炭素2乃至8個を有する直鎖又は分岐アルキニル基を意味する。該C₂-C₈アルキニルの例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、及び直鎖と分岐鎖ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル及びオクチニルが挙げられる。“C₂-C₈アルキニル”範囲の部分に関しては、C₂-C₇アルキニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₈アルキニル、C₃-C₇アルキニル、C₃-C₆アルキニル、C₃-C₅アルキニル、C₄-C₆アルキニル、C₅-C₇アルキニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0043】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルキル”という用語は、炭素3乃至8個を有する環状アルキル基を意味する。該C₃-C₈シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル及びシクロオクチルが挙げられる。“C₃-C₈シクロアルキル”範囲の部分に関しては、C₃-C₇シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₅シクロアルキル、C₄-C₆シクロアルキル、C₅-C₇シクロアルキル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0044】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルコキシ”という用語は、エキソ酸素原子と結合した炭素3乃至8個を有する環状アルキル基を意味する。該C₃-C₈シクロアルコキシの例としては、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキソキシ、シクロヘプトキシ及びシクロオクトキシが挙げられる。“C₃-C₈シクロアルコキシ”範囲の部分に関しては、C₃-C₇シクロアルコキシ、C₃-C₆シクロアルコキシ、C₃-C₅シクロアルコキシ、C₄-C₆シクロアルコキシ、C₅-C₇シクロアルコキシ等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0045】

ここで用いた“C₃-C₈シクロアルケニル”という用語は、炭素3乃至8個を有する環状ア

ルケニル基を意味する。該 C_3 - C_8 シクロアルケニルの例としては、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、1-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル及び1-シクロオクテニルが挙げられる。“ C_3 - C_8 シクロアルケニル”範囲の部分に関しては、 C_3 - C_7 シクロアルケニル、 C_3 - C_6 シクロアルケニル、 C_3 - C_5 シクロアルケニル、 C_4 - C_6 シクロアルケニル、 C_5 - C_7 シクロアルケニル等のようなその部分的範囲が考えられる。

【0046】

ここで用いた“アリール”という用語は、水素原子、ハロゲン原子、 C_1 - C_8 アルキル、 C_1 - C_8 アルコキシ、シアノ、及びトリフルオロメチルから選んだ基で任意に一置換又は二置換したフェニル、ナフチルのような単環芳香族系又は二環芳香族系を意味する。

【0047】

ここで用いた“ヘテロアリール”という用語は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ1乃至3個のヘテロ原子を含有する5員環又は6員環の単環又は二環系を意味する。ヘテロアリールの例は、フリール、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル及びピリドチアゾリルである。

【0048】

ここで用いた“ヘテロシクリル”という用語は、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選んだ1乃至3個のヘテロ原子を有する5員環又は6員環の単環又は二環飽和又は部分飽和系を意味する。ヘテロシクリルの例はテトラヒドロフリール、ピロリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロチエニル、及びイミダゾリジニルがある。

【0049】

ここで用いた“ハロゲン原子”という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素基を意味する。“ペルハロ”という用語は、ハロゲン原子の可能な最大結合数を有する基を意味する。

ここで二つ以上の基が互いに続いて用いた場合には、ここではそれぞれの基が直接先行した基で置換された意味に用いる。例えば C_1 - C_8 アルコキシカルボニルは、 C_1 - C_8 アルコキシ基で置換したカルボニル基を意味する。同様にヘテロアリール C_1 - C_8 アルキルは、ヘテロアリール基で置換した C_1 - C_8 アルキル基を意味する。

【0050】

ここで用いた“予防する”又は“予防”という用語はその通常の意味に用いるので、早期検知により疾患又は副作用による深刻な結果を回避又は緩和することを意味する。

ここで用いた“哺乳類”という用語は、人又はサル、霊長類、イヌ、ネコ、馬、雌ウシ等の動物を意味する。

【0051】

ここで用いた単一鏡像異性体、ラセミ混合物、二種の鏡像異性体の同量でない混合物は、この異性体が存在する場合この発明の範囲内である。可能なジアステレオマー形態の全て（純粋な鏡像異性体、ラセミ混合物及び二種の鏡像異性体の同量でない混合物）、互変異性体及びアトロプ異性体は、この発明の範囲内であることを理解する必要がある。

ここで用いた“アトロプ異性体”という用語は、ただ一重結合周りの回転が妨げられるか、又は非常に遅いために分離可能な光学異性体を意味し、しばしばビアリール系での立体的束縛回転の場合に呼ばれる。

【0052】

ここで用いた“多形”という用語は、同一化学式、同一の塩型を有し、同一形態の水和物／溶媒和物を有するが、異なる結晶学的性質を有する化合物に関する。

【0053】

ここで用いた“水和物”という用語は、分子と結合した多数の水分子を有する化合物に関する。

【0054】

ここで用いた“溶媒和物”という用語は、分子と結合した多数の溶媒分子を有する化合物に関する。

【0055】

本発明は又この発明の化合物のプロドラッグ、即ち生体内で第1化合物に変換する第2化合物を含む。

【0056】

生体内で切断可能なエステル類は丁度親分子のプロドラッグの一形態である。カルボキシル基含有の本発明の化合物の生体内加水分解可能（又は切断可能）なエステルは、例えば人体又は動物体で加水分解する医薬的容認のエステルで、親酸を生成する。カルボキシル用の医薬的容認の適切なエステルとしては、 C_1 - C_8 アルコキシメチルエステル類、例えばメトキシメチル、 C_1 - C_8 アルカノールオキシメチルエステル類、例えばピバロイルオキシメチル、フタルルエステル類、 C_3 - C_8 シクロアルコキシカルボニルオキシ C_1 - C_8 アルキルエステル類、例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル、1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチルエステル類、例えば5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オンイルメチル、及び C_1 - C_8 アルコキシカルボニルオキシエチルエステル類、例えば1-メトキシカルボニルオキシメチルが挙げられ、本発明の化合物の任意カルボキシル基で形成できる。

【0057】

ここで用いた“医薬的容認の塩”という用語は、酸付加塩及び塩基付加塩を含む。この塩は在来法、例えばこの発明の化合物の遊離酸形又は遊離塩基形と、適切な酸又は塩基の1当量以上と、任意に溶媒中又は塩が不溶な媒体で反応後、標準技法（例えば真空下又は凍結乾燥）を用いて該溶媒又は該媒体を除去して形成できる。この発明の化合物の塩形態の対イオンを、適切なイオン交換樹脂を用いて他の対イオンと交換して塩が生成できる。

【0058】

適切な酸類は毒性がなく、限定はしないが例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、酢酸、クエン酸、アスコルビン酸、乳酸、リンゴ酸及び酒石酸が挙げられる。適切な塩基類は毒性がなく、限定はしないが例えば苛性ソーダ、水酸化カリウム、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン及びトリエチルアミンが挙げられる。

【0059】

本発明の明細書の文脈では、“治療する”という用語は、又反対を具体的に指示しない限り“予防”を含む。本発明の文脈内の“治療する”という用語は、更に有効量の本発明化合物の投与、前もって存在する疾患状態、急性状態、慢性状態、又は再発状態のいずれかを緩和することを含む。この定義は又再発状態防止のための予防治療と、慢性障害のための継続治療を含む。

【0060】

本発明の化合物は、経口、筋肉内、皮下、局所、経鼻、腹腔内、胸腔内、静脈内、硬膜外、くも膜下内、脳室内を含む任意の経路により、又関節への注入により在来の医薬組成の形態で投与できる。

【0061】

本発明の一実施形態では、投与経路は経口、静脈内又は筋肉内である。

【0062】

特定の患者に個々の最適療法と用量レベルを決定する場合、用量は投与経路、疾患の重症度、患者の年齢と体重、及び主治医が通常考慮する他の因子に依存する。

【0063】

本発明の化合物で医薬組成を調合するための医薬容認の不活性担体は、固体又は液体のいずれでも良い。固体形態の調合としては、粉末、錠剤、分散可能顆粒、カプセル、カセット、及び座薬が挙げられる。

【0064】

固体担体は、希釈剤、香料添加剤、可溶化剤、潤滑剤、懸濁剤、接着剤、又は錠剤崩壊剤

として作用する一つ以上の物資でも良い。これは又カプセル封入材料でも良い。

【0065】

粉末では担体は、微粉碎の本発明の化合物又はその活性成分との混合物の微粉碎固体である。錠剤では活性成分は必要な接着性を有する担体と適切な割合で混合し、所望形状と大きさに圧縮成型する。

【0066】

座薬組成調合のためには、脂肪酸グリセリドとカカオ脂の混合物のような低融点ワックスを先ず溶融し、有効成分を例えば攪拌によりその中に分散する。次いで均一な溶融混合物を便利な大きさの金型に注ぎ、冷却して固化する。

【0067】

適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラクトース、砂糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、カカオ脂及び類似物である。

【0068】

組成という用語は、又有効成分を担体としてカプセル封入材料で処方し、この有効成分（他の担体有り又は無しで）がそれと一緒に担体により包囲されたカプセルすることを含むことを意図する。同様にカセットも含む。

【0069】

錠剤、粉末、カプセル及びカセットは経口投与に適した固体投薬形態で利用できる。

【0070】

液体形態組成としては、溶液、懸濁液及びエマルジョンが挙げられる。例えば活性化合物の滅菌水溶液又はプロピレングリコール溶液は、非経口投与に適した液体調合である。液体組成は又ポリエチレングリコール水溶液の溶液に処方できる。

【0071】

経口投与用の水溶液は活性成分を水に溶解し、要求通りに適切な着色剤、香料添加剤、安定剤及び増粘剤を添加して調合できる。経口使用のための水溶液は、微粉碎有効成分を天然ガム、合成ガム、松ヤニ、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、及び医薬処方技術で周知の他の懸濁剤のような粘性材料と一緒に水に分散して作成できる。

【0072】

投与形態により、医薬組成は本発明の一実施形態に従うと本発明の化合物の0.05%乃至99%（重量パーセント）を、代替え実施形態に従うと0.10乃至50重量%を含み、全重量パーセントは全組成に基づく。

【0073】

本発明の実施用の治療有効量は、各患者の年齢、体重、及び応答を含む周知基準を用いて決定し、治療する又は予防する疾患状況で当業者が解釈する。

【0074】

本発明に従う化合物含有の医薬組成に関する上述の主題は、本発明に従う組み合わせを含む医薬組成にも同様に適応する。

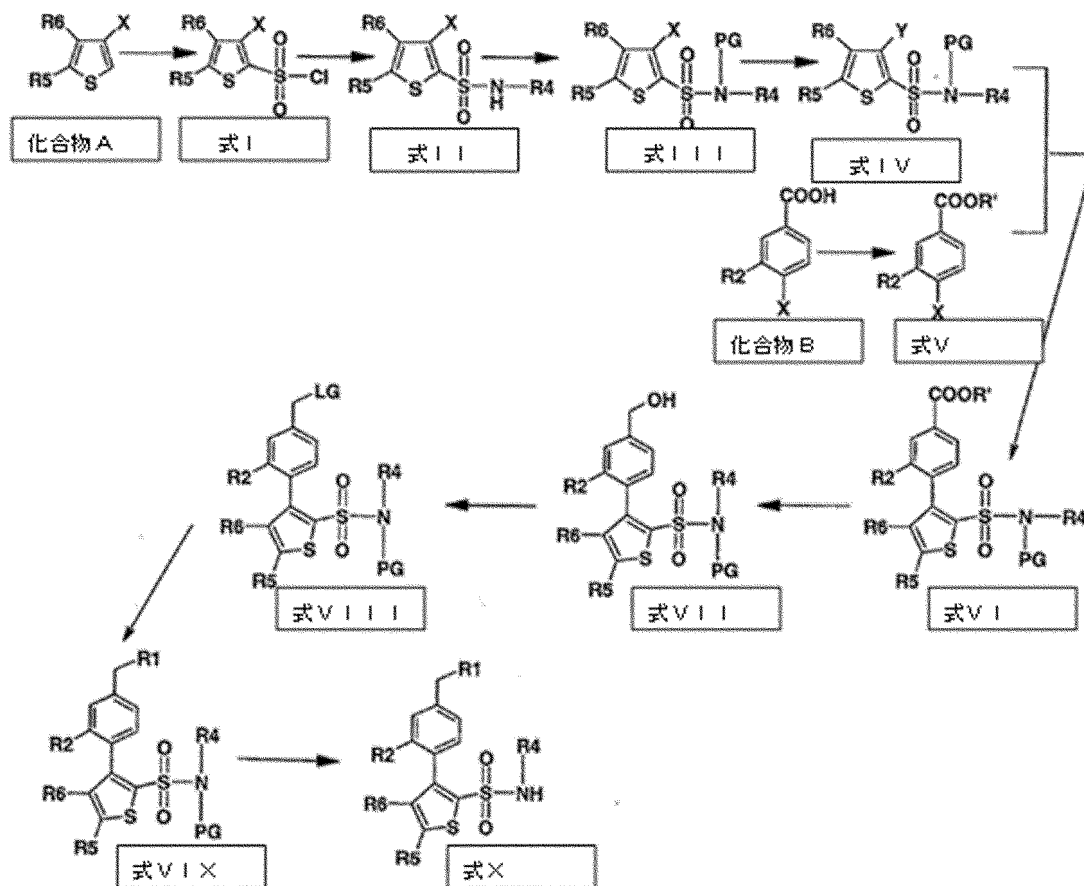
【発明を実施するための最良の形態】

【0075】

以下に反応スキームを示して本発明に従う化合物の合成を開示する。

【0076】

スキーム I



【0077】

スキーム I の説明

以前に定義した R 1、R 2、R 4、R 5 及び R 6 を有する式 X の化合物は、P G が適切な窒素保護基である式 I X の化合物を脱保護して生成できる。脱保護と窒素保護基に関する典型的条件は、ティダブリュ、グリーン (T.W. Greene)、ピージーエム、ワッツ (P.G.M. Wuts)、有機合成における保護基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)、ジョンワイリーアンドサン社 (John Wiley and Sons, Inc.)、ニューヨーク (New York)、1991 年、309-405 頁に見いだせる。好ましい窒素保護基は、メトキシメチル (MOM) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-トリメチルシリルエトキシメチル (SEM) 基、限定はしないが例えば、C₁-C₆ アルコキシカルボニル基 (メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、又はイソブトキシカルボニルのような)、ベンジルオキシカルボニル (ベンゼン環は任意に置換されても良い) である。保護基 P G は、一つ以上の脱保護剤処理により式 I X から除去できる。この一つ又は複数の脱保護剤は特定の保護基に依存することが以下で分かる。適切な脱保護剤とその使用法は技術的に周知である。例えばアルコキシカルボニル基は、苛性ソーダ又はアルコキシド (例えばナトリウムメトキシド) のような塩基性条件下に、メタノールのような適切溶媒中で除去できる。2-メトキシエトキシメチル基は、塩酸のような酸性条件を用いてエタノールのような適切な溶媒中で除去できる。トリ C₁-C₄ アルキルシリルエトキシメチル基は、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いてテトラヒドロフラン中で、トリフルオロ酢酸を用いて、又はエタノールのような適切な溶媒の塩酸混合物を用いて除去できる。

【0078】

式 I X の化合物は、以前に定義した R 1 を有する化合物 R 1-H の共役塩基による脱離基 (L G) の置換により、不活性溶媒中で塩基を用いて式 V I I I の化合物から生成できる。

。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又はN, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒はN, N-ジメチルフォルムアミドである。典型的反応温度は約0℃乃至120℃の間、好ましくは約20℃乃至110℃の間である。

【0079】

式V I I Iの化合物（LGは限定はしないが、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{PhCH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ のタイプの脱離基）は、式V I Iと、限定はしないが例えば ClSO_2CH_3 、 $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$ 、 ClSO_2Ph 、又は $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ と塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又はN, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。

【0080】

式V I Iの化合物は、水素化リチウムアルミニウムのような水素化アルカリ金属を用いて式V Iの化合物を不活性溶媒中で還元して得られる。

【0081】

式V Iの化合物は、式Vの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（I I）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1, 2-ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

【0082】

R' がメチル、エチル、イソブチルのような低級アルキル基とベンジル基を意味し、Xがハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素）を意味する式Vの化合物は、当業者に周知の手段で化合物Bから生成できる。

【0083】

化合物Bは市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。Yが適切なホウ素含有置換基である式I Vの化合物は、Xが水素原子又はハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素）である式I I Iの化合物をリチオ化し、生成ヘテロアリールリチウムと適切なホウ酸塩誘導体との反応により生成できる。適切なホウ酸塩化合物は市販されているか、又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。

【0084】

式I I Iの化合物は、式I Iの化合物の窒素保護により生成できる。典型的窒素保護基とその窒素保護法は、ティダブリュ、グリーン（T.W. Greene）、ピージーエム、ワッツ（P.G.M. Wuts）、有機合成における保護基（Protecting Groups in Organic Synthesis）、ジョンワイリーアンドサンズ社（John Wiley and Sons, Inc.）、ニューヨーク（New York）、1991年に記載のようにアミン類の保護と同様である。

【0085】

式I Iの化合物は、式Iの化合物と化合物R4-NH₂と反応して生成できる。

【0086】

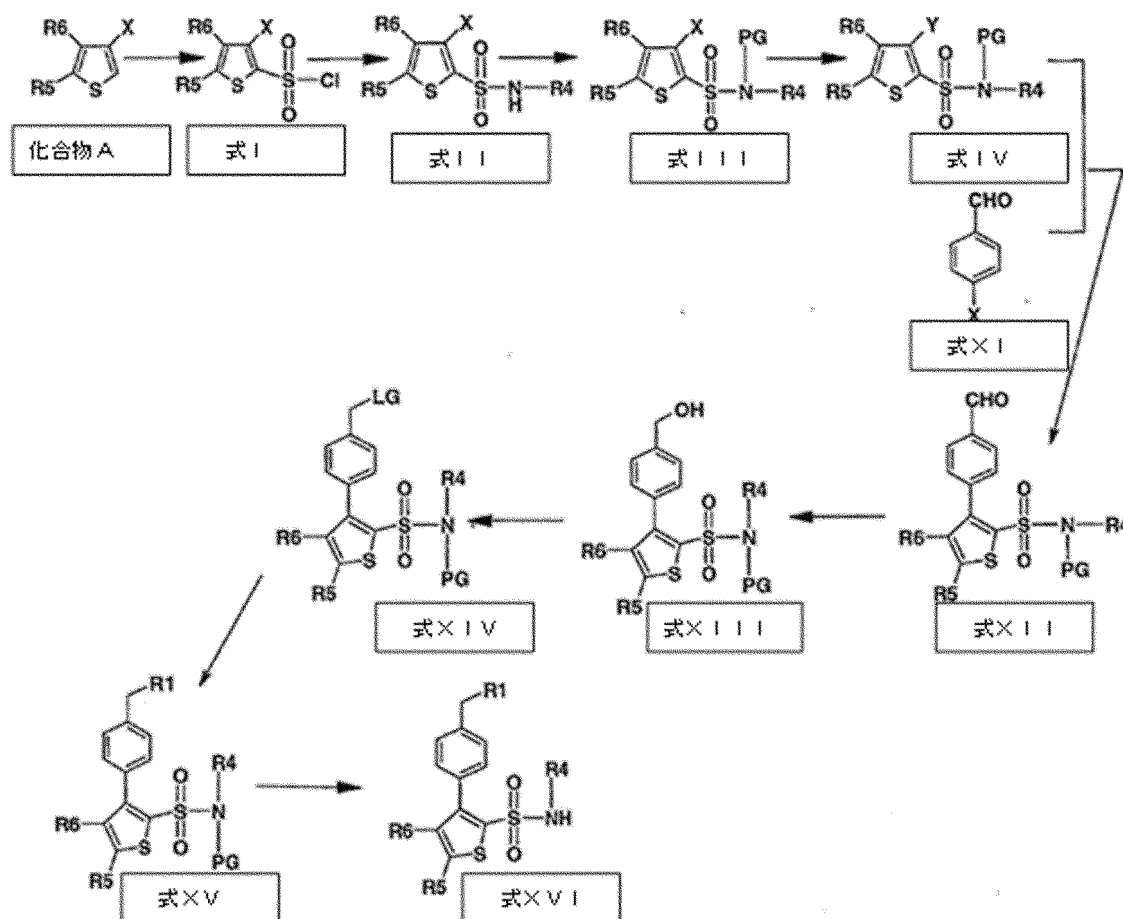
式1の化合物は、市販されているか又は当業者に周知の手段で化合物Aから入手できるかのいずれかである。

【0087】

化合物Aは市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである。

【0088】

スキーム II



【 0 0 8 9 】

スキーム I I の説明

以前に定義した R 1、R 4、R 5 及び R 6 を有する式 X V I の化合物は、P G が適切な窒素保護基である式 X V の化合物を脱保護して生成できる。保護基 P G は一つ以上の脱離剤と処理して式 X V から除去できる。この一つ又は複数の脱保護剤は特定の保護基に依存することが分かる。適切な脱保護剤とその使用法は技術的に周知である。

【 0 0 9 0 】

式X Vの化合物は、以前に定義したR 1を有する化合物R 1-Hの共役塩基による脱離基（LG）の置換により、不活性溶媒中で塩基を用いて式X I Vの化合物から生成できる。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又はN，N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒はN，N-ジメチルフォルムアミドである。典型的反応温度は約0℃乃至120℃の間、好ましくは約20℃乃至110℃の間である。

【 0 0 9 1 】

式 V X I V の化合物（L G は限定はしないが、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{PhCH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ のタイプの脱離基）は、式 V X I I I と、限定はしないが例えば ClSO_2CH_3 、 $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$ 、 ClSO_2Ph 、又は $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ を塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類（テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル）、又は N, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。

【 0 0 9 2 】

式X I I Iの化合物は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いて、式X I Iの化合物を不活性溶媒中で還元して生成できる。

【0093】

式X I Iの化合物は、式X Iの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（II）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1，2-ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

【0094】

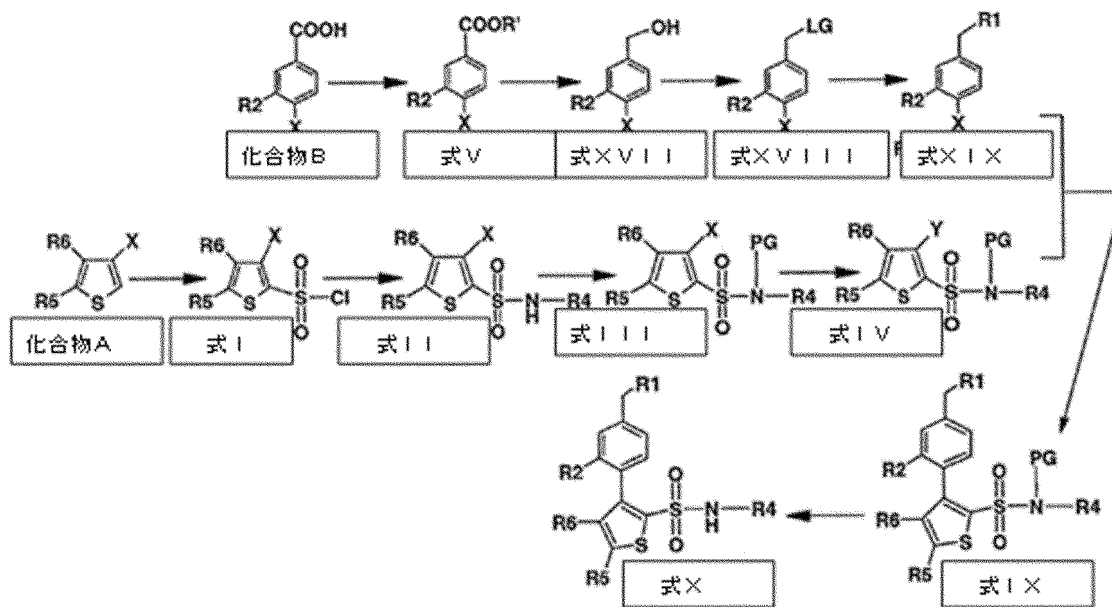
式X Iの化合物は、市販されているか又は当業者に周知の手段で入手できるかのいずれかである

【0095】

式I Vの化合物はスキームIで記載のように作成できる。

【0096】

スキームI I I



【0097】

スキームI I Iの説明

以前に定義したR 1、R 2、R 4、R 5及びR 6を有する式Xの化合物は、スキームIで記載した式I Xの化合物の脱保護により生成できる。

【0098】

式I Xの化合物は、式X I Xの化合物と式I Vの化合物とを適切な塩基存在下に不活性溶媒中でパラジウム触媒によるカップリングで生成できる。典型的な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（0）、塩化パラジウム（II）が挙げられる。好ましいパラジウム触媒はテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）である。典型的塩基としては、限定はしないがトリエチルアミンのような三級

アミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸セシウムの水溶液が挙げられる。典型的溶媒としては、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、トルエン、ベンゼン又は直鎖アルコール類、1, 2-ジメトキシエタン、又はそれらの組み合わせが挙げられる。好ましい溶媒はトルエンとエタノールの混合物である。典型的反応温度は約 25℃乃至125℃の間、好ましくは約65℃乃至110℃の間である。

【0099】

式 I V の化合物はスキーム I で記載のように作成できる。

【0100】

式 X I X の化合物は、以前に定義した R 1 を有する化合物 R 1 - H の共役塩基により、不活性溶媒中で塩基を用いて式 X V I I I の化合物の脱離基 (L G) の置換により生成できる。典型的塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、又はアルキルリチウム類が挙げられる。好ましい塩基は水素化ナトリウムである。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。好ましい溶媒は N, N-ジメチルフォルムアミドである。典型的反応温度は約 0℃乃至120℃の間、好ましくは約20℃乃至110℃の間である。

【0101】

式 X V I I I の化合物 (L G は限定はしないが、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{PhCH}_3$ 、 $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ のタイプの脱離基) は、式 V X I I と、限定はしないが ClSO_2CH_3 、 $\text{ClSO}_2\text{PhCH}_3$ 、 ClSO_2Ph 、又は $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ と塩基存在下に不活性溶媒中で反応して生成できる。典型的な不活性溶媒としては、エーテル類 (テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル)、又は N, N-ジメチルフォルムアミドが挙げられる。

【0102】

式 X V I I の化合物は、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤を用いて式 V の化合物を不活性溶媒中で還元して得られる。

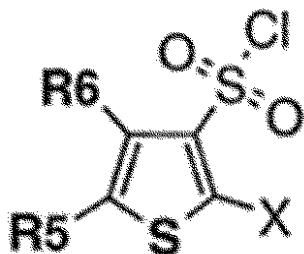
【0103】

式 V の化合物はスキーム I で記載のように作成できる。

【0104】

式 I の置換パターンを変えて、代替え異性体、即ち式 B をスキーム I、I I 又は I I I の出発点に用いて、式 X と式 X V I の異性形態を形成できる。

【0105】



式 B

【0106】

本出願で記述の複素環は、その生成については明白に開示していないが、その生成を明白に開示していない複素環と同様に生成できる。

【0107】

以下に本発明を限定しない以下の実施例で明らかにする。

ここで用いる“含む”及び“含んでいる”という表現は、限定はしないが“含有する”及び“含有している”を意味する。従って他の成分、担体及び添加物が存在しても良い。

【実施例】

【0108】

〔略語〕

A C E	アンジオテンシン変換酵素
A n g I I	アンジオテンシン I I
A T 1	アンジオテンシン I I 受容体 1
A T 2	アンジオテンシン I I 受容体 2
E T A	エンドセリン受容体 A
E T B	エンドセリン受容体 B
L A H	水素化リチウムアルミニウム
r t 又は R T	室温
t	トリプレット
s	シングレット
d	ダブレット
q	カルテット
q v i n t	クインテット
m	マルチプレット
b r	幅広な
b s	幅広シングレット
d m	マルチプレットのダブレット
b t	幅広トリプレット
d d	ダブレットのダブレット

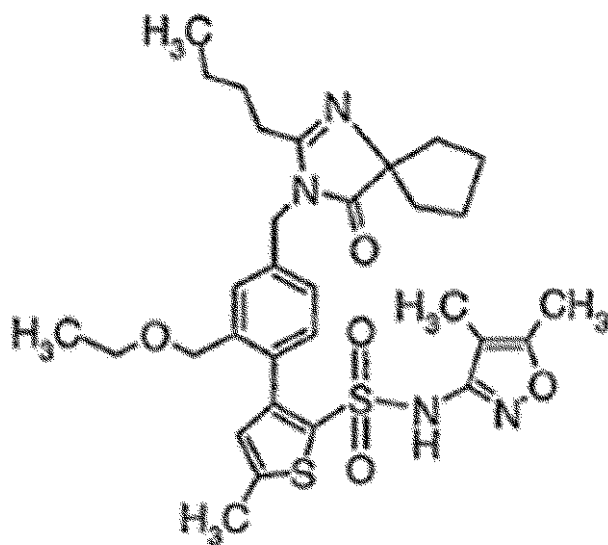
【0109】

一般的実験法

マススペクトルはテルモフィニガン (Thermo Finnigan) LC-MC システム (LCQ クラシック) で記録した。¹H NMR 測定はブルーカーアバンス (Bruker Avance) DPX 400 MHz で記録した。化学シフトは TMS を内部基準として ppm で示す。

〔実施例 1〕

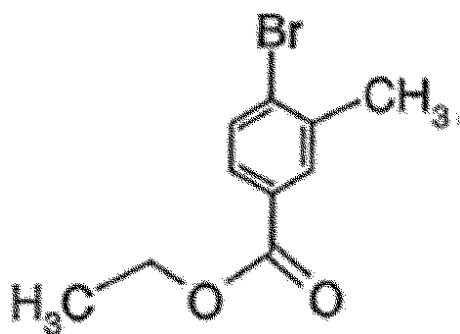
【0110】



3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0111】

○ステップ01：4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成

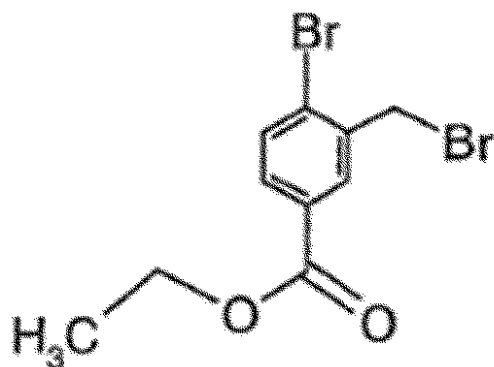


【0112】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸（25 g、0.116 mol）の冷却（0℃）エタノール（100 ml）溶液に、濃硫酸 8 ml を攪拌しながら加えた。添加完了後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を冷却後、真空下に濃縮した。残渣に冷水（50 ml）を加えた後、ジエチルエーテル（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。最後にこのエーテル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル 26 g を得た。

【0113】

○ステップ02：4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

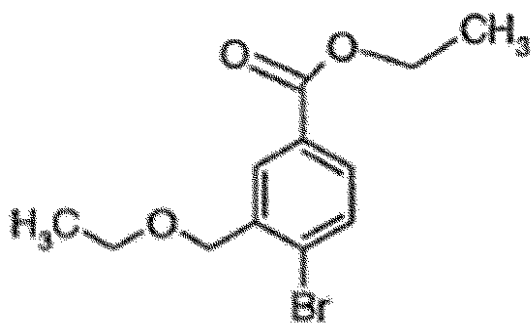


【0114】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル（25 g、0.102 mol）の四塩化炭素（100 ml）溶液に、室温でN-ブロモサクシイミド（20.13 g、0.113 mol）と過酸化ベンゾイル（1.24 g、0.0005 mol）を加えた。次いでこの反応混合物を10時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を真空下に濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン（100 ml）で粉碎して精製した。このようにして得た固体を濾過し真空乾燥して4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステル 12 g を得た。

【0115】

○ステップ03：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

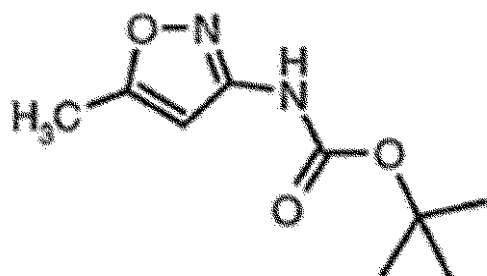


【0116】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(12 g、0.037モル)の冷却(0℃)エタノール(25 ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(5 g、0.074モル)とN,N-ジメチルフォルムアミド(4 ml)を加えた。反応混合物を4時間室温で攪拌した。次いでこの反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチル(100 ml)で希釈した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に蒸発して4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル10.0 gを得た。

【0117】

○ステップ04：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

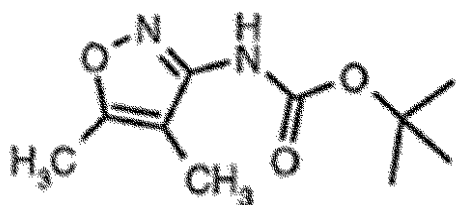


【0118】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019モル)をピリジン(200 ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾過し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0119】

○ステップ05：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル

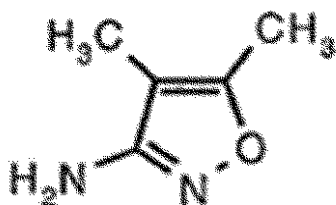


【0120】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0121】

○ステップ06：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

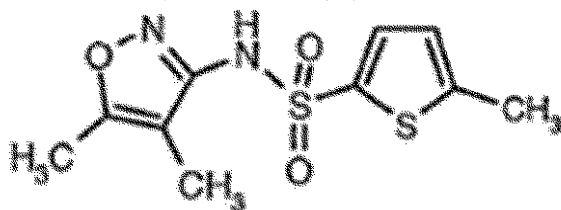


【0122】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0123】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

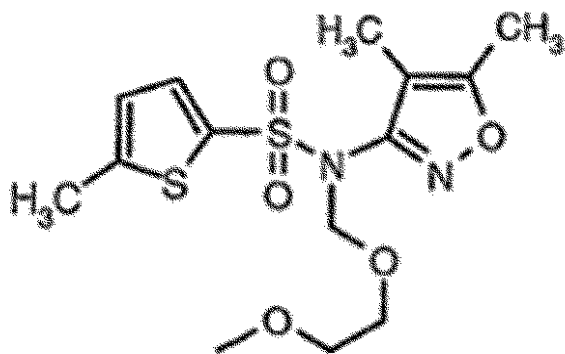


【0124】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド (10.5 g、0.053 モル) の塩化メチレン (15 ml) 溶液を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール (4 g、0.035 モル) とジメチルアミノピリジン (500 mg) のピリジン (20 ml) 溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮すると、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 4.0 g を得た。

【0125】

○ステップ 08：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

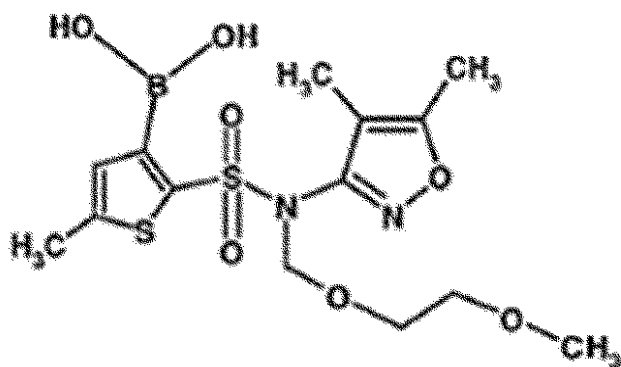


【0126】

水素化ナトリウム (0.800 g、0.166 モル、60% 鉱油分散液) を攪拌下に 0℃ で N,N-ジメチルフォルムアミド (30 ml) に加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (4 g、0.0146 モル) をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に冷却後、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド (2.7 mg、0.021 モル) を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル (90 ml) を加え反応混合物を 20 分間攪拌後、反応混合物に氷水 (25 ml) を加えた。有機層を分離し、水層は再度酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 3.7 g を得た。

【0127】

○ステップ 09：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

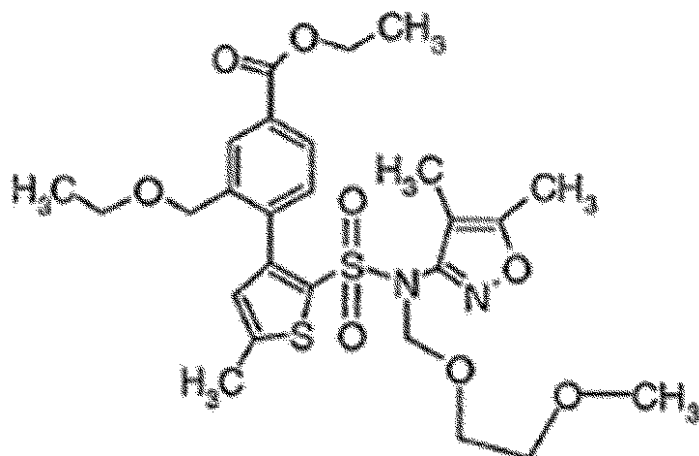


【0128】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(3.7g、0.010モル)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78°C に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(11ml、0.025モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78°C で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(3ml、0.015モル)を加えた。添加完了後、温度を徐々に 0°C に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を -10°C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド3.4gを濃厚な油状の塊として得た。

【0129】

○ステップ10：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成



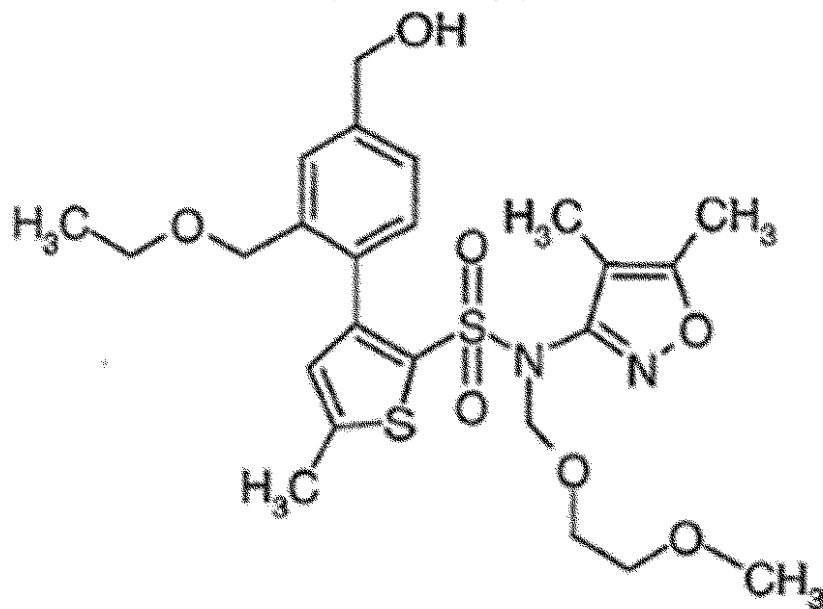
【0130】

3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-(2-メトキシエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド(5.2g、0.0128モル)と4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(3.7g、0.0128モル)のトルエン(50ml)とエタノール(25ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下に2M炭酸ナトリウム水溶液(水19mlに4.0g)を加えた。反応混合物を窒素下に15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.745g、0.

64ミリモル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(25ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル0.300gを油状の塊として得た。

【0131】

○ステップ11: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

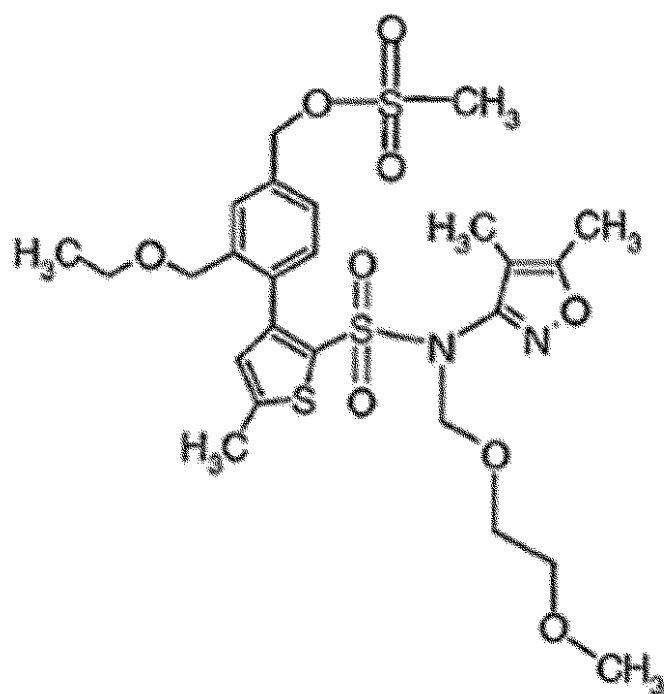


【0132】

水素化リチウムアルミニウム(0.100g)をテトラヒドロフラン(10ml)の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に0℃で加えた後、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(0.300g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100mlに1gを溶解)を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化にした後、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して、3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミド0.240gを得た。

【0133】

○ステップ12: メタンスルホン酸4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

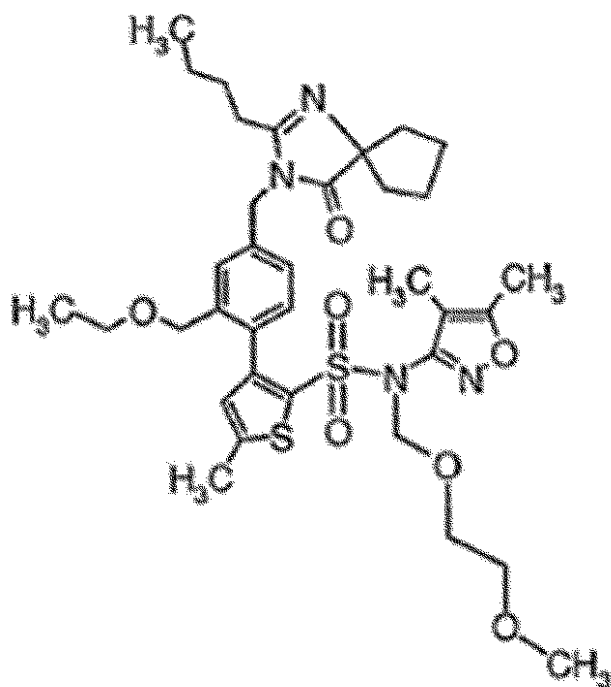


【0134】

N-エチルジイソプロピルアミン (0.2 ml、0.0011 mol) を 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド (0.240 g、0.00045 mol) の塩化メチレンの 10 ml 溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホン (0.043 ml、0.00055 mol) を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で 3 時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル 0.220 g を得た。

【0135】

○ステップ 13: 3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

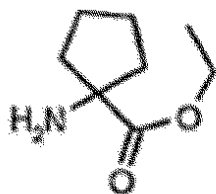


【0136】

2-ブチル-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オン(0.080g、0.41ミリモル)のジメチルフォルムアミド(2ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.025g、0.54ミリモル)を窒素下、-15℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル(0.220g、0.36ミリモル)のジメチルフォルムアミド溶液2mlを反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(20ml)、次いで冷水5mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.230gを粘稠な油状の塊として得た。

【0137】

○ステップ14：1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステルの合成



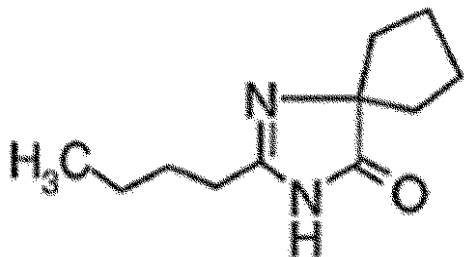
【0138】

1-アミノシクロペンタンカルボン酸(25g、0.193モル)のエタノール(250ml)の攪拌溶液に、濃硫酸15mlを0℃に加えた。反応混合物を24時間還流後、冷却し、真空下に蒸発した。残渣を固体重炭酸ナトリウムの添加により中和後、冷水50ml

1を加えた。混合物を塩化メチレン（200 ml x 4回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル27 gを得た。

【0139】

○ステップ15：2-ブチル-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オンの合成

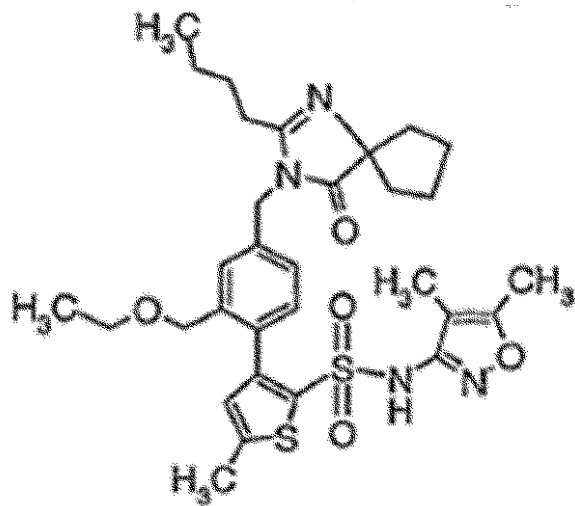


【0140】

1-アミノシクロペンタンカルボン酸エチルエステル（7 g、0.0445モル）のトルエン30 mlの攪拌溶液に、ペンタンイミジック酸エチルエステル（7 g、0.054モル）を加え、反応物を48時間還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮し、残渣を酢酸エチル（50 ml）に溶解後、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、淡黄色油状物の2-ブチル-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-4-オン5 gを得た。

【0141】

○ステップ16：3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0142】

95%エタノール（5 ml）と6N塩酸水溶液（4 ml）を、3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1, 3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノネン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド（0.230 g、0.32ミリモル）に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて溶液をpH 8に調節した。次いで反応溶液を酢酸でpH 5に酸性にし、混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗生成

物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、3-[4-(2-ブチル-4-オキソ-1,3-ジアザスピロ[4.4]-1-ノン-3-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド50mgを得た。

【0143】

分子式： $C_{31}H_{40}N_4O_5S_2$

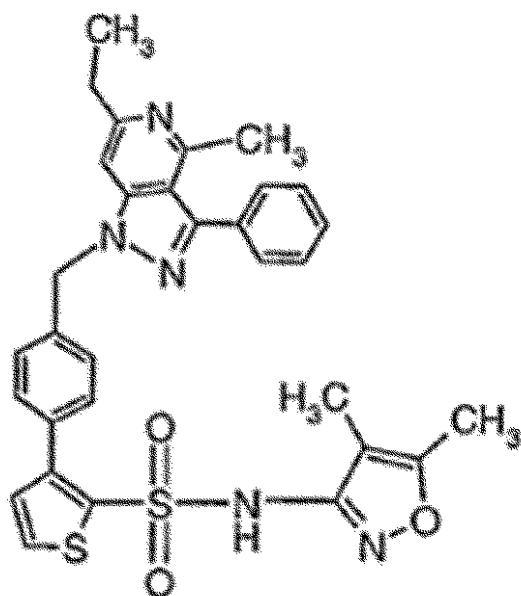
分子量：612.80

^1H NMR(DMSO- d_6)：0.83(t, J=7.2Hz, 3H), 1.06(t, J=7.2Hz, 3H), 1.28-1.33(m, 2H), 1.51-1.54(m, 2H), 1.56(s, 3H), 1.66-1.71(m, 2H), 1.84-1.87(m, 6H), 2.20(s, 3H), 2.32-2.38(m, 2H), 2.48(s, 3H), 3.23-3.27(m, 2H), 4.07-4.11(m, 2H), 4.72-4.74(m, 2H), 6.74(s, 1H), 6.97-7.03(m, 2H), 7.17-7.19(m, 1H), 10.75(s, 1H)

マスペクトル： $(m+1)$ 613

[実施例2]

【0144】

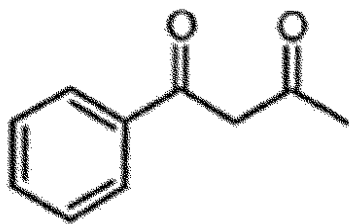


【0145】

3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4.3-c]ピリジン-1-イルメチルフェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド

【0146】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成

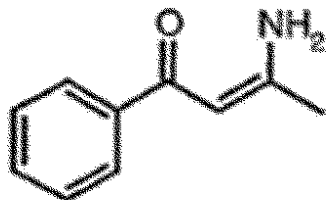


【0147】

ナトリウムエトキシド（13.5 g、0.198モル）を乾燥酢酸エチル（80 ml、0.72モル）の攪拌溶液に -5°C で加えた。この反応混合物にアセトフェノン（20 g、0.185モル）を -5°C で加えた後、反応混合物の温度を 0°C で12時間維持した。次いで反応混合物を1 N塩酸で酸性にし、酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1, 3-ジオン 21 gを得た。

【0148】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成

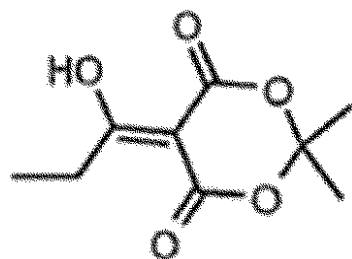


【0149】

1-フェニルブタン-1, 3-ジオン（20 g、0.123モル）と酢酸アンモニウム（38 g、0.49モル）混合物を乾燥メタノール（200 ml）中で24時間、攪拌、加熱還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン 19 gを得た。

【0150】

○ステップ03：5-(1-ヒドロキシプロピリジン)2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成

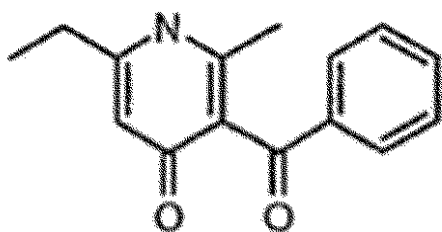


【0151】

塩化プロピオニル（7 ml、0.0763モル）をメルドラム酸（10 g、0.069モル）のピリジン（12 ml、0.138モル）と塩化メチレン（50 ml）溶液に 0°C で30分以内に添加し、反応混合物の温度を放置して室温に上げ、1時間攪拌した。次いで反応混合物を1 N塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン 10 gが結晶固体として得られた。

【0152】

○ステップ04：3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

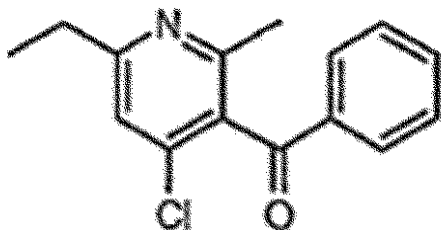


【0153】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (17.39 g、0.087 モル) と 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン (10 g、0.062 モル) の混合物を、120℃で2時間攪拌加熱した。次いで反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより10%メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して精製し、黄色固体の3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 5.8 g を得た。

【0154】

○ステップ05：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル) フェニルメタノンの合成

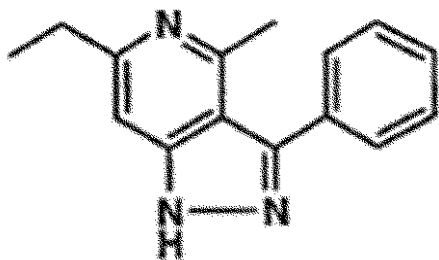


【0155】

3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (2.7 g、0.011 モル) をオキシ塩化リン (8 ml) に0℃で加えた。次いで反応混合物を50℃で加熱攪拌し、反応混合物の温度を8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8の塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2回) により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状物の(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル) フェニルメタノン 2.6 g を得た。

【0156】

○ステップ06：6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成



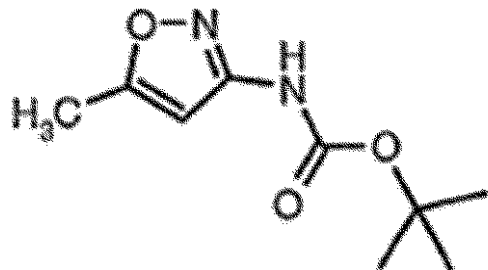
【0157】

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル) フェニルメタノン (2.5 g、0.0096 モル) をエタノール (10 ml) に溶解し、ヒドラジン水和物 (2.3 ml、0.048 モル) を反応混合物に加えた。反応混合物を4時間攪拌、加熱還流した。

。次いで反応混合物を真空下に蒸発した。残留塊に氷水を加え、このようにして得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1.8gを得た。

【0158】

○ステップ07：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

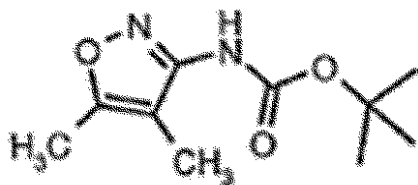


【0159】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

【0160】

○ステップ08：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

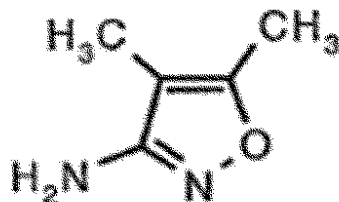


【0161】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

【0162】

○ステップ 09：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

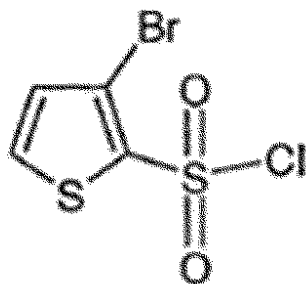


【0163】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036モル) を0℃でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108モル) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4-5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0164】

○ステップ 10：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

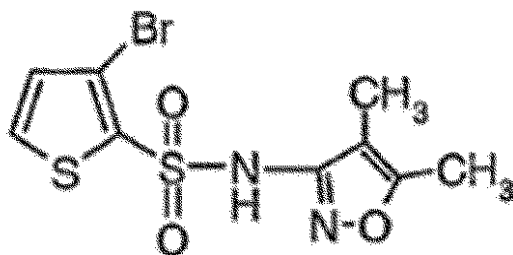


【0165】

3-ブロモチオフエン (10 g、0.0617モル) を塩化メチレン (60 ml) に取り、この反応混合物を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸 (25 ml、0.396モル) を-78℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン (100 ml x 3回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド5.4 gを得た。

【0166】

○ステップ 11：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



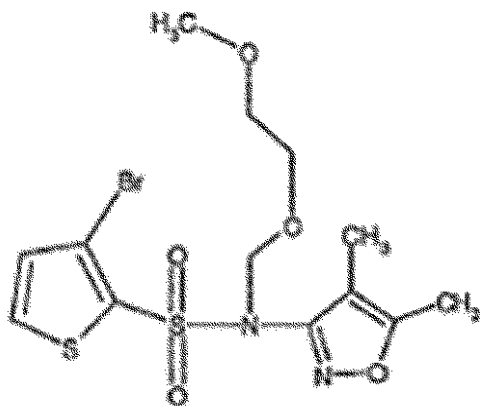
【0167】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019モル) に、3

ーブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (5.9 g、0.01912モル) を 0℃ で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温 (28℃) に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

【0168】

○ステップ 12 : 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

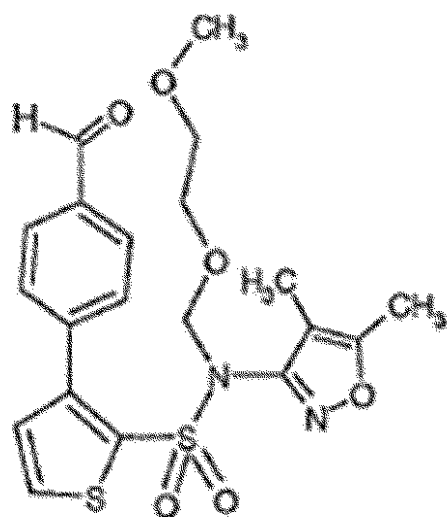


【0169】

水素化ナトリウム (0.600 g、0.125モル、60% 鉱油分散液) を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (3.5 g、0.0103モル) の N, N-ジメチルフォルムアミド (30 ml) 溶液に乾燥窒素気流下に -15℃ で加えた。添加完了後、反応混合物室温で 30 分間攪拌後した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却した。この反応混合物に塩化メトキシエトキシメチル (1.55 g、0.0124モル) を 30 分以内に滴下し、反応混合物の温度を 0℃ に維持した。反応混合物を 0℃ で 30 分攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈後、氷冷水 (30 ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

【0170】

○ステップ 13 : 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

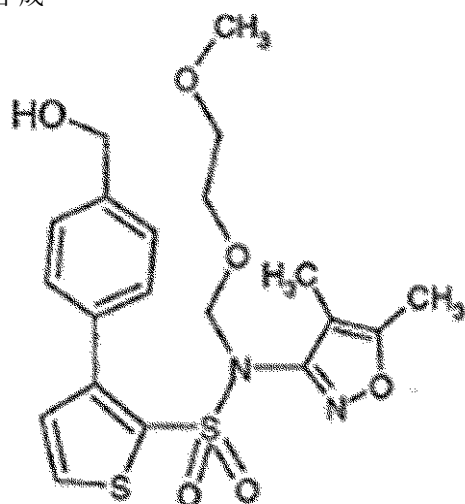


【0171】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.7g(0.0063モル)と4-ホルミルボロン酸1.04g(0.006モル)のトルエン(15ml)とエタノール(12ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水16mlに2g)を加えた。次いでこの反応混合物を15分間攪拌し、次いでテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50ml)添加後、真空下に蒸発した。残留塊に酢酸エチル(100ml)、次いで冷水を加え、混合物を更に酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製して、油状物の3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1gを得た。

【0172】

○ステップ14：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

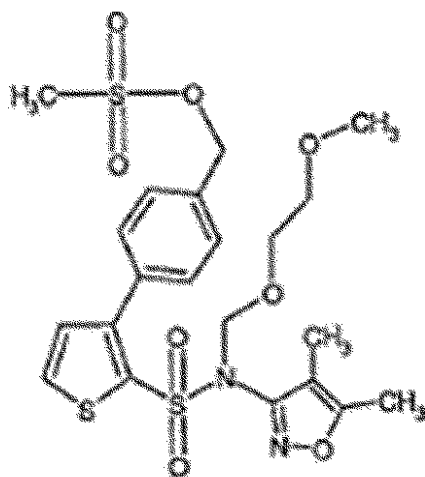


【0173】

水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029モル）をテトラヒドロフラン（10 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ4時間攪拌した。反応混合物に0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出して反応処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状の物3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド1.0 gを得た。

【0174】

○ステップ15：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

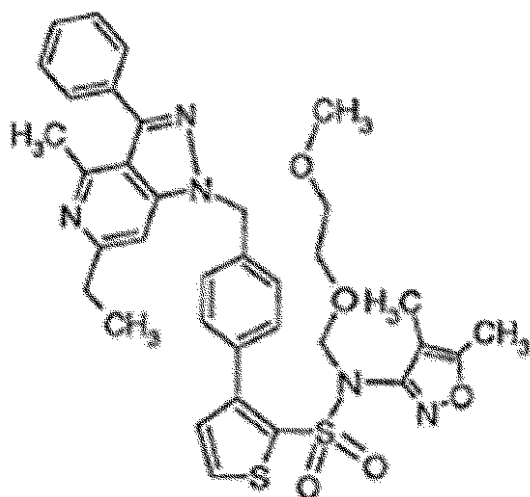


【0175】

3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.0 g、0.0022モル）の0℃に冷却した塩化メチレン（60 ml）溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン（0.6 ml、0.0033モル）を加えた後、メタンスルホニルクロリド（0.2 ml、0.0033モル）の塩化メチレン（10 ml）溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め3時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン（25 ml x 2回）による抽出処理をした。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗生成物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド0.700 gを粘稠な液体として得た。

【0176】

○ステップ16：3-〔（4-（6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

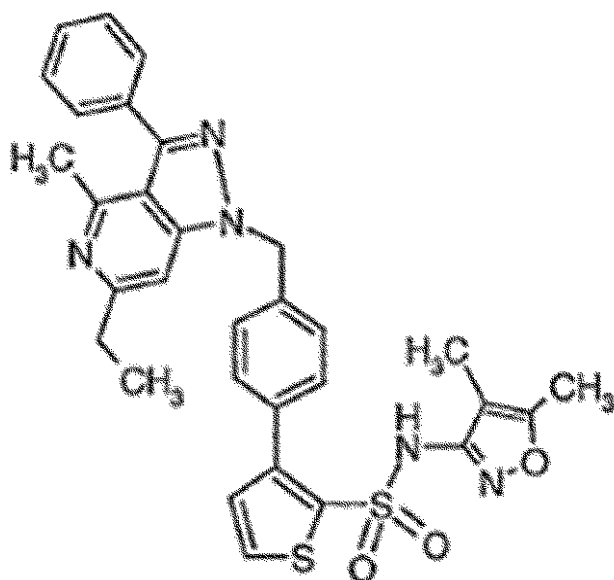


【0177】

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(0.344g、0.00145モル)のジメチルフォルムアミド(5ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.100g、0.00174モル)を乾燥窒素ガス気流下、0℃で加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に暖め30分維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.700g、0.00145モル)のジメチルフォルムアミド(5ml)溶液を滴下し、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで水10mlで希釈し、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド]1.0gをガムとして得た。

【0178】

○ステップ17: 3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル)アミド]の合成



【0179】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[(4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、1.48ミリモル)に室温に加えた。次いでこの反応混合物を2時間還流した。反応混合物を冷却し真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液のpHを重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節した。溶液を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、非晶性黄色発泡体200mgを得た。

【0180】

分子式： $C_{31}H_{29}N_5O_3S_2$

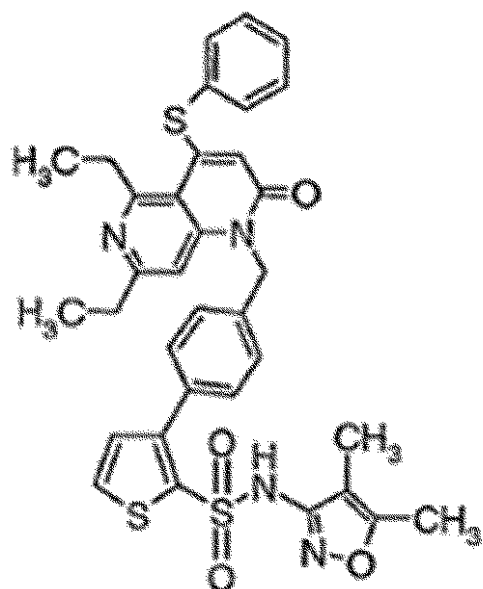
分子量：583.72

^1H NMR(DMSO- d_6) 1.29 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 2H), 5.72 (s, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 4H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.90-7.92 (m, 1H), 10.80 (bs, 1H)

マスペクトル： (m^{-1}) 582

[実施例3]

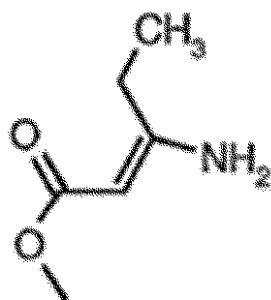
【0181】



3-[(4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド]。

【0182】

○ステップ01：メチル3-アミノペンテノアートの合成

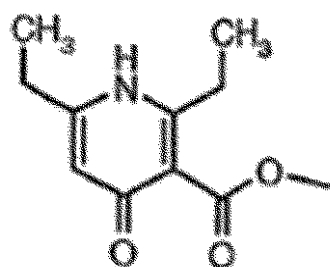


【0183】

プロピオニル酢酸メチル(50g、0.3843モル)と酢酸アンモニウム(148g、1.921モル)混合物を、乾燥メタノール(500ml)中で2日間攪拌還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣をpH8の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、淡黄色のメチル3-アミノペンテノアート50gを得た。

【0184】

○ステップ02：2,6-ジエチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

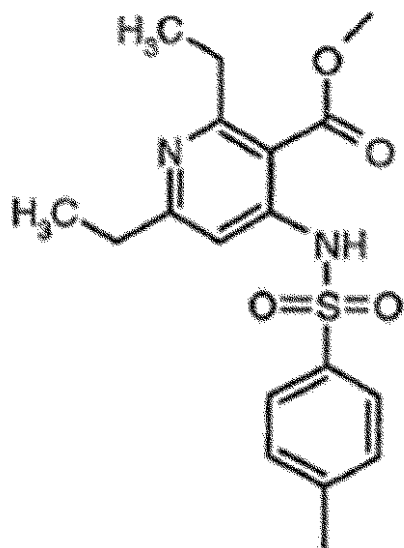


【0185】

メチル 3-アミノペンテノアート（50 g、0.387 モル）とプロピオニル酢酸メチル（50 g、0.384 モル）混合部物の一キシレン（200 ml）溶液にモレキュラーシーブ 40 A（50 g）を加えた。次いでこの反応混合物をディーンスタルク装置つきで 5 日間攪拌、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、モレキュラーシーブを濾別した。濾液を濃縮し、粗化合物を 50% 塩化メチレン／メタノールを溶出液として用いてシリカゲルカラムのラムクロマトグラフィにより精製して、オフホワイト色の所望生成物 20 g を得た。

【0186】

○ステップ 03：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

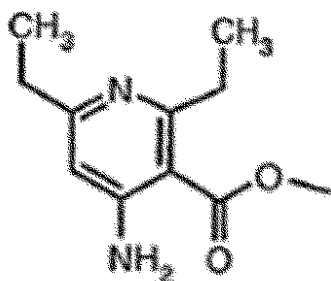


【0187】

トシルイソシアネート（39 g、0.197 モル）を乾燥窒素ガス気流下に、2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル（25 g、0.119 モル）のアセトニトリル（250 ml）の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後に、混合物を 2 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体生成物を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル 20 g を得た。

【0188】

○ステップ 04：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

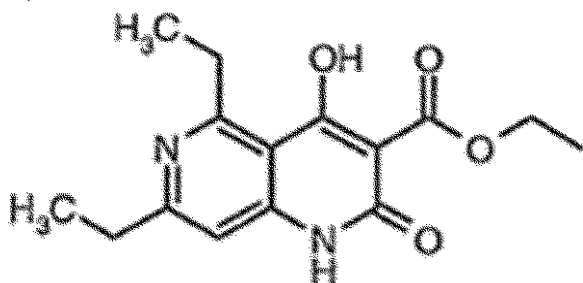


【0189】

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル(40 g、0.110モル)を0℃で濃硫酸(57 ml、1.10モル)に加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムでpH 8に調節し、塩化メチレン(200 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル19 gを得た。

【0190】

○ステップ05：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

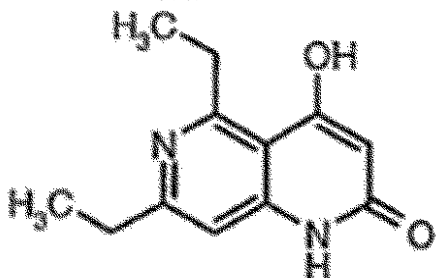


【0191】

マロン酸ジエチル(15 ml、0.093モル)と4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(19.0 g、0.09モル)を、ナトリウムエトキシド(7 g、0.10モル)のエタノール(60 ml)溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で150℃、圧力100ポンド平方インチ(psi)で20時間加熱した。反応混合物を放置して冷却し、揮発性材料を留去し、生成半固体をエーテルで粉砕して白色固体を得、濾過により回収し、水に溶解した。次いでこの溶液を1N塩酸で酸性にすると白色固体が得られ、濾過、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル11 gを得た。

【0192】

○ステップ06：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

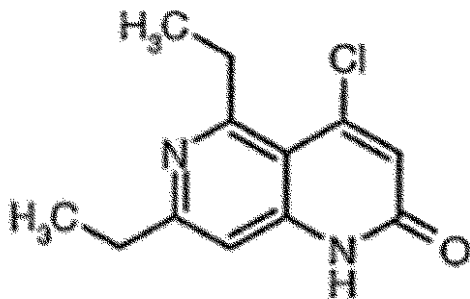


【0193】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11g)を、水(11ml)、1, 4-ジオキサン(22ml)及び濃塩酸(11ml)混合物に溶解し、この反応混合物を3時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥してオフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン4.3gを得た。

【0194】

○ステップ07: 4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オンの合成

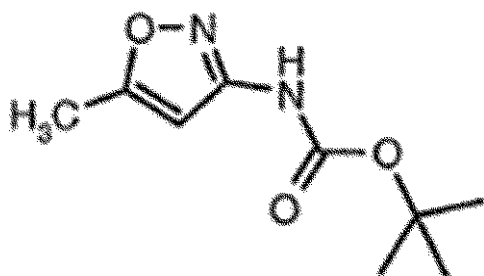


【0195】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4.3g、0.019mol)をオキシ塩化リン(22ml)に溶解し、この反応混合物を24時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸(16ml)と水22ml混合物に溶解し、4時間還流した。反応混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にした。生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して、橙黄色固体の4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン3.0gを得た。

【0196】

○ステップ08: (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



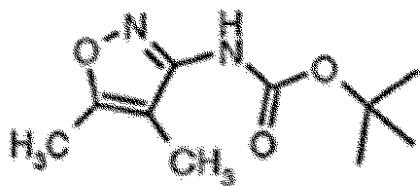
【0197】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019mol)をピリジン(200ml、2.545mol)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12mol)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥

すると（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル 130mgを得た。

【0198】

○ステップ09：（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステルの合成

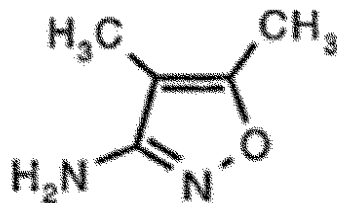


【0199】

（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（20g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150ml）に溶解し、これにN，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン（35ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を－78℃に冷却した。この反応混合物にn－ブチルリチウム（106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を－78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12ml、0.15モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を－10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50ml）で洗浄し、真空乾燥して（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル22gを得た。

【0200】

○ステップ10：４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミンの合成

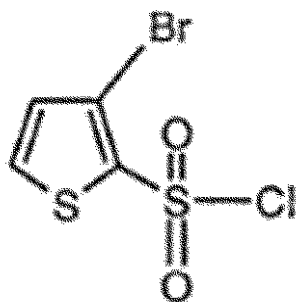


【0201】

（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（22g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルアミン9gを得た。

【0202】

○ステップ11：３－ブロモチオフエン－２－スルホンクロライドの合成

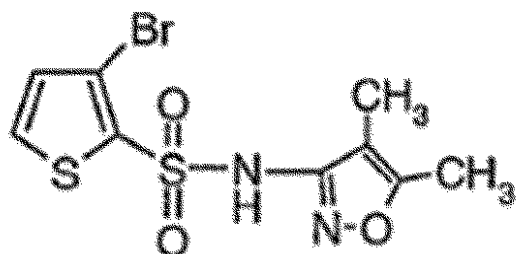


【0203】

3-ブロモチオフエン（10 g、0.0617モル）を塩化メチレン（60 ml）に溶解し、この反応混合物を -78°C に冷却した。次いでクロロスルホン酸（25 ml、0.396モル）を -78°C で滴下した。反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン（100 ml x 3回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド 5.4 gを得た。

【0204】

○ステップ12：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

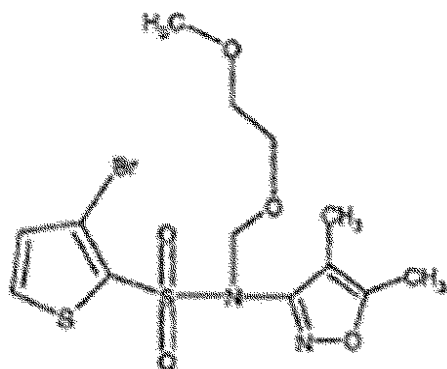


【0205】

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール（2 g、0.0178モル）のピリジン（25 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（0.230 g、0.0019モル）に、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド（5.0 g、0.01912モル）を 0°C で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温（ 28°C ）に上げた後、反応混合物を6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を1 N塩酸を用いてpH1の酸性にした後、塩化メチレン（50 ml x 3）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 3.5 gを得た。

【0206】

○ステップ13：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

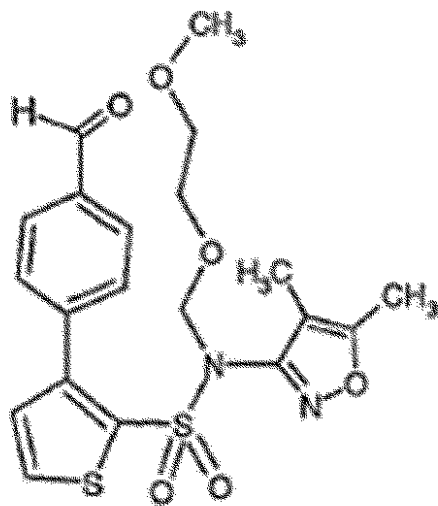


【0207】

水素化ナトリウム（0.600 g、0.125モル、60%鉱油分散液）を、乾燥窒素気流下に -15°C で3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）アミド（3.5 g、0.0103モル）のN,N-ジメチルフォルムアミド（30 ml）に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を 0°C に再冷却した。この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（1.55 g、0.0124モル）を30分以内に滴下し、反応混合物の温度を 0°C に維持した。反応混合物を 0°C で30分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈後、氷冷水（30 ml）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド2.7 gを得た。

【0208】

○ステップ14：3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



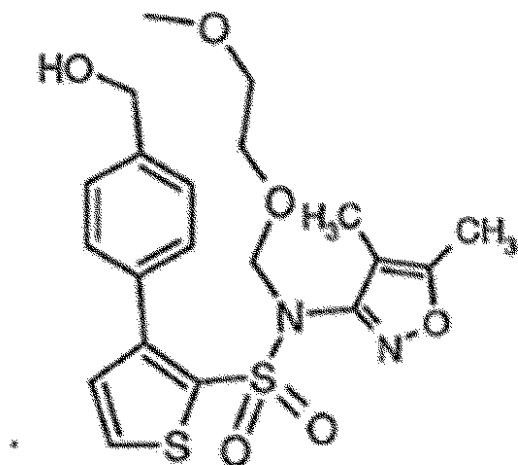
【0209】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド2.7 g（0.0063モル）と4-ホルミルボロン酸1.04 g（0.006モル）のトルエン（15 ml）とエタノール（12 ml）の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2 M炭酸ナトリウム水溶液（水16 mlに2 g）を加えた。この反応混合物を15分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（0

）を加えた。反応混合物を 85℃ に 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却後、酢酸エチル（50 ml）を加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル（100 ml）、次いで冷水を加え、更に酢酸エチル（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗物化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、油状物の 3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.1 g を得た。

【0210】

○ステップ 15：3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

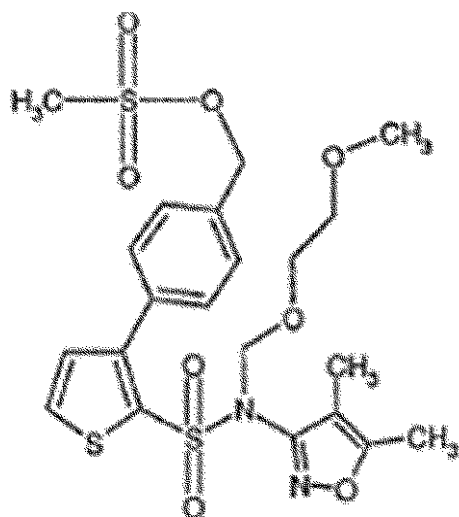


【0211】

水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029 モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に 0℃ で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024 モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ 4 時間攪拌した。反応混合物に 0℃ で苛性ソーダ水溶液（水 100 ml に 1 g を溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状物の 3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.0 g を得た。

【0212】

○ステップ 16：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

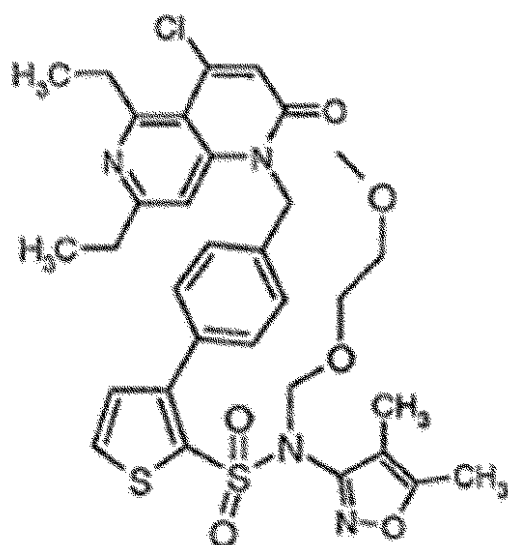


【0213】

3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、0.0022モル)の0℃に冷却した塩化メチレン(60ml)溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.6ml、0.0033モル)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(0.2ml、0.0033モル)の塩化メチレン(10ml)溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め3時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン(25ml x 2回)による抽出処理をした。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.700gを得た。

【0214】

○ステップ17：3-[(4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド]の合成

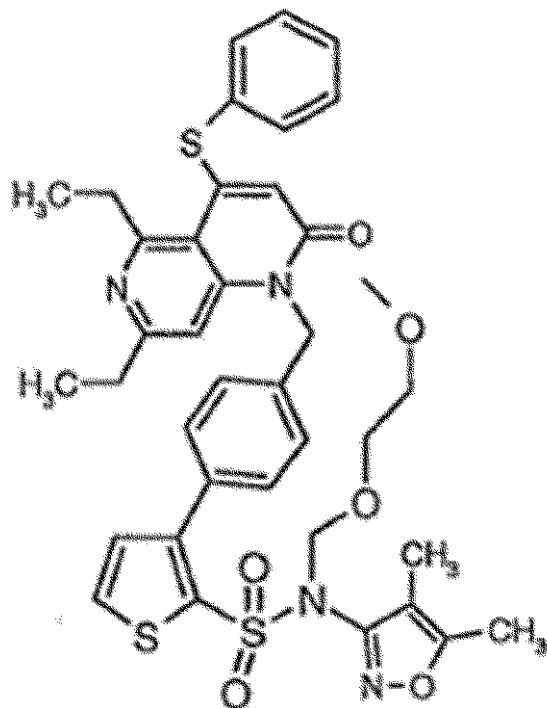


【0215】

4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2-(1H)-オン (1 g、4.22ミリモル) を、水素化ナトリウム (0.242 g、5.04ミリモル、50%) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の懸濁液に窒素雰囲気下 0℃ で加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に再冷却し、この溶液に 3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2.4 g、4.65ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を滴下した。次いで反応混合物を室温で 20 時間攪拌した。混合物を酢酸エチル 40 ml、次いで冷水 10 ml で希釈し、有機相を分離し、水層を酢酸エチル 20 ml で再度抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 300 mg を得た。

【0216】

○ステップ 18: 3-[(4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



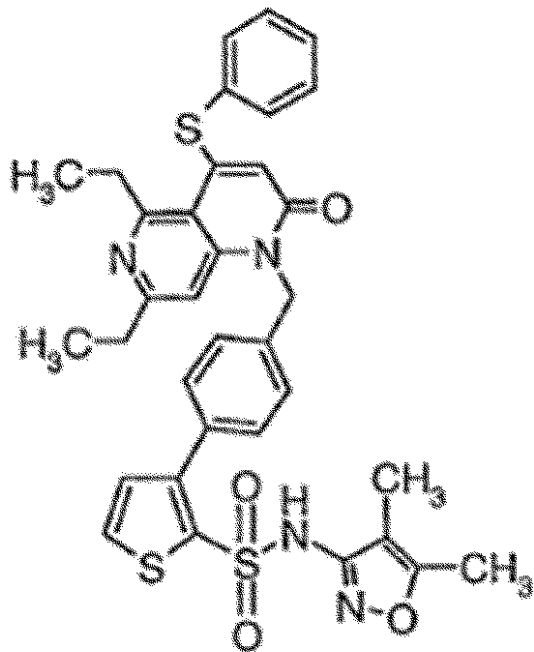
【0217】

水素化ナトリウム (25 mg、0.83ミリモル、50%) をチオフェノール (0.04 ml、0.44ミリモル) の DMF 溶液 2 ml に加え、混合物を泡立ちが止まるまで攪拌した。次いで 3-[(4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (300 mg、0.44ミリモル) の固体の塊を分割して加えた。反応混合物を 50℃ で 2 時間攪拌加熱後、水中の注ぎ 30 分間攪拌した。次いで混合物を希塩酸で pH 1 の酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナト

リウムで乾燥し濃縮して、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド300mgを粘稠な塊として得た。

【0218】

○ステップ19: 3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0219】

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.3g、0.40ミリモル)をエタノール(5ml)に取り、6N塩酸(5ml)をそれに加え、反応混合物を100℃で2時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈後、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH5に調節し、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、白色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニルスルファニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

【0220】

分子式: $C_{34}H_{32}N_4O_4S_3$

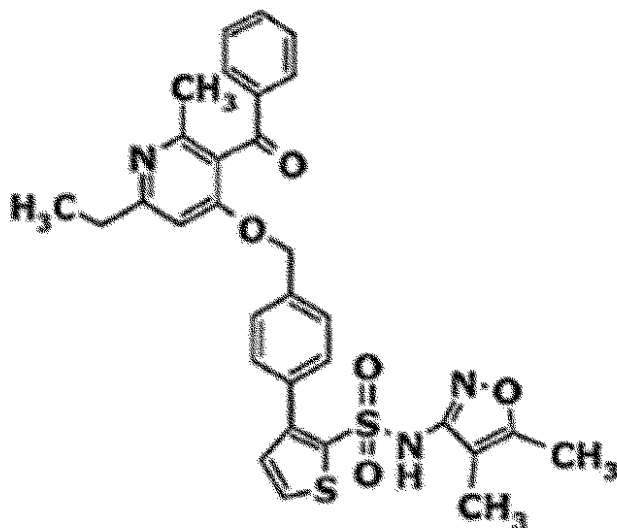
分子量: 656.84

^1H NMR (DMSO d_6) 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.76-2.78 (m, 2H), 3.47-3.52 (m, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.11(d, J=4.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8Hz, 2H), 7.65-7.75 (m, 6H), 7.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.83 (s, 1H)

マスペクトル: ($m^+ 1$) 657

[実施例4]

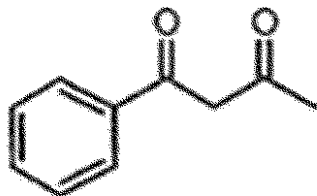
【0221】



3-[4-(3-ベンゾイル-6-エチル-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0222】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成

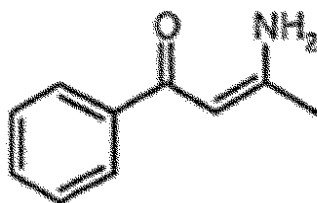


【0223】

ナトリウムエトキシド(13.5g、0.198モル)を乾燥酢酸エチル(80ml、0.72モル)の攪拌溶液に-5℃で加えた。この反応混合物にアセトフェノン(20g、0.185モル)を-5℃で加えた後、反応混合物の温度を0℃で12時間維持した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1,3-ジオン21gを得た。

【0224】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1,3-ジオンの合成



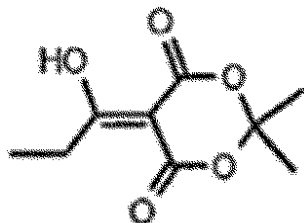
【0225】

1-フェニルブタン-1,3-ジオン(20g、0.1233モル)と酢酸アンモニウム(38g、0.49モル)混合物を乾燥メタノール(200ml)中で攪拌し、24時間攪拌還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1,3-ジオンを得た。

オン 19 g を得た。

【0226】

○ステップ03：5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成

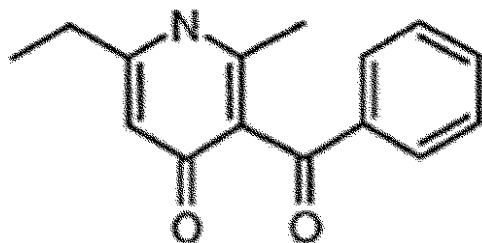


【0227】

塩化プロピオンル (7 ml、0.0763 モル) をメルドラム酸 (10 g、0.069 モル) のピリジン (12 ml、0.138 モル) と塩化メチレン (50 ml) 溶液に 0℃ で 30 分間以内に加え、反応混合物の温度を放置して室温に上げた後 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン 10 g を結晶固体として得た

【0228】

○ステップ04：3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

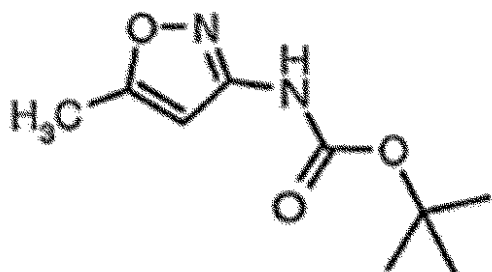


【0229】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (17.39 g、0.087 モル) と 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン (10 g、0.062 モル) 混合物を、120℃ で 2 時間攪拌加熱した。反応混合物室温に冷却し、粗化合物を溶出液に 10% メタノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムにより精製し、黄色固体の 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 5.8 g を得た。

【0230】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

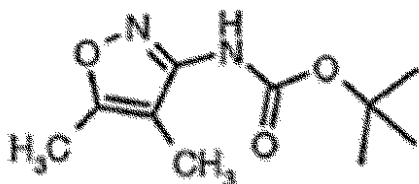


【0231】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0232】

○ステップ06：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

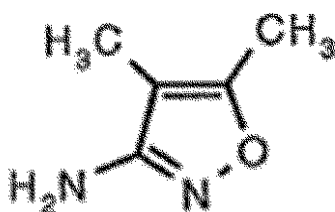


【0233】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gをえた。

【0234】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

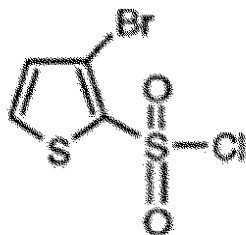


【0235】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036モル) を0℃でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108モル) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0236】

○ステップ08：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

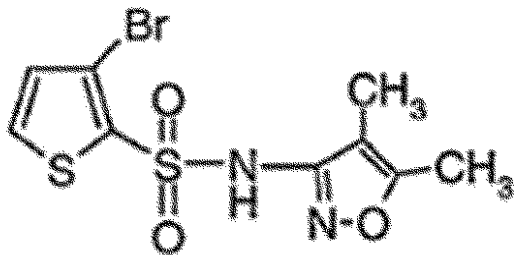


【0237】

3-ブロモチオフエン (10 g、0.0617モル) を塩化メチレン (60 ml) に取り、この溶液を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸 (25 ml、0.396モル) を-78℃で反応混合物に滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。混合物を徐々に氷冷水に注いだのち、塩化メチレン (100 ml x 3回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド5.4 gを得た。

【0238】

○ステップ09：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



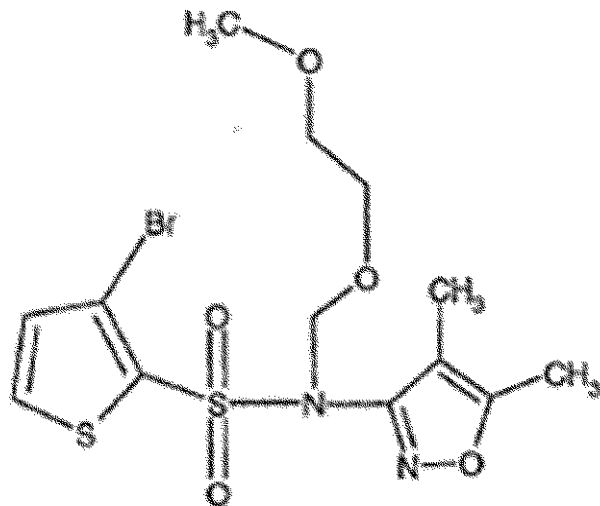
【0239】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019モル) に、3

ーブロモチオフエンー２－スルホニルクロライド（５．９ｇ、０．０１９１２モル）を０℃で加えた。次いで反応混合物の温度を徐々に室温（２８℃）に上げた後、反応混合物を６時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を１Ｎ塩酸を用いてｐＨ１に酸性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×３）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して褐色固体の３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）アミド３．５ｇを得た。

【０２４０】

○ステップ１０：３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

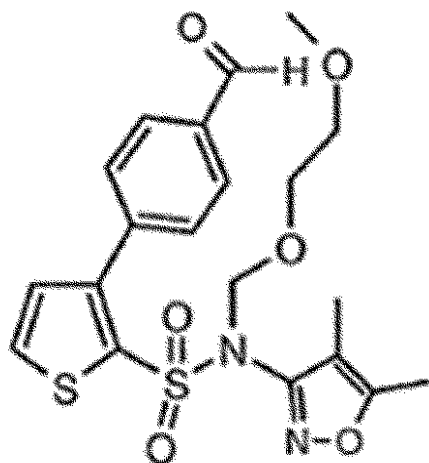


【０２４１】

水素化ナトリウム（０．６００ｇ、０．１２５モル、６０％鉱油分散液）を、３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）アミド（３．５ｇ、０．０１０３モル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミド（３０ｍｌ）溶液に、乾燥窒素気流下に－１５℃で加えた。添加完了後、反応混合物を室温で３０分間攪拌した。次いで反応混合物を０℃に再冷却した。反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（１．５５ｇ、０．０１２４モル）を３０分以内に滴下し、反応混合物温度を０℃に維持した。反応混合物を０℃で３０分攪拌後、室温で４時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（１００ｍｌ）で希釈後、氷冷水（３０ｍｌ）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物のル３－ブロモチオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミド２．７ｇを得た。

【０２４２】

○ステップ１１：３－（４－ホルミルフェニル）チオフエンー２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾールー３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

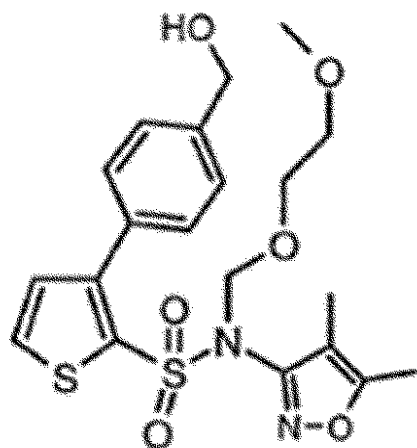


【0243】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.7g、0.0063モル)と4-ホルミルボロン酸(1.04g、0.006モル)のトルエン(15ml)とエタノール(12ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水16mlに2g)を加えた。次いでこの反応混合物を15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.40g、0.00034モル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃に6時間加熱し、室温に冷却後酢酸エチル(50ml)を加えた。この反応混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル(100ml)、次いで冷水を加え更に酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、油状物の3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1gを得た。

【0244】

○ステップ12：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



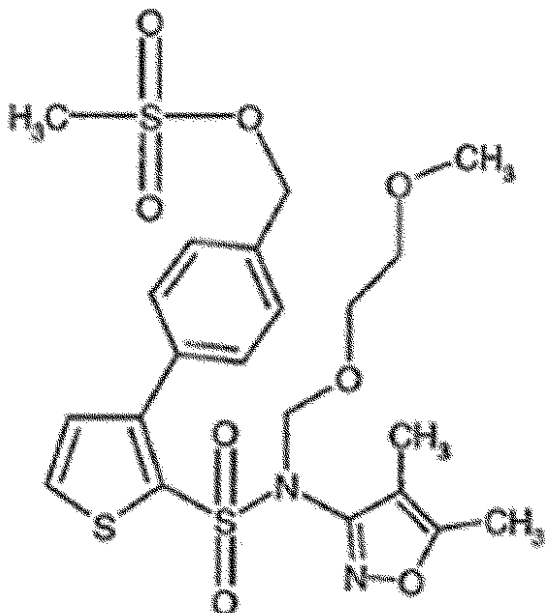
【0245】

水素化リチウムアルミニウム(0.100g、0.0029モル)をテトラヒドロフラン(25ml)に攪拌しながら窒素気流下に0℃で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.1g、0.0024モル)のテトラヒドロフラン

(15 ml) 溶液を加えた。反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌後、温度を室温 (28℃) に上げ混合物を 4 時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液 (水 100 ml に 1 g を溶解) を加えた後、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状物の 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.0 g を得た。

【0246】

○ステップ 13: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

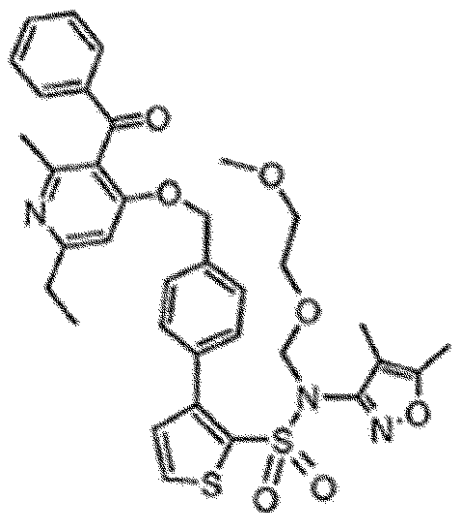


【0247】

3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.0 g、0.0022 mol) の 0℃に冷却した塩化メチレン (60 ml) 溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (0.6 ml、0.0033 mol) を加えた後、メタンスルホニルクロリド (0.2 ml、0.0033 mol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を室温に暖め 3 時間攪拌した。反応混合物に氷冷水を加えた後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の (4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 0.700 g を得た。

【0248】

○ステップ 14: 3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

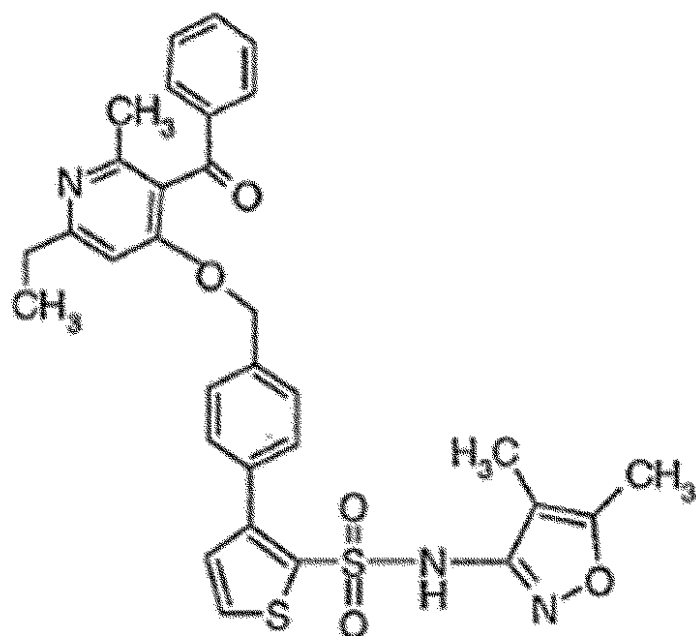


【0249】

3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (0.294 g、0.0021 モル) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.070 g、0.0014 モル) を乾燥窒素気流ガス下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に上げ 30 分維持した。混合物を 0℃ に再冷却し、3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (0.6 g、0.0011 モル) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を冷却し、酢酸エチル (40 ml) で希釈後、0℃ で水 (10 ml) を加え、更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド] 0.5 g をガムとして得た。

【0250】

○ステップ 15: 3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド] の合成



【0251】

95%エタノール(5ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(0.5g、0.73ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液を用いてpH5に調節した。次いで混合物を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィを用いて精製して、非晶性黄色発泡体の3-[(4-(3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチルピリジン-4-イルオキシメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

【0252】

分子式： $C_{31}H_{29}N_3O_5S_2$

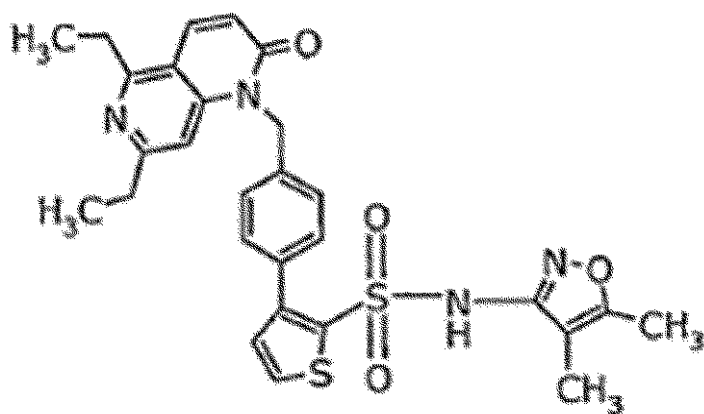
分子量：587.71

^1H NMR(DMSO- d_6) 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.98-7.01 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 3H), 7.27-7.29 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 10.85 (s, 1H)

マスペクトル： $(m+1)$ 588

[実施例5]

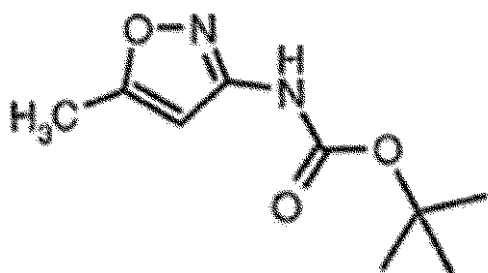
【0253】



3-[(4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド]。

【0254】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

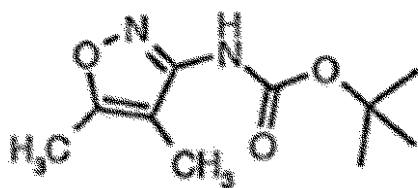


【0255】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

【0256】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

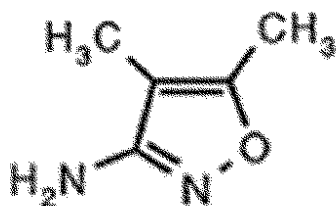


【0257】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に乾燥窒素雰囲気下に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0258】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

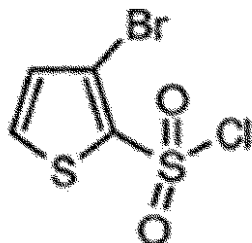


【0259】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0260】

○ステップ04：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

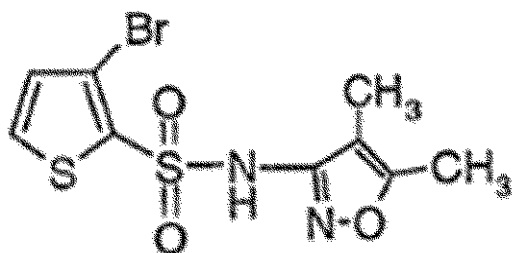


【0261】

3-ブロモチオフェン(10 g、0.0617モル)を塩化メチレン(60 ml)に溶解し、溶液を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25 ml、0.396モル)を反応混合物に-78℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン(100 ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製して、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド5.4 gを得た。

【0262】

○ステップ 05：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

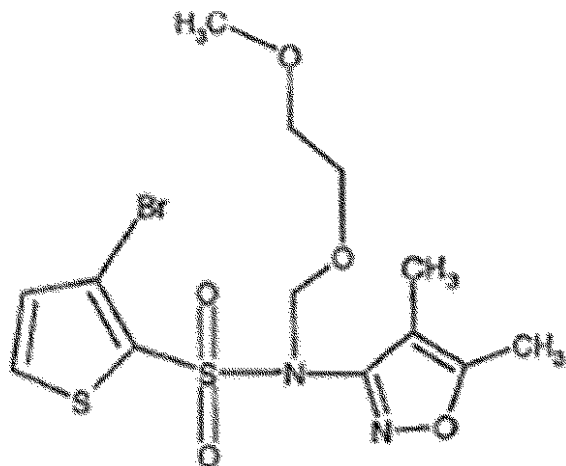


【0263】

3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾール（2 g、0.0178モル）のピリジン（25 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（0.230 g、0.0019モル）に、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド（5.0 g、0.01912モル）を0℃で加えた。次いで反応混合物の温度を室温（28℃）に徐々に上げた後、反応混合物を6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を1 N塩酸を用いてpH1に酸性にした後、塩化メチレン（50 ml x 3）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド3.5 gを得た。

【0264】

○ステップ 06：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



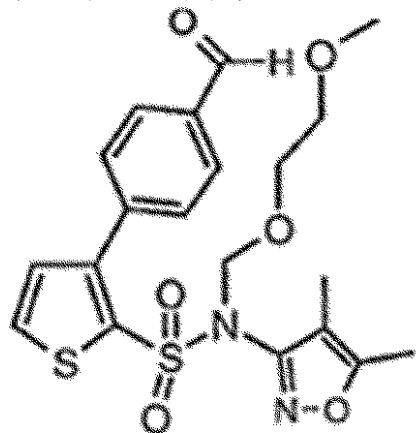
【0265】

水素化ナトリウム（0.600 g、0.125モル、60%鉱油）を乾燥窒素気流下に-15℃で3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（3.5 g、0.0103モル）のN，N-ジメチルフォルムアミド（30 ml）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却した。この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（1.55 g、0.0124モル）を30分間以内に滴下し、反応混合物の温度を0℃に維持した。反応混合物を0℃で30分攪拌後、室温で4時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル（100 ml）で希釈後、氷冷水（30 ml）を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチ

ルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

【0266】

○ステップ07：3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

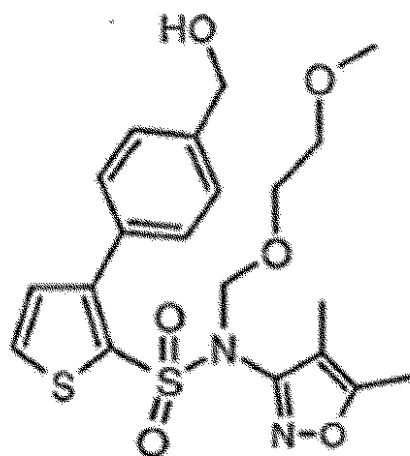


【0267】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g (0.0063 モル) と 4-ホルミルボロン酸 1.04 g (0.006 モル) のトルエン (15 ml) とエタノール (12 ml) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 2 g) を加えた。この反応混合物を 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.40 g、0.00034 モル) を加えた。反応混合物を 85℃ に 6 時間加熱後、室温に冷却し、酢酸エチル (50 ml) を加えた。次いで反応混合物を真空下に濃縮した。残留材料に酢酸エチル (100 ml) を加えた後冷水を加え、更に酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗物化合物を 1:2 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、油状物の 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.1 g を得た。

【0268】

○ステップ08：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

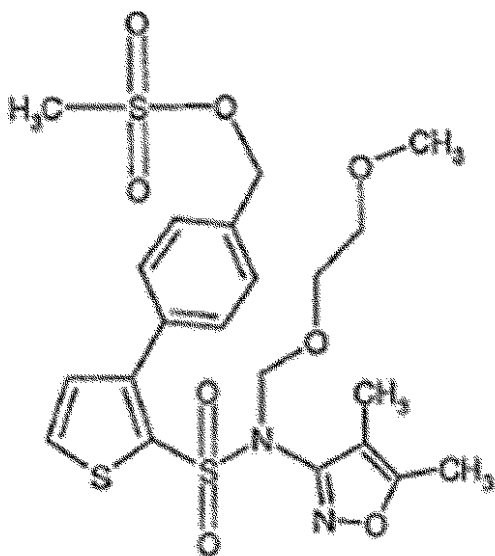


【0269】

水素化リチウムアルミニウム（0.100 g、0.0029モル）をテトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、3-（4-ホルミルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.1 g、0.0024モル）のテトラヒドロフラン（15 ml）溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温（28℃）に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、油状物の3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド1.0 gを得た。

【0270】

○ステップ09：3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

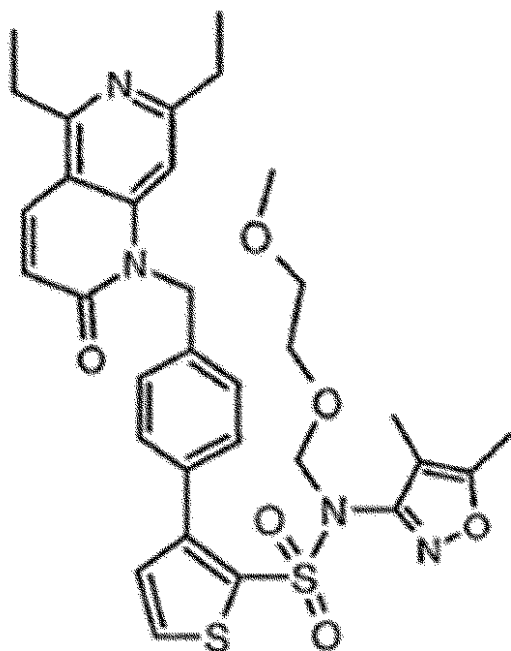


【0271】

3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.0 g、0.0022モル）の0℃に冷却した塩化メチレン（60 ml）溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン（0.6 ml、0.0033モル）を加えた後、メタンスルホニルクロリド（0.2 ml、0.0033モル）の塩化メチレン（10 ml）溶液を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温に暖め3時間攪拌した。次いで反応混合物に氷冷水に加えた後、塩化メチレン（25 ml x 2回）による抽出処理をした。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-（4-メタンスルホニルメチルフェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド0.700 gを得た。

【0272】

○ステップ10：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）メトキシエトキシメチルアミドの合成

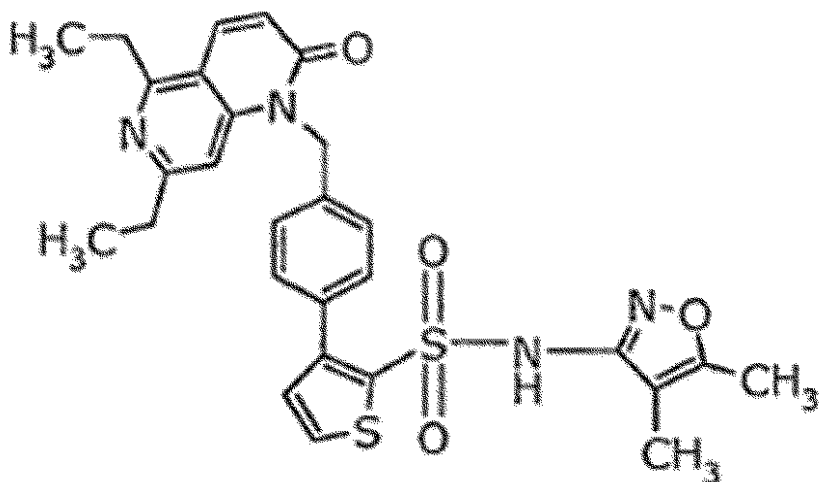


【0273】

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.4 g、0.00020 モル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.115 g、0.0025 モル) を乾燥窒素気流下に0℃で加えた。添加後、反応混合物の温度を室温に上げ30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、3-[(4-メタンスルホニルメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.0 g、0.0020 モル) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下し、混合物を24時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃で酢酸エチル (40 ml)、次いで水 (10 ml) で0℃で希釈後、酢酸エチル (50 ml x 2回) で抽出した。抽出物を一緒にし、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗化合物を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) メトキシエトキシメチルアミド 460 mg をガムとして得た。

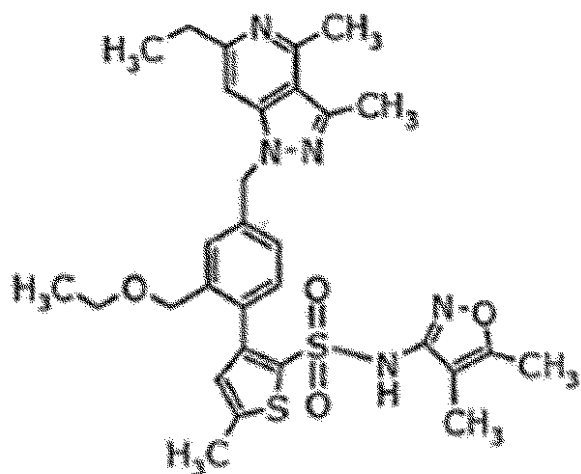
【0274】

○ステップ11：3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



9.5%エタノール(5ml)と6N塩酸水溶液5mlを、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)メトキシエトキシメチルアミド(0.460g、0.75ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液を用いてpH5に調節し、混合物を酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィを用いて精製して、黄色発泡体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド200mgを得た。

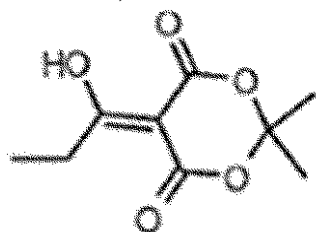
【 0 2 7 7 】



3-[2-エトキシ-4(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0278】

○ステップ01: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成

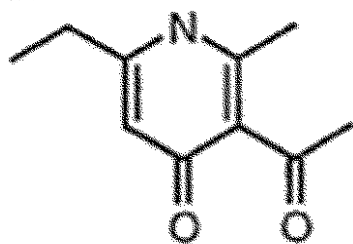


【0279】

塩化プロピオニル(35ml、0.381モル)を0℃に保ったメルドラム酸(50g、0.345モル)のピリジン(60ml、0.690モル)と塩化メチレン(200ml)溶液に30分以内に加え、反応混合物の温度を放置して室温に上げた後1時間攪拌した。次いで混合物を1N塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン(200ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン50gが結晶固体として得た

【0280】

○ステップ02: 3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

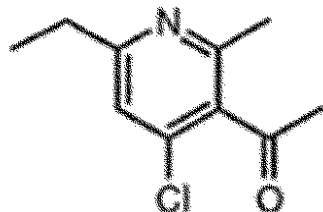


【0281】

5-(1-ヒドロキシプロピル)ピリジン-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオン (37.8 g、0.189 モル) と 4-アミノ-3-ペンテ-2-オン (12.5 g、0.126 モル) を、120℃で2時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、粗化合物をシリカゲルカラムにより溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて精製して、黄色固体の3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 6 g を得た。

【0282】

○ステップ03：1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノンの合成

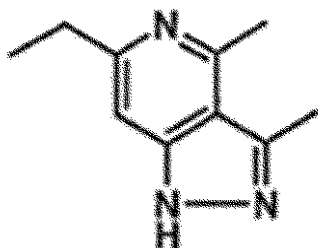


【0283】

3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン (5 g、0.027 モル) をオキシ塩化リン (10 ml) に0℃で加えた。反応混合物を50℃に加熱攪拌し、この温度で8時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8に塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状液体の1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン 3.2 g を得た。

【0284】

○ステップ04：6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

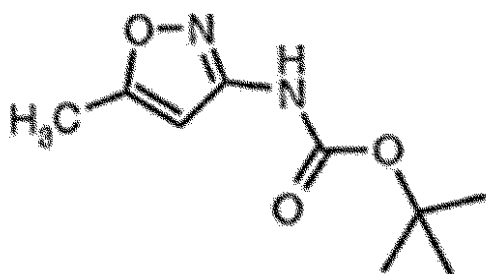


【0285】

1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン (1.7 g、0.0086 モル) をエタノール (20 ml) に溶解し、ヒドラジン水和物 (2.15 ml、0.038 モル) をこの溶液に加えた。反応混合物を徐々に加熱還流し、4時間還流を維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、残留物を氷に投じた。このようにして得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1 g を得た。

【0286】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

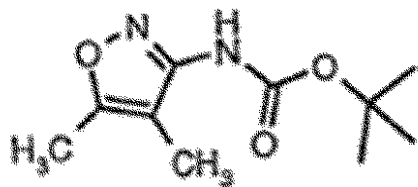


【0287】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0288】

○ステップ06：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

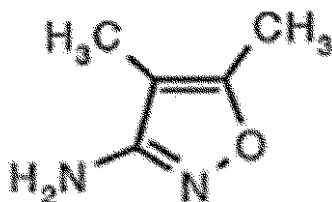


【0289】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0290】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

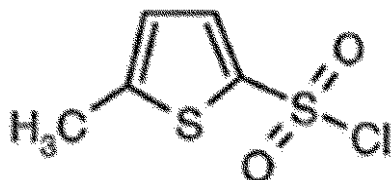


【0291】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) カルバミン酸tert-ブチルエステル (22 g、0.1036モル) を0℃でトリフルオロ酢酸 (22 ml、0.3108モル) に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン (100 ml x 2回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0292】

○ステップ08：5-メチルオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

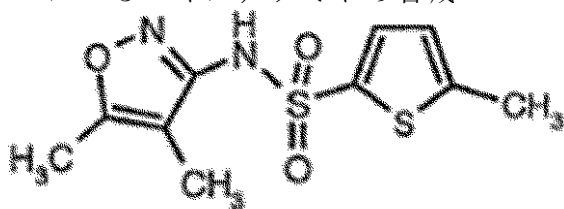


【0293】

3-メチルチオフェン (50 g、0.51モル) のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸 (105 ml、1.53モル) のクロロホルム (100 ml) 溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持し、粗反応材料を氷冷水に徐々に加えた後、黒フォルム (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0294】

○ステップ09：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

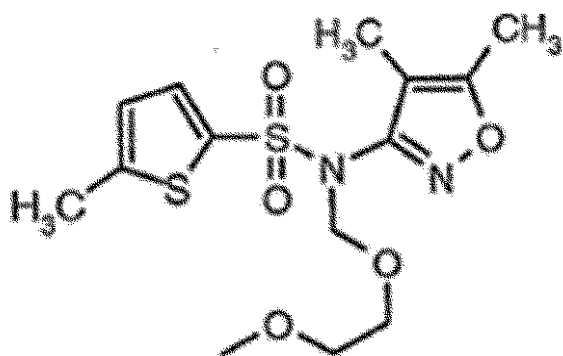


【0295】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド (10.5 g、0.053モル) を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (4 g、0.035モル) とジメチルアミノピリジン (500 mg) のピリジン (20 ml) 溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (100 ml x 2) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド3.5 gを得た。

【0296】

○ステップ10：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

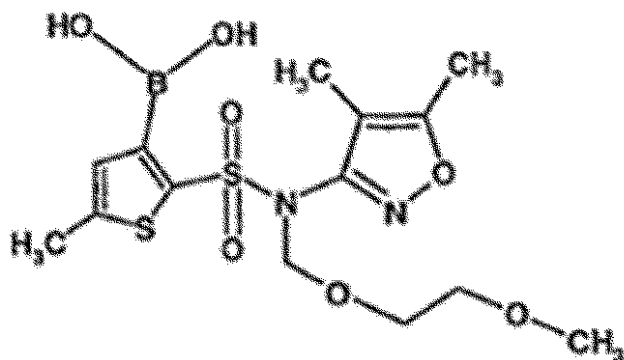


【0297】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に0℃で乾燥窒素気流下に加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分攪拌後、反応混合物を0℃に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）をそれに加え、反応混合物を20分攪拌後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18.2 gを得た。

【0298】

○ステップ11：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



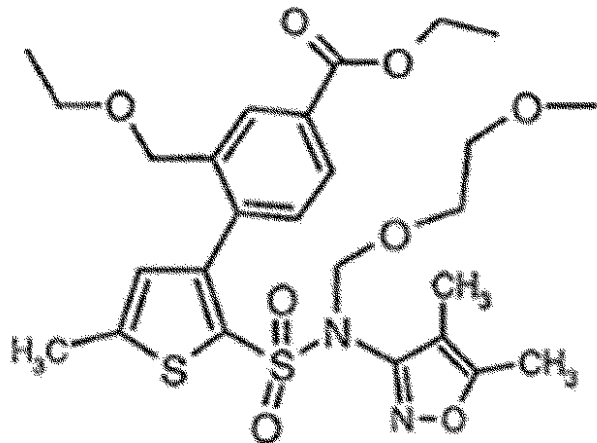
【0299】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を乾燥窒素雰囲気下にて-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出し

た。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た。

【0300】

○ステップ12：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル

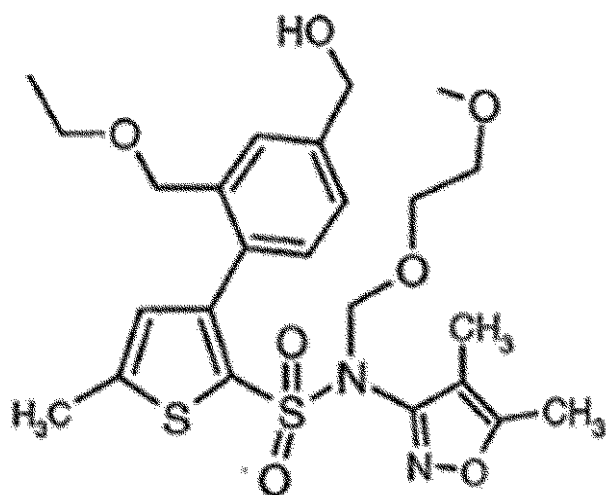


【0301】

3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(15 g、0.037モル)と4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(11 g、0.038モル)のトルエン(120 ml)とエタノール(60 ml)の攪拌溶液に、窒素下に2 M炭酸ナトリウム水溶液(水19 mlに4.0 g)を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に15分間攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(2.15 g、0.0018モル)を加えた。混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣に酢酸エチル(25 ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗化合物を/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル8 gを油状の塊として得た。

【0302】

○ステップ13：3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

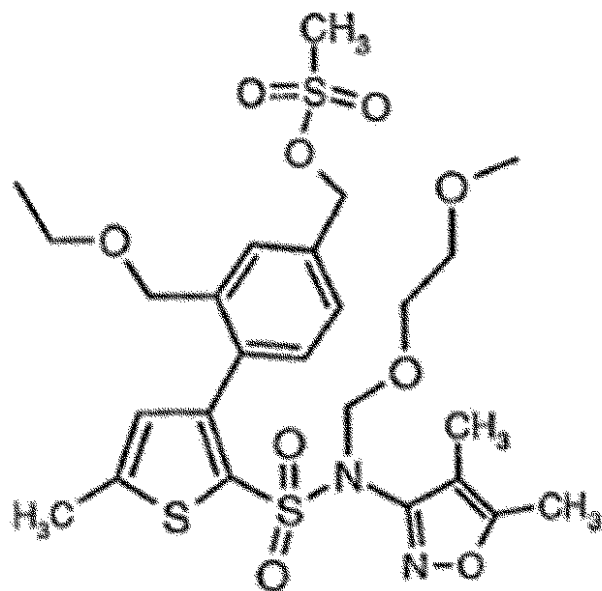


【0303】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）をテトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8.0 g、0.14モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.70 gを得た。

【0304】

○ステップ14：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

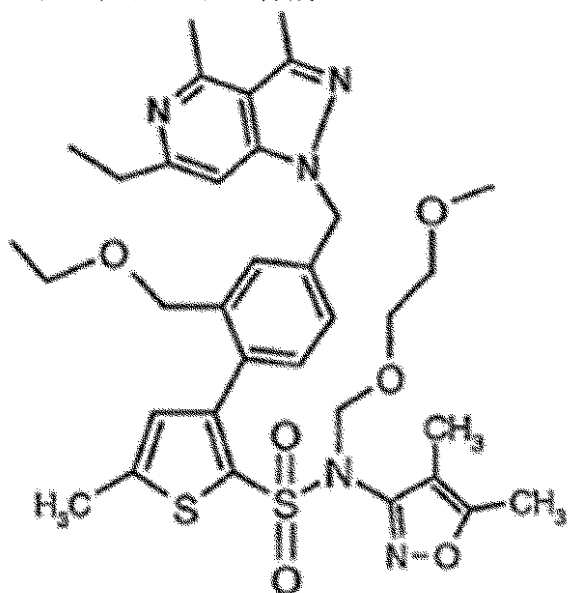


【0305】

N-エチルジイソプロピルアミン (2.13 ml、0.012 モル) を 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド (3.2 g、0.0060 モル) の塩化メチレンの 10 ml 溶液に加えた。反応混合物を 0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド (0.6 ml、0.0073 モル) を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に 3 時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル 3.3 g を得た。

【0306】

○ステップ 15: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



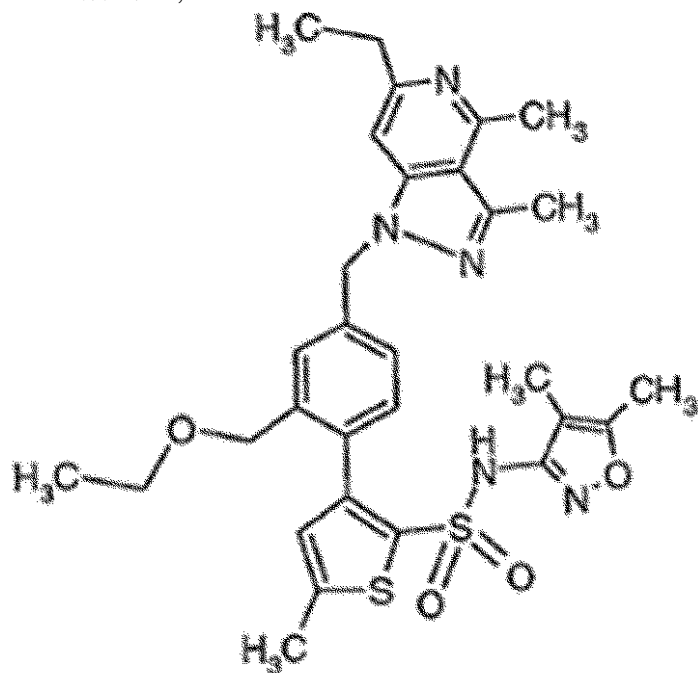
【0307】

6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン (0.380 g、0.0021 モル) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.125 g、0.0026 モル) を窒素下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め 30 分維持した。次いで反応混合物を 0℃に再冷却し、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル (1.25 g、0.002 モル) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液を滴下後、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を分離後、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.0 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0308】

○ステップ 16: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラ

ゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) の合成



【0309】

3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド (1 g, 1.46 ミリモル) に、95%エタノール (7 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (7 ml) を室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて溶液の pH を 8 に調節した。次いでこの溶液を酢酸で pH 5 の酸性にし、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 200 mg を得た。

【0310】

分子式: $C_{30}H_{35}N_5O_4S_2$

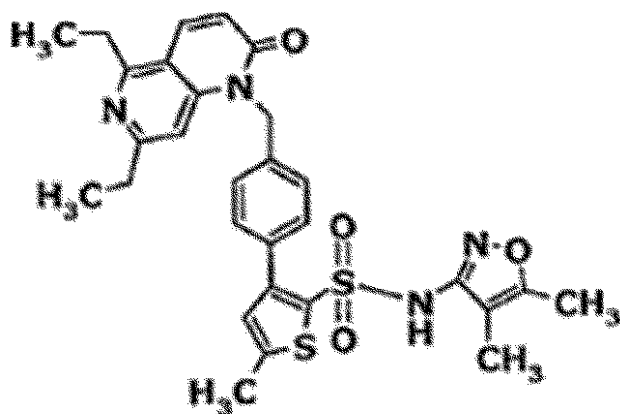
分子量: 593.76

^1H NMR (DMSO d_6): 1.02 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.26 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.76 (m, 5H), 3.24-3.28 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 10.85 (s, 1H)

マスペクトル: ($m^+ 1$) 594

[実施例 7]

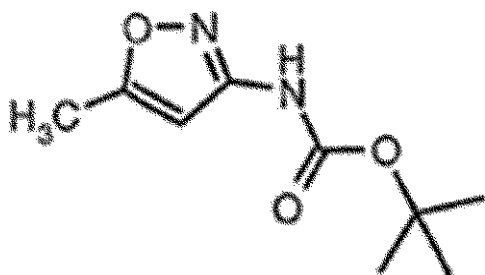
【0311】



3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0312】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

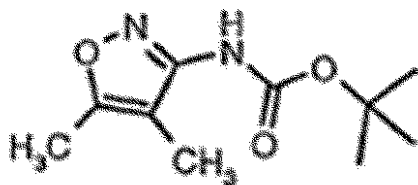


【0313】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

【0314】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

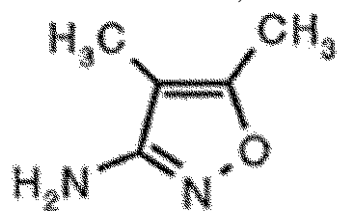


【0315】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、これにヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0316】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

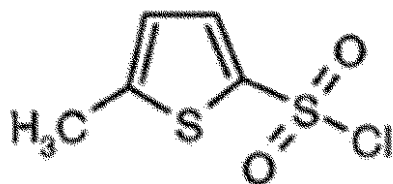


【0317】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0318】

○ステップ04：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

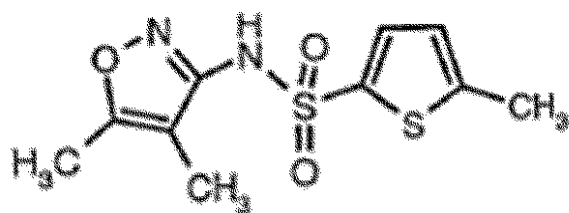


【0319】

2-メチルチオフェン(50 g、0.51モル)のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物の温度を0℃で3時間維持した。粗反応塊を氷冷水に徐々に投入後、クロロホルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0320】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

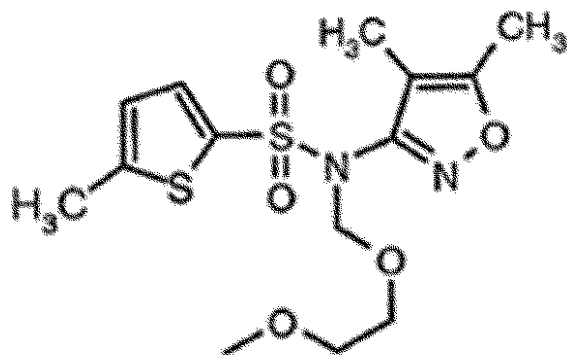


【0321】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド (10.5 g、0.053 モル) の塩化メチレン (15 ml) を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール (4 g、0.035 モル) とジメチルアミノピリジン (500 mg) のピリジン (25 ml) 溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (100 ml x 2) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 4.0 g を得た。

【0322】

○ステップ 06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

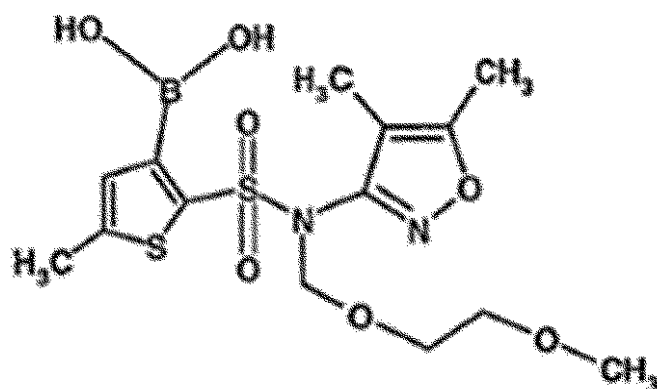


【0323】

水素化ナトリウム (0.800 g、0.1667 モル、60% 鉱油分散液) を N,N-ジメチルフォルムアミド (30 ml) に 0℃ で加えた後、これに 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (4 g、0.146 モル) を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド (2.7 g、0.021 モル) を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル (90 ml) をそれに加え、反応混合物を 20 分間攪拌後、氷水 (25 ml) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.72 g を得た。

【0324】

○ステップ 07：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ) メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

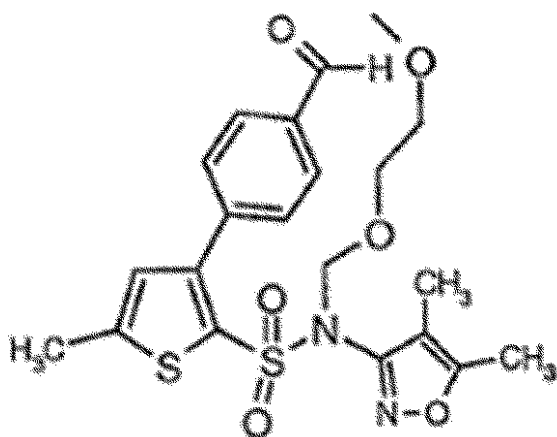


【0325】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78°C に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78°C で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0°C に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を -78°C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0°C に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を -10°C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0326】

○ステップ08：3-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



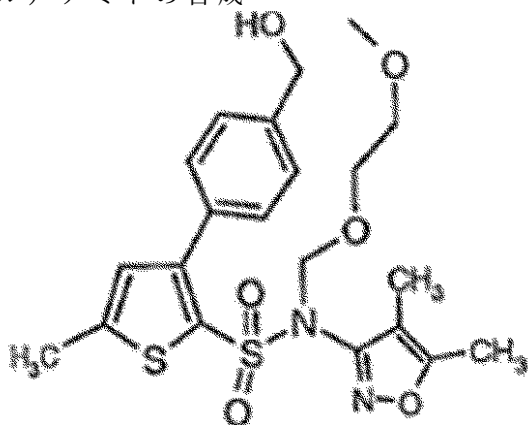
【0327】

3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド(3.4g、0.008モル)と、4-ブロモベンズアルデヒド(1.5g、0.0081モル)のトルエン(20ml)とエタノール(10ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水11mlに2.36g)を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下に15分攪拌

後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (0.430 g、0.00037 mol)を加え、反応混合物を85℃で6時間加熱した。混合物を冷却し、酢酸エチル(25 ml)を加えた後、室温で10分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、このようにして得た残渣を酢酸エチル(100 ml)に溶解後、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製して、3-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.1 gを油状の塊として得た。

【0328】

○ステップ09: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

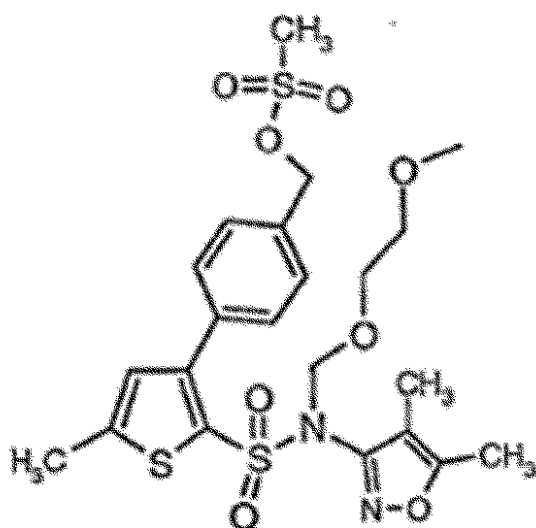


【0329】

水素化リチウムアルミニウム(0.300 g、0.0088 mol)をテトラヒドロフランに窒素雰囲気下で0℃に加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.8 g、0.0039 mol)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100 mlに1 gを溶解)を過剰の水素下リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状液体の3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.5 gを得た。

【0330】

○ステップ10: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

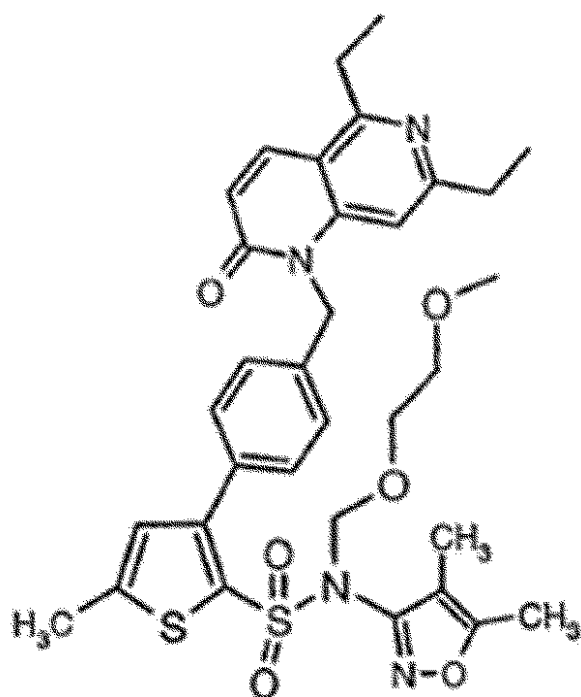


【0331】

3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.5 g、0.0032 モル) の塩化メチレン 20 ml の溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン (1.2 ml、0.0034 モル) を加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、メタンスルホニルクロリド (0.3 ml、0.0038 モル) を反応混合物に徐々に加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 3 時間攪拌した。次いで混合物を氷冷水に注いだ後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、粘稠液体の 3- (4-メタンスルホニルメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 0.800 g を得た。

【0332】

○ステップ 11：3- [4- (5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

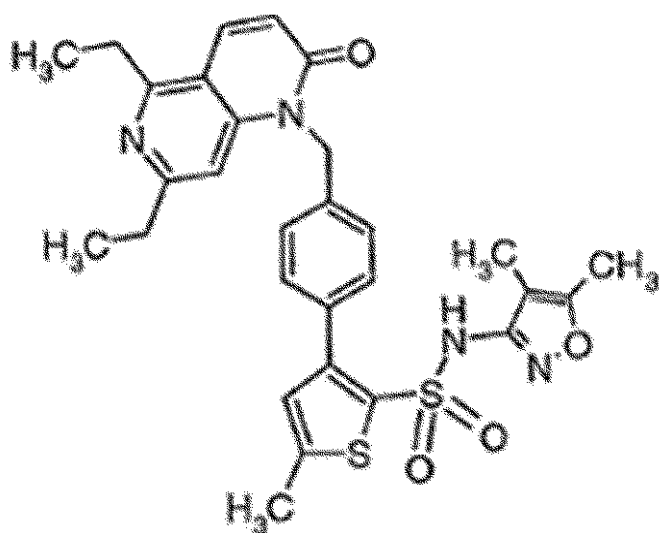


【0333】

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.467 g、2.3ミリモル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (3 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.170 g、3.5ミリモル) を窒素雰囲気下に-15℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、3-[4-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.2 g、2.2ミリモル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を滴下し、反応混合物を室温で24時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (40 ml) と水 (20 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、油状液体の3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド0.500 gをとって得た。

【0334】

○ステップ12: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【0335】

3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチルアミド(0.500g、0.76ミリモル)を、95%エタノール(6ml)と6N塩酸水溶液(6ml)に室温に加えた。次いで反応混合物を3時間還流し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム溶液でpH5に調節し、酢酸エチル(30ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して粗生成物400mgを得、1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、オフホワイト色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド340mgを得た。

【0336】

分子式： $C_{29}H_{30}N_4O_4S_2$

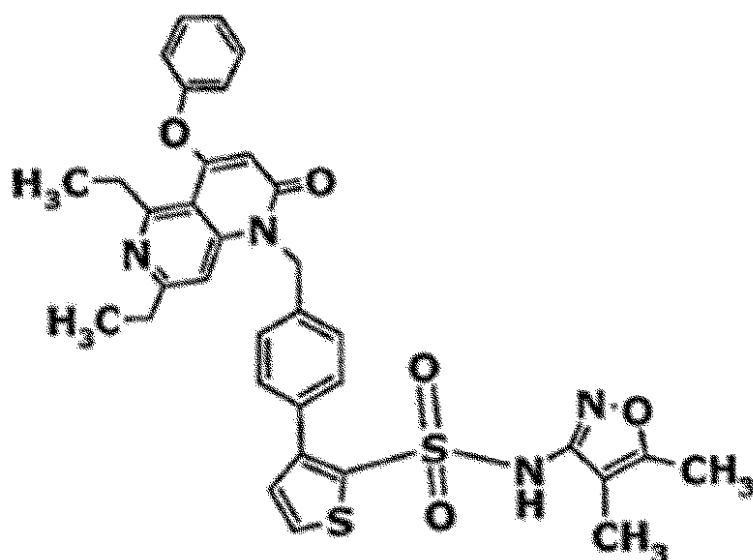
分子量：562.70

$^1\text{H NMR}$ (DMSO d_6) 1.18 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.76-2.80 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.36 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.28-8.31 (m, 1H), 10.74 (s, 1H)

マススペクトル：(m^{-1}) 561

[実施例8]

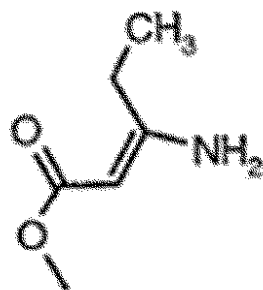
【0337】



3-〔4-〔5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル〕フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド

【0338】

○ステップ01：メチル3-アミノペンテノアートの合成

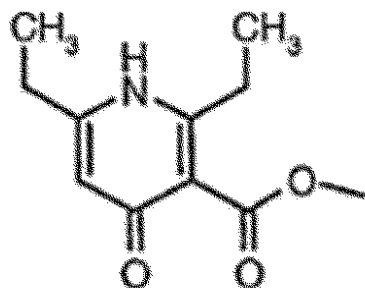


【0339】

プロピオニル酢酸メチル(50g、0.3842モル)と酢酸アンモニウム(148g、1.921モル)混合物を乾燥メタノール(500ml)中で2日間攪拌還流した。反応混合物を冷却し、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣をpH8の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、淡黄色液体のメチル3-アミノペンテノアート50gを得た。

【0340】

○ステップ02：2,6-ジエチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

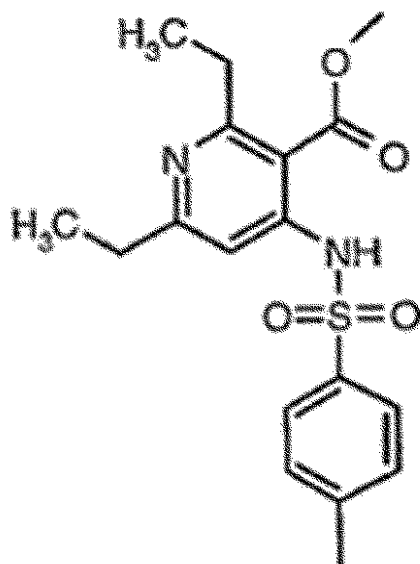


【0341】

メチル 3-アミノペンテノアート (50 g、0.387 モル) とプロピオニル酢酸メチル (50 g、0.384 モル) 混合物の *o*-キシレン (200 ml) 溶液に、モレキュラーシーブ 40 A (50 g) を加えた。この反応混合物をディーンスタルク装置つきで 5 日間攪拌、加熱還流した。混合物を室温に冷却し、モレキュラーシーブを反応混合物から濾別した。濾液を濃縮し、粗化合物を 50% 塩化メチレン/メタノールを溶出液として用いて、シリカゲルカラムにより精製し、オフホワイト色固体の所望化合物 20 g を得た。

【0342】

○ステップ 03: 2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ) ニコチン酸メチルエステルの合成

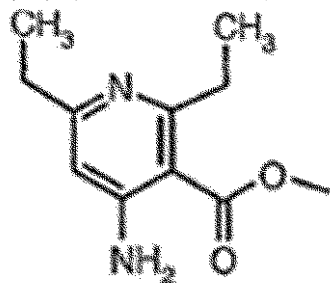


【0343】

トシリソシアネート (39 g、0.197 モル) を乾燥窒素ガス気流下に、2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル (25 g、0.119 モル) のアセトニトリル (250 ml) の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後、混合物を 2 時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体生成物を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ) ニコチン酸メチルエステル 20 g を得た。

【0344】

○ステップ 04: 4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成



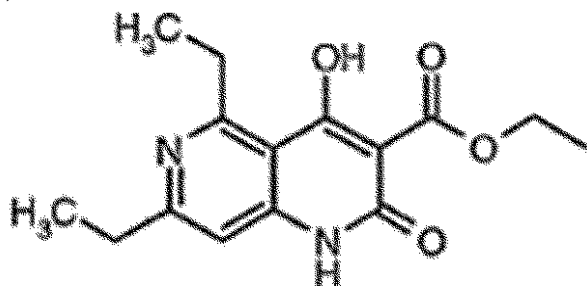
【0345】

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ) ニコチン酸メチルエステル (40 g、0.110 モル) を 0℃ で濃硫酸 (57 ml、1.10 モル) に加えた後、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムで pH 8 に調節後、この溶液を塩化メチレン (200 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して

、白色固体の 4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル 19 g を得た。

【0346】

○ステップ 05 : 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

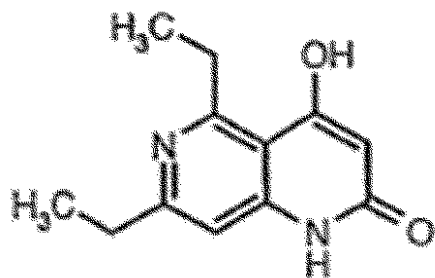


【0347】

マロン酸ジエチル (15 ml、0.093 モル) と 4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル (19.0 g、0.09 モル) を、ナトリウムエトキシド (7 g、0.10 モル) のエタノール (60 ml) 溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で 150 °C、圧力 100 ポンド平方インチ (psi) で 20 時間加熱した。混合物を放置して冷却し、揮発性材料を蒸発により除去し、生成半固体をエーテルで粉碎して白色固体を得、濾過により回収した。この固体を水に溶解し、この溶液を 1.5 N 塩酸で酸性にすると白色固体が得られ、濾過、真空乾燥して、オフホワイト色固体の 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル 11 g を得た。

【0348】

○ステップ 06 : 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

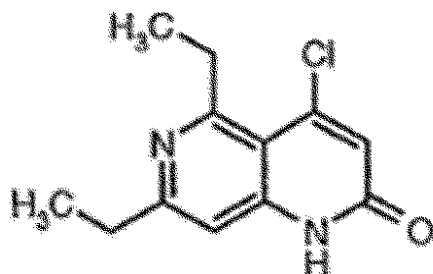


【0349】

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (11 g) を、水 (11 ml)、1, 4-ジオキサン (22 ml) 及び濃塩酸 (11 ml) 混合物に溶解し、この反応混合物を 3 時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、オフホワイト固体色の 5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン 4.3 g を得た。

【0350】

○ステップ 07 : 4-クロロ-5, 7-ジエチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オンの合成

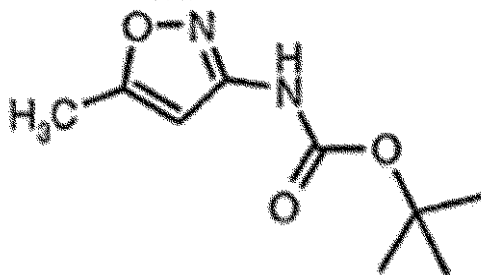


【0351】

5,7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4.3 g、0.019モル)をオキシ塩化リン22 mlに溶解し、この反応混合物を24時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸(16 ml)と水22 mlに溶解し、4時間還流した。混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にし、生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して燈色固体の4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン3.0 gを得た。

【0352】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

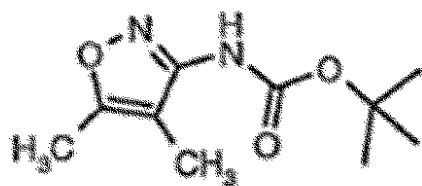


【0353】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019モル)をピリジン(200 ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(130 mg)を得た。

【0354】

○ステップ09：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

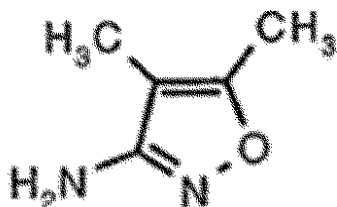


【0355】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10mol)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221mol)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチリチウム(106ml、0.250mol、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15mol)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

【0356】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

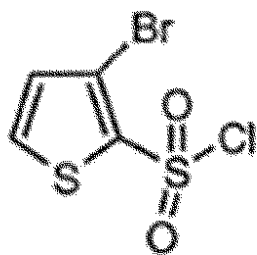


【0357】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036mol)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108mol)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体色の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

【0358】

○ステップ11：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

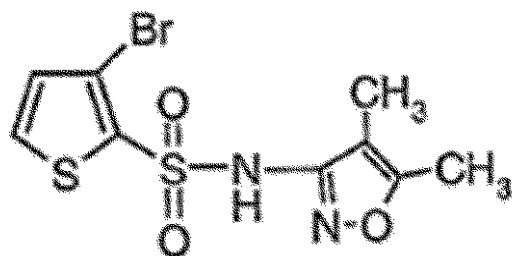


【0359】

3-ブロモチオフェン(10g、0.0617mol)を塩化メチレン(60ml)に溶解し、この反応混合物を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25ml、0.396mol)を-78℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に0℃に上げ、1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだ後、塩化メチレン(100ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得た。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド5.4gを得た。

【0360】

○ステップ12：3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

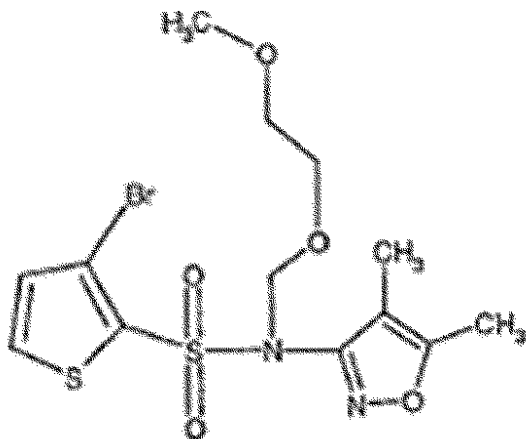


【0361】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019モル) に、3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (5.0 g、0.01912モル) を 0℃ で加えた。次いで反応混合物の温度を室温 (28℃) に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

【0362】

○ステップ 13：3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



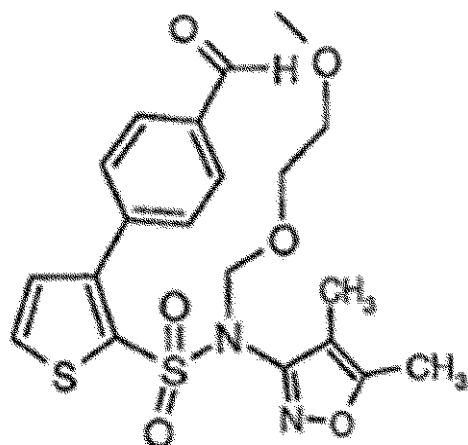
【0363】

水素化ナトリウム (0.600 g、0.125モル、60% 鉱油分散液) を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (3.5 g、0.0103モル) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に、乾燥窒素気流下に -15℃ で加えた。添加完了後、反応混合物室温で 30 分攪拌後した。次いで反応混合物を 0℃ に再冷却した。この反応混合物に 2-メトキシエトキシメチルクロリド (1.55 g、0.0124モル) を 30 分間以内に滴下し、反応混合物温度を 0℃ に維持した。反応混合物を 0℃ で 30 分攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml) で希釈後、氷冷水 (30 ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g を得た。

【0364】

○ステップ 14：3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-

ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

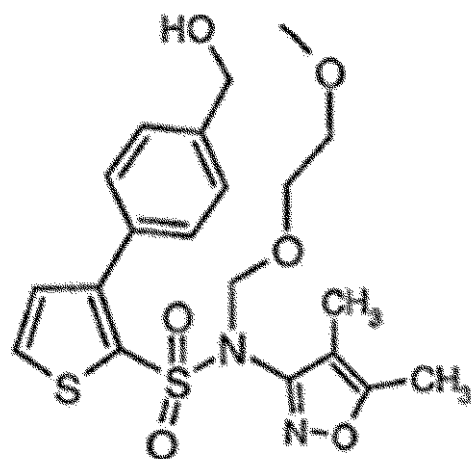


【0365】

3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.7 g (0.0063 モル) と 4-ホルミルボロン酸 1.04 g (0.0063 モル) のトルエン (15 ml) とエタノール (12 ml) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 2 g) を加えた。この反応混合物を 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.40 g、0.00034 モル) を加えた。反応混合物を 85 °C で 6 時間加熱後、反応混合物を室温に冷却し、そこに酢酸エチル (50 ml) を加えた。混合物を真空下に濃縮し、残留塊に酢酸エチル (100 ml) を加えた後、冷水を加え更に酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、油状物の 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.1 g を得た。

【0366】

○ステップ 15: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成



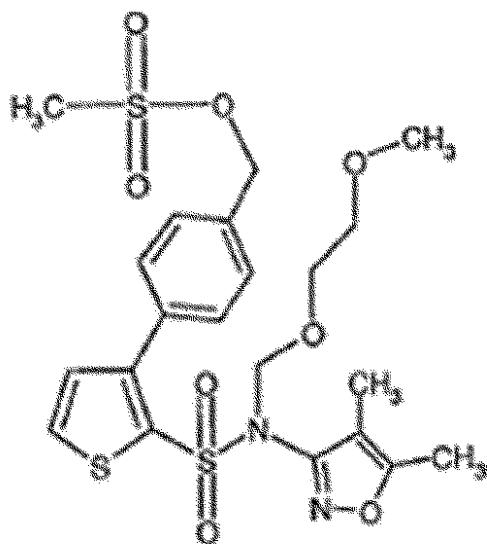
【0367】

水素化リチウムアルミニウム (0.100 g、0.0029 モル) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)

チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.1g、0.0024モル)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温(28℃)に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100mlに1gを溶解)を加えた後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出して反応物を処理した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状物の3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド1.0gを得た。

【0368】

○ステップ16: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

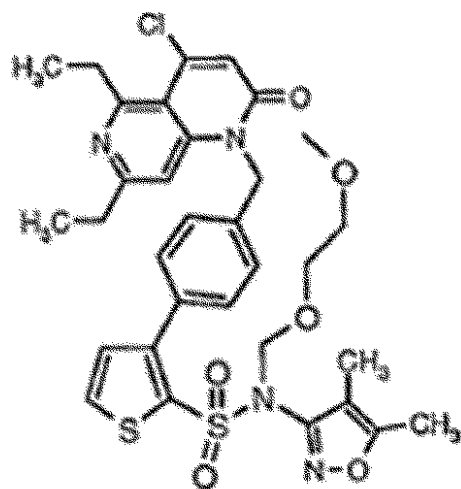


【0369】

3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、0.0022モル)の0℃に冷却した塩化メチレン(60ml)溶液に、N-エチルジイソプロピルアミン(0.6ml、0.0033モル)を加えた後、メタンスルホニルクロリド(0.2ml、0.0033モル)の塩化メチレン(10ml)溶液を反応混合物に徐々に加えた。次いで反応混合物を暖め室温で3時間攪拌した。反応混合物に氷冷水に添加した後、塩化メチレン(25ml x 2回)により抽出処理をした。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、粘稠液体の3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.700gを得た。

【0370】

○ステップ17: 3-[(4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

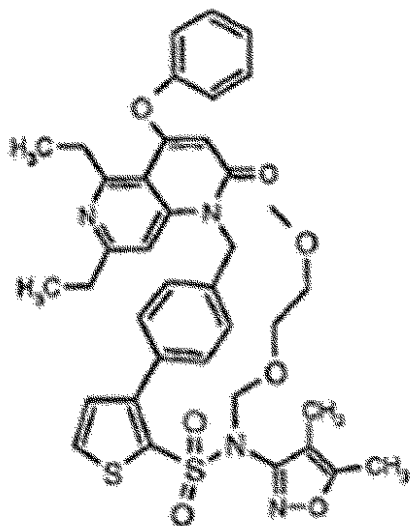


【0371】

4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2-(1H)-オン(0.16g、0.6ミリモル)を、水素化ナトリウム(0.053g、1.0ミリモル、50%)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の懸濁液に窒素雰囲気下に0℃で加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を0℃に再冷却し、この溶液に3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.367g、0.7ミリモル)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液を滴下した。次いで反応混合物を室温で20時間攪拌した後、酢酸エチル40ml、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル20mlで再度抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物の粗3-[4-(4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.350gを得た。

【0372】

○ステップ18: 3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェニノキシ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド

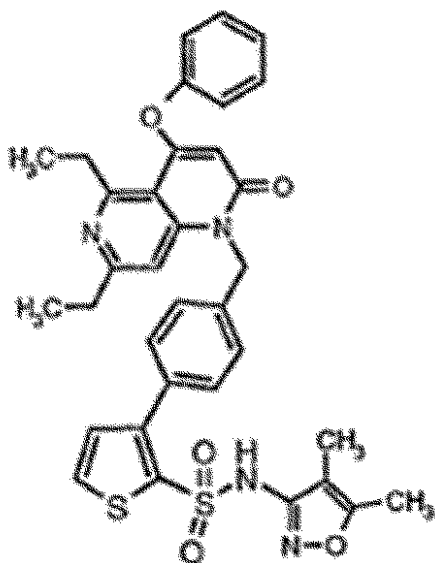


【0373】

水素化ナトリウム（31mg、0.64ミリモル、50%）をフェノール（56mg、0.59ミリモル）のN,N-ジメチルフォルムアミド（3ml）溶液に加え、反応混合物を泡立ちが止まるまで攪拌した。次いで3-〔4-（4-クロロ-5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（350mg、0.50ミリモル）のN,N-ジメチルフォルムアミド（3ml）溶液を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、10分間攪拌後、希塩酸でpH5の酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、粗3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド300mgを粘稠な塊として得た。

【0374】

○ステップ19：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド



【0375】

3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシスルファニル-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（0.30g、0.41ミリモル）をエタノール（5ml）に溶解後、6N塩酸（5ml）をそれに加え、混合物を3時間還流した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈後、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH5に調節後、混合物を酢酸エチル（25ml x 2回）で抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、オフホワイト色固体の3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-4-フェノキシ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド20mgを得た。

【0376】

分子式：C₃₄H₃₂N₄O₅S₂

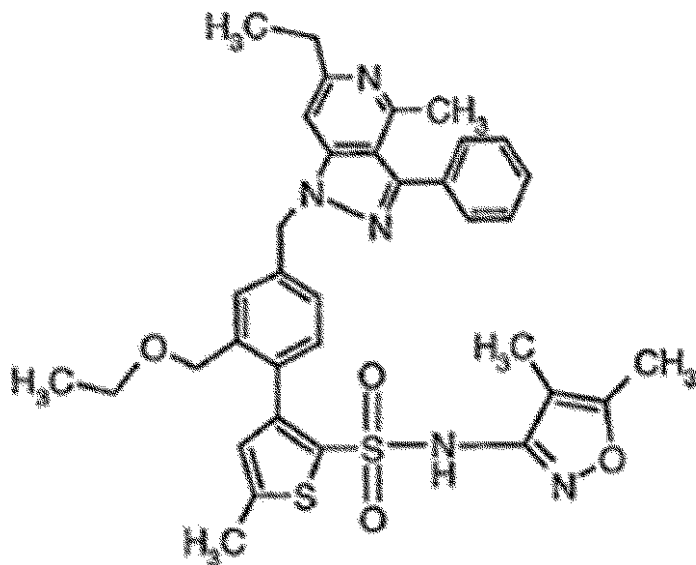
分子量：640.77

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) 1.19 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.30 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 7.14-7.97 (m, 13H), 10.83 (s, 1H)

マスペクトル：(m^+1) 641

[実施例9]

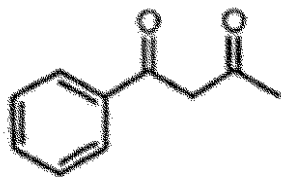
【0377】



3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド。

【0378】

○ステップ01：1-フェニルブタン-1,3-ジオンの合成

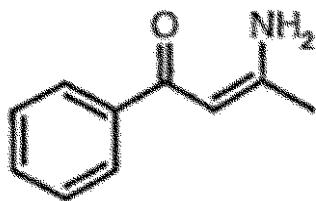


【0379】

ナトリウムエトキシド(13.5g、0.198モル)を乾燥酢酸エチル(80ml、0.72モル)の攪拌溶液に -5°C で加えた。この反応混合物にアセトフェノン(20g、0.185モル)を -5°C で加えた後、反応混合物の温度を 0°C で12時間維持した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の1-フェニルブタン-1,3-ジオン21gを得た。

【0380】

○ステップ02：3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成

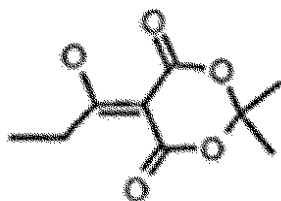


【0381】

1-フェニルブタン-1, 3-ジオン (20 g、0.123 モル) と酢酸アンモニウム (38 g、0.49 モル) 混合物を乾燥メタノール (200 ml) 中で攪拌し、24 時間加熱還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた後酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン 19 g を得た。

【0382】

○ステップ 03: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成

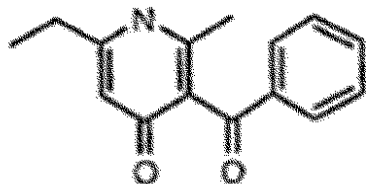


【0383】

塩化プロピオン (7 ml、0.0763 モル) をメルドラム酸 (10 g、0.069 モル) のピリジン (12 ml、0.138 モル) と塩化メチレン (50 ml) 溶液に 0℃で 30 分以内に加熱した後、反応混合物の温度を放置して室温に上げ 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン 10 g を結晶固体として得た。

【0384】

○ステップ 04: 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

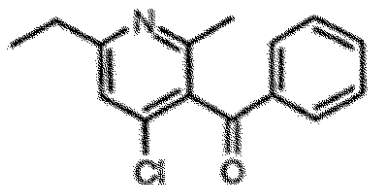


【0385】

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオン (17.39 g、0.087 モル) と 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン (10 g、0.062 モル) 混合物を、120℃で 2 時間攪拌加熱した。反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで 10% メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して、黄色固体の 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 5.8 g を得た。

【0386】

○ステップ 05：（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノンの合成

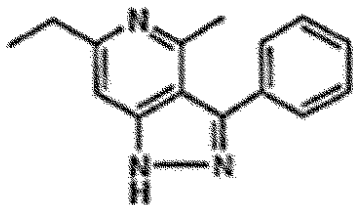


【0387】

３－ベンゾイル－６－エチル－２－メチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン（２．７ｇ、０．０１１モル）をオキシ塩化リン（８ｍｌ）に０℃で加えた。反応混合物を５０℃で攪拌加熱後、その温度を８時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でｐＨ８に塩基性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×２回）により抽出処理した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色油状物の（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノン２．６ｇを得た。

【0388】

○ステップ 06：６－エチル－４－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジンの合成

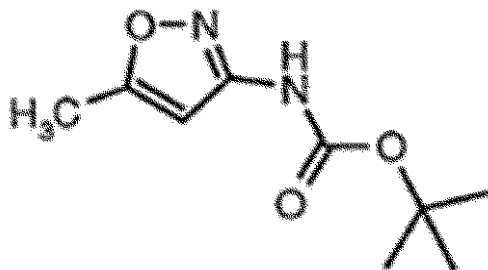


【0389】

（４－クロロ－６－エチル－２－メチルピリジン－３－イル）フェニルメタノン（２．５ｇ、０．００９６モル）をエタノール（１０ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン水和物（２．３ｍｌ、０．０４８モル）を反応混合物に加えた。混合物を４時間攪拌、加熱還流した。次いで反応混合物を真空下に蒸発した。残渣に氷水を加え、このようにして得られた固体を濾別し真空乾燥して、６－エチル－４－メチル－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン１．８ｇを得た。

【0390】

○ステップ 07：（５－メチルイソオキサゾール－３－イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



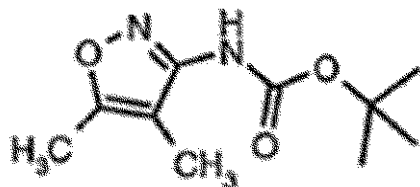
【0391】

５－メチルイソオキサゾール－３－イルアミン（１００ｇ、１．０１９モル）をピリジン（２００ｍｌ、２．５４５モル）に溶解後、この混合物を０℃に冷却した。この反応混合

物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0392】

○ステップ08：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

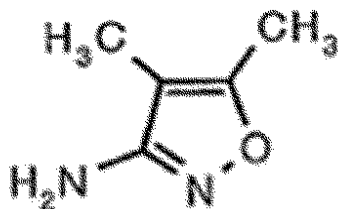


【0393】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）をそれに加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、それにヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）を加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0394】

○ステップ09：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

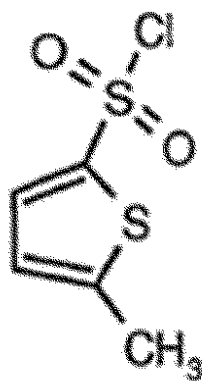


【0395】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0396】

○ステップ10：5-メチルオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

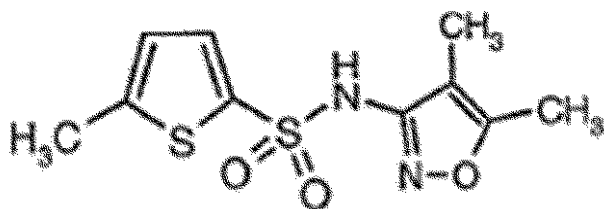


【0397】

2-メチルチオフエン（50 g、0.51モル）のクロロホルム溶液を、クロルスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に−5℃乃至0℃で加えた。次いで反応温度を0℃で3時間維持した。粗反応塊を徐々に氷冷水に投下後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0398】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

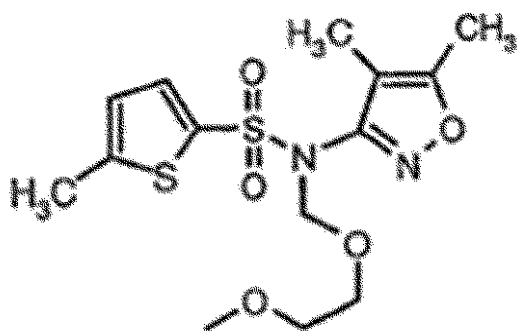


【0399】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.081モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-(メトキシエトキシメチル)アミド18 gを得た。

【0400】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

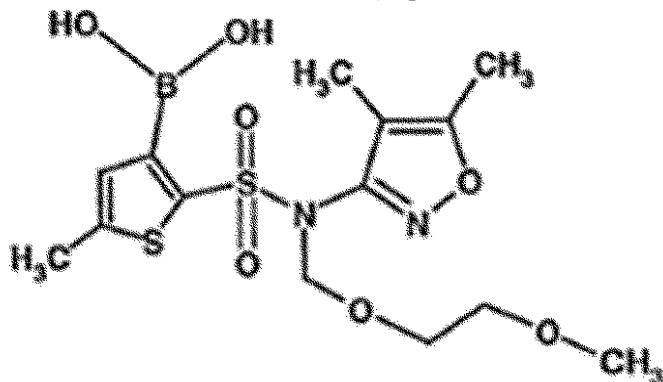


【0401】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN,N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に0℃で乾燥窒素気流下に攪拌しながら加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、反応混合物を0℃に再冷却し、反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）をそれに加え、反応混合物を20分攪拌後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18.2 gを得た。

【0402】

○ステップ13：3-ボロノ-N-（4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成



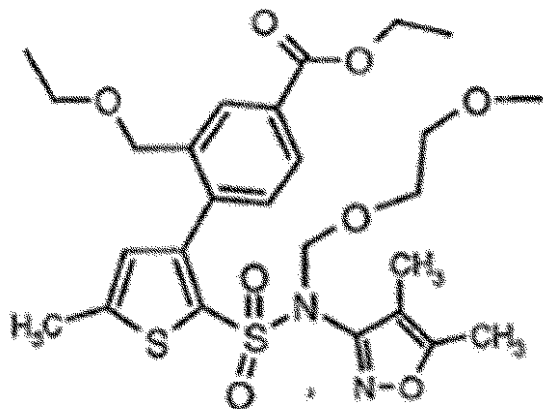
【0403】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真

空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

【0404】

○ステップ14: (4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル

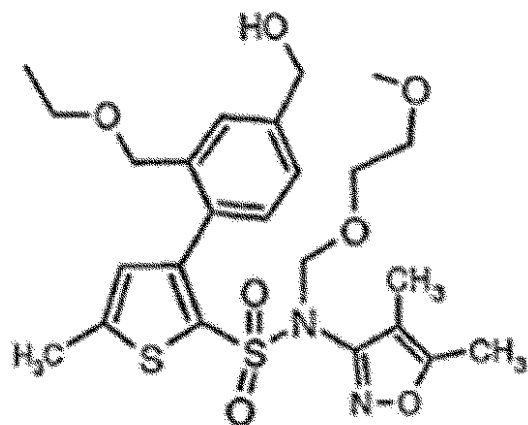


【0405】

3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (15 g、0.037 モル) と 4-プロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (11 g、0.038 モル) のトルエン (120 ml) とエタノール (60 ml) の攪拌溶液に、窒素下に 2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 19 ml に 4.0 g) を加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に 15 分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (2.15 g、0.0018 モル) を加えた。反応混合物を 85 °C で 6 時間加熱した後濃縮し、残渣に酢酸エチル (25 ml)、次いで冷水を加えた後、酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 8 g を油状の塊として得た。

【0406】

○ステップ15: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)アミドの合成

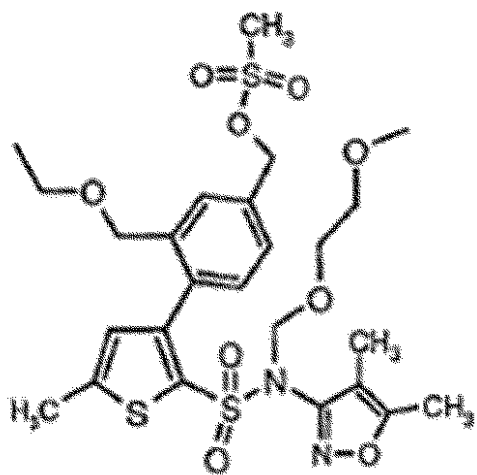


【0407】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を加えて過剰の水素化リチウムアルミニウムを不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.70 gを得た。

【0408】

○ステップ16：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



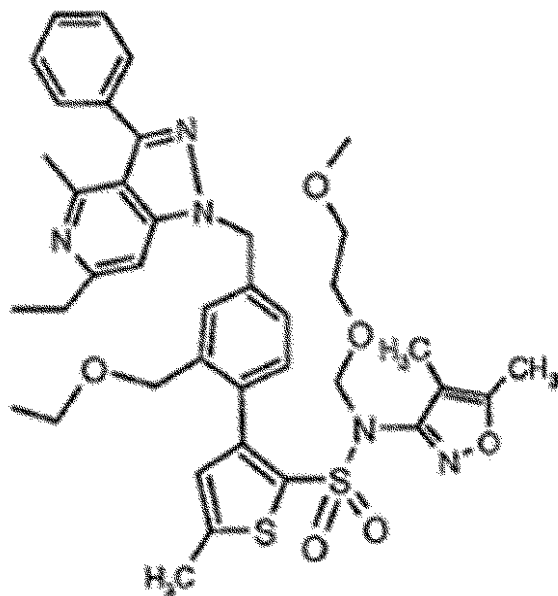
【0409】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン10 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、メタンスルホンクロリド（0.6 ml、0.0073モル）を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入した後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で

抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル 3.3 g を得た。

【0410】

○ステップ 17: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

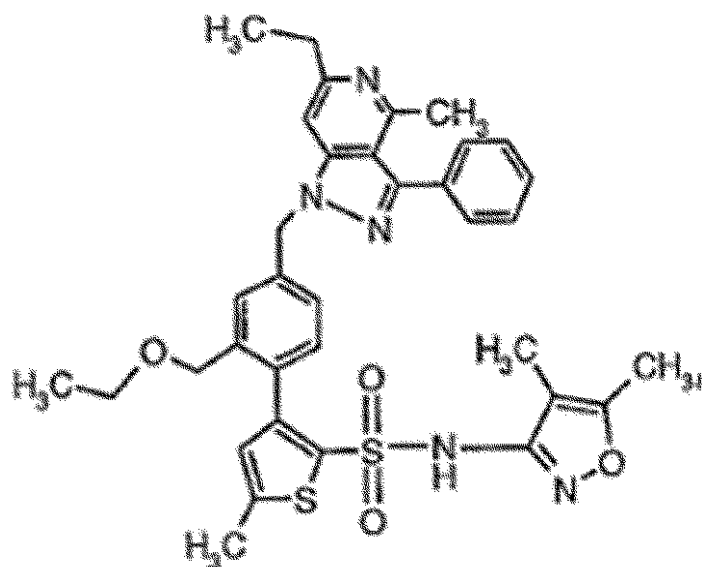


【0411】

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン (0.454 g、0.0019 モル) のジメチルフォルムアミド (6 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.110 g、0.0023 モル) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル (1.1 g、0.0018 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (6 ml) 溶液を反応混合物に滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げた後、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml) で希釈後、冷水 (10 ml) を加えた。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:4ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3, 4-ジメチルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.0 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0412】

○ステップ 18: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成



【0413】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(10ml)を3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.90g、1.20ミリモル)に室温で攪拌しながら加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8に調節した。次いで反応溶液を酢酸でpH5の酸性にした後、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:2ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド100mgを得た。

【0414】

分子式： $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$

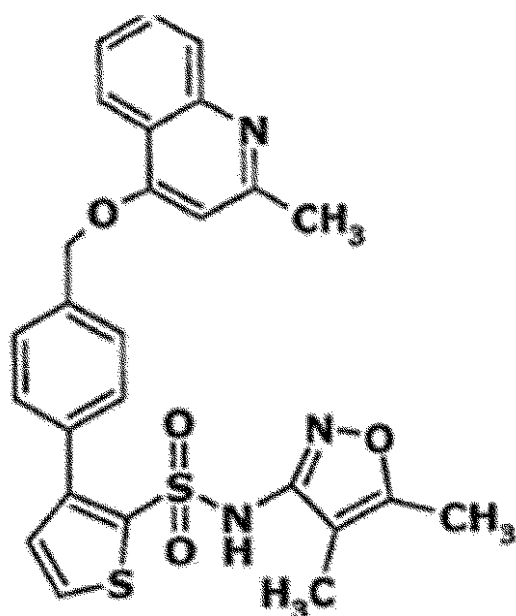
分子量：655.83

^1H NMR(DMSO-d₆) 1.01 (t, J=6.9Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.79-2.86 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.50-7.56 (m, 4H), 7.64-7.67 (m, 2H), 10.71 (s, 1H)

マススペクトル：(m⁻¹) 656

[実施例10]

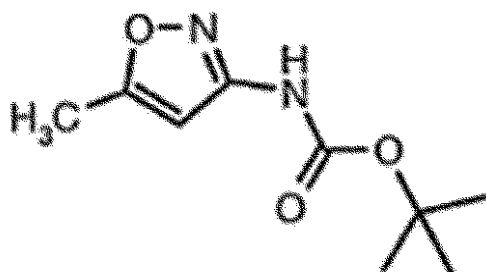
【0415】



3-[4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0416】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

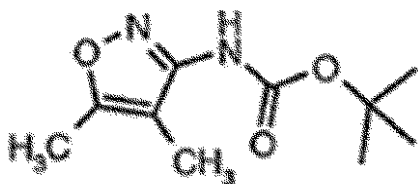


【0417】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

【0418】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

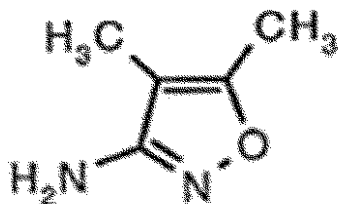


【0419】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0420】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

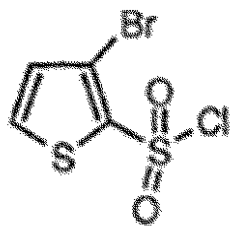


【0421】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0422】

○ステップ04：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



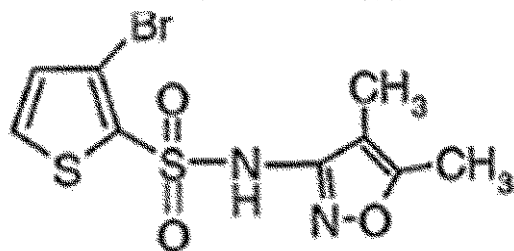
【0423】

3-ブロモチオフェン(10 g、0.0617モル)を塩化メチレン(60 ml)に溶解し、この反応混合物を-78℃に冷却した。次いでクロロスルホン酸(25 ml、0.396モル)を-78℃で反応混合物に滴下した。次いで温度を徐々に0℃に上げ、この温度で1時間維持した。反応混合物を徐々に氷冷水に注いだのち、塩化メチレン(100 ml)

1 x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色固体を得た。粗化合物を 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-ブロモチオフエン-2-スルホンクロライド 5.4 g を得た。

【0424】

○ステップ 05 : 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

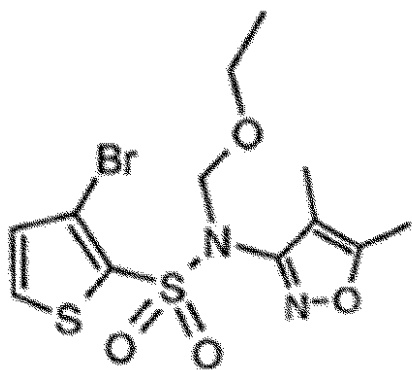


【0425】

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール (2 g、0.0178 モル) のピリジン (25 ml) 溶液とジメチルアミノピリジン (0.230 g、0.0019 モル) に、3-ブロモチオフエン-2-スルホンクロライド (5.0 g、0.01912 モル) を 0 °C で加えた。次いで反応混合物の温度を室温 (28 °C) に徐々に上げた後、反応混合物を 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、残渣を 1 N 塩酸を用いて pH 1 の酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 3.5 g を得た。

【0426】

○ステップ 06 : 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-エトキシメチル) アミドの合成



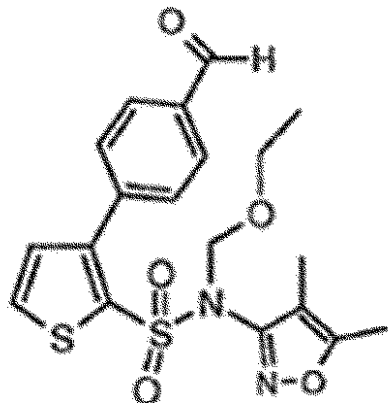
【0427】

水素化ナトリウム (60% 鉱油)、(3.17 g、0.066 モル) を、3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (18.6 g、0.055 モル) の N, N-ジメチルフォルムアミド (60 ml) 溶液に -15 °C で分割して加えた。室温で 30 分攪拌後、反応混合物を氷-食塩を用いて 0 °C に冷却した。この反応混合物にクロロメトキシエタン (7.82 g、0.082 モル) を 30 分間に滴下し、反応混合物温度を 0 °C に維持した。反応混合物を氷-食塩浴で 30 分間攪拌後、室温で 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を酢酸エチル (100 ml)、次いで氷冷水 30 ml で希釈し、有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4 : 1 ヘキサン / 酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、黄色油状物の 3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸 (4,

5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-エトキシメチル)アミド 8.2 gを得た。

【0428】

○ステップ07：3-(4-ホルミルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成

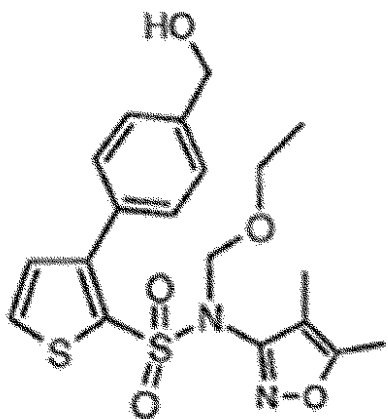


【0429】

3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド(7.8 g、0.0195モル)と4-ホルミルボロン酸(2.96 g(0.0198モル)のトルエン(60 ml)とエタノール(30 ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2 M炭酸ナトリウム水溶液(水30 mlに6.27 g)を加え、混合物の攪拌を15分間続けた。次いでテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(1.14 g、0.99モル)を反応混合物に加えた後、85℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル50 mlを加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣に酢酸エチル(100 ml)、次いで冷水を加えた。層を分離し、水層を更に酢酸エチル(100 ml)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムで精製し、3-(4-ホルミルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド10.2 gを油状の塊として得た。

【0430】

○ステップ08：3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成



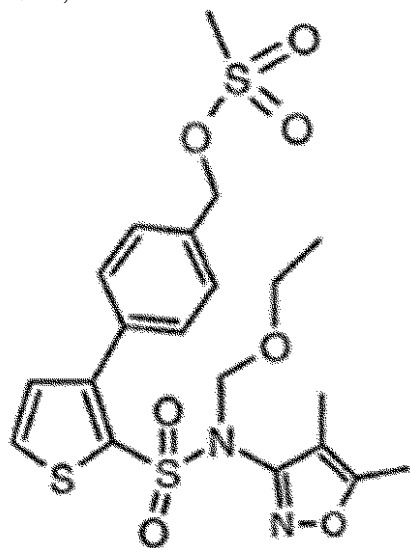
【0431】

水素化リチウムアルミニウム(1.4 g、0.036モル)をテトラヒドロフラン(20

m l) の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に 0℃ で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド(10.0 g、0.024 モル)のテトラヒドロフランの 50 ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ 4 時間攪拌を続けた。次いで反応混合物に 0℃ に冷却し、苛性ソーダ水溶液 50 ml (水 100 ml に 1 g を溶解)をそれに加えた後、酢酸エチル(50 ml x 2 回)で抽出した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、油状液体の 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド 6.0 g を得た。

【0432】

○ステップ 09: 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成

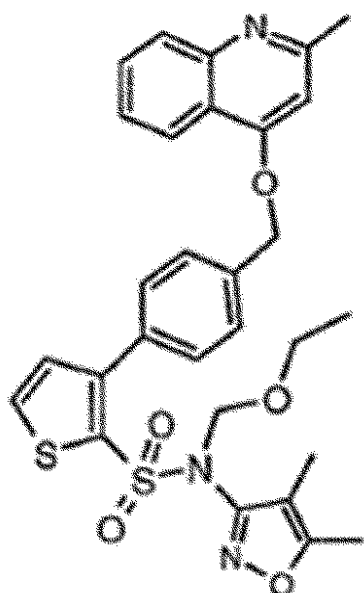


【0433】

N-エチルジイソプロピルアミン(3.7 ml、0.02 モル)を 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド(6.0 g、0.0142 モル)の塩化メチレン 60 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホン(1.32 ml、0.0161 モル)の塩化メチレン(10 ml)溶液に徐々に加えた。添加後、反応混合物の温度を室温で 3 時間維持した。次いで氷冷水を加えた後、塩化メチレン(25 ml x 2 回)により抽出した。一緒にした有機抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、粘稠液体の 3-(4-メタンスルホニルメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミド 6.0 g を得た。

【0434】

○ステップ 10: 3-[(4-(2-メチルキノリン-4-イルオキシメチルメチル)フェニル)]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)エトキシメチルアミドの合成

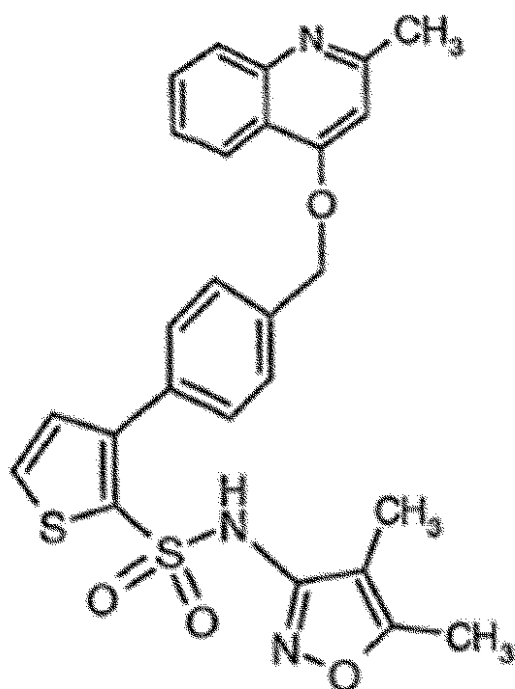


【0435】

2-メチル-1H-キノリン-4-オン（0.16 g、1.0ミリモル）のジメチルフォルムアミド（5 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（72 mg、1.5ミリモル）を乾燥窒素ガス気流下、0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に上げ30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、3-〔4-（2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）エトキシメチルアミド（0.5 g、1.0ミリモル）のジメチルフォルムアミド 5 ml の溶液を滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、混合物を0℃に冷却後、酢酸エチル（40 ml）、次いで水10 mlを加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出し、一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗化合物を得た。この粗化合物を1:1ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-〔4-（2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）エトキシメチルアミド 510 mg をガム状液体として得た。

【0436】

○ステップ11：3-〔4-（2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成



【0437】

エタノール（6 ml）と6 N塩酸水溶液6 mlを3-〔4-（2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル）フェニル〕チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）エトキシメチルアミド（0.51 g、0.90ミリモル）に室温で加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮し、得られた残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム溶液でpH 5に調節後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1：1ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、黄色固体の3-〔（4-（2-メチルキノリン-4-イルオキシメチル）フェニル）チオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド90 mgを得た。

【0438】

分子式： $C_{26}H_{23}N_3O_4S_2$

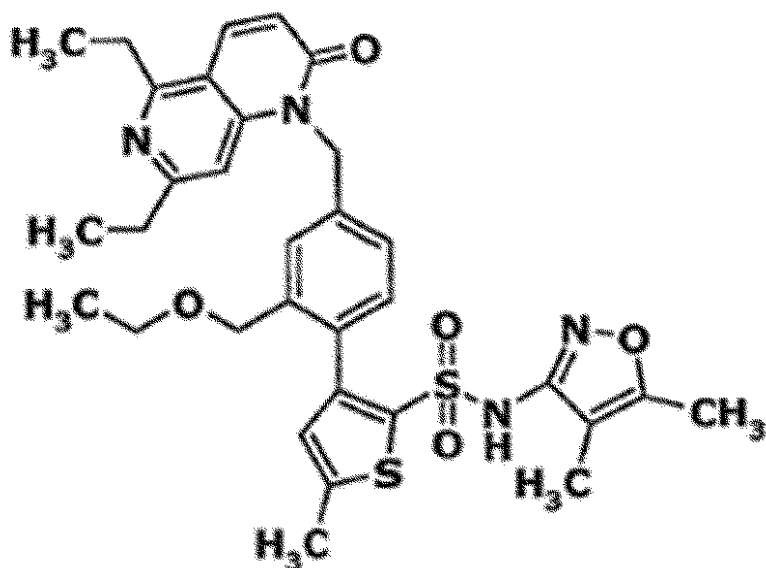
分子量：505.61

^1H NMR（DMSO d_6 ）1.54（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 2.63（s, 3H）, 5.41（s, 2H）, 7.12-7.18（m, 2H）, 7.48-7.53（m, 1H）, 7.55-7.58（m, 2H）, 7.59-7.61（m, 2H）, 7.68-7.73（m, 1H）, 7.85-7.88（m, 2H）, 8.13-8.16（m, 2H）, 10.93（s, 1H）

マススペクトル：（ m^{-1} ）504

〔実施例11〕

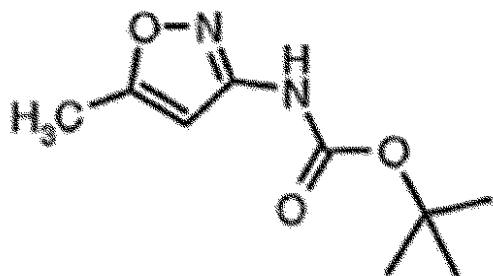
【0439】



3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0440】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

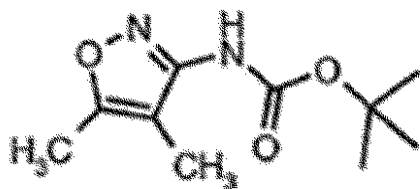


【0441】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(130mg)を得た。

【0442】

○ステップ02：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

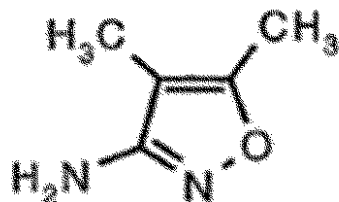


【0443】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

【0444】

○ステップ03：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

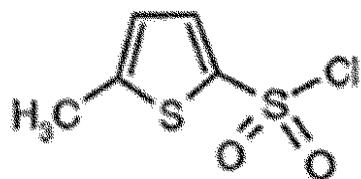


【0445】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

【0446】

○ステップ04：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



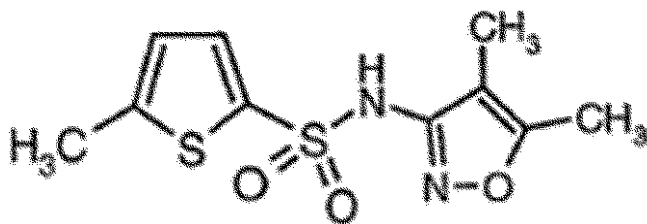
【0447】

2-メチルチオフエン(50g、0.51モル)のクロロホルム(100ml)溶液を、クロルスルホン酸(105ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後

に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0448】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

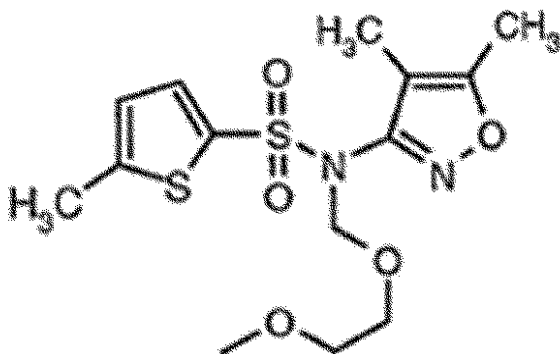


【0449】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して褐色固体の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

【0450】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



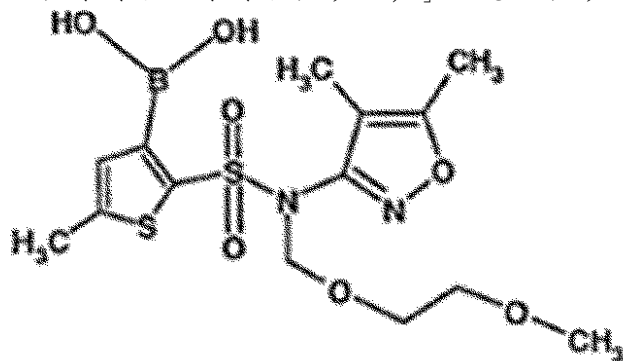
【0451】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を N, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に 0℃ で乾燥窒素気流下に攪拌しながら加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で 30 分間攪拌後、反応混合物を 0℃ に再冷却した後、メトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を反応混合物に滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、酢酸エチル（90 ml）をそれに加え、反応混合物を 20 分間攪拌後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシエト

キシメチル) アミド 18.2 g を得た。

【0452】

○ステップ07：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

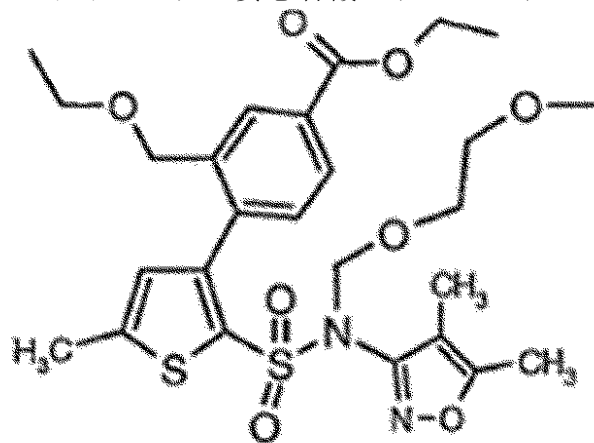


【0453】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0454】

○ステップ08：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成



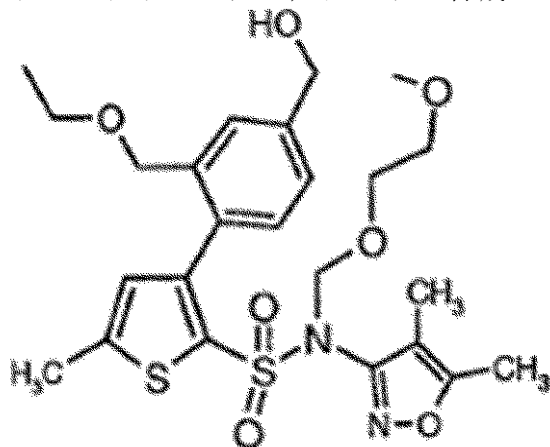
【0455】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル(4g、0.0139モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

(I I) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) を 45 分以内に更に加え、最後に反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml)、次いで水を加えた。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0456】

○ステップ 09: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

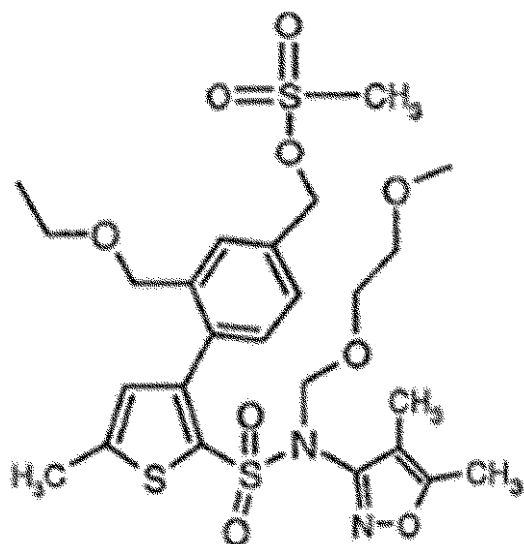


【0457】

水素化リチウムアルミニウム (1.4 g、0.037 モル) を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシフェニル) 酢酸エチルエステル (8 g、0.014 モル g) のテトラヒドロフラン 35 ml の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を 4 時間攪拌した。0 °C で苛性ソーダ水溶液 (水 100 ml に 1 g を溶解) を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミド 4.5 g を得た。

【0458】

○ステップ 10: メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

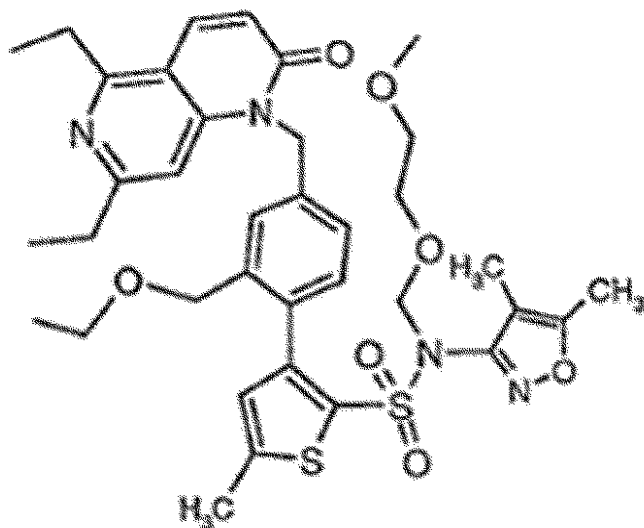


【0459】

N-エチルジイソプロピルアミン（3.35 ml、0.0193 モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（6.7 g、0.0127 モル）の塩化メチレン50 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド（1.8 g、0.0157 モル）を反応混合物に徐々に加えた。混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入した後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル7.2 gを得た。

【0460】

○ステップ11：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

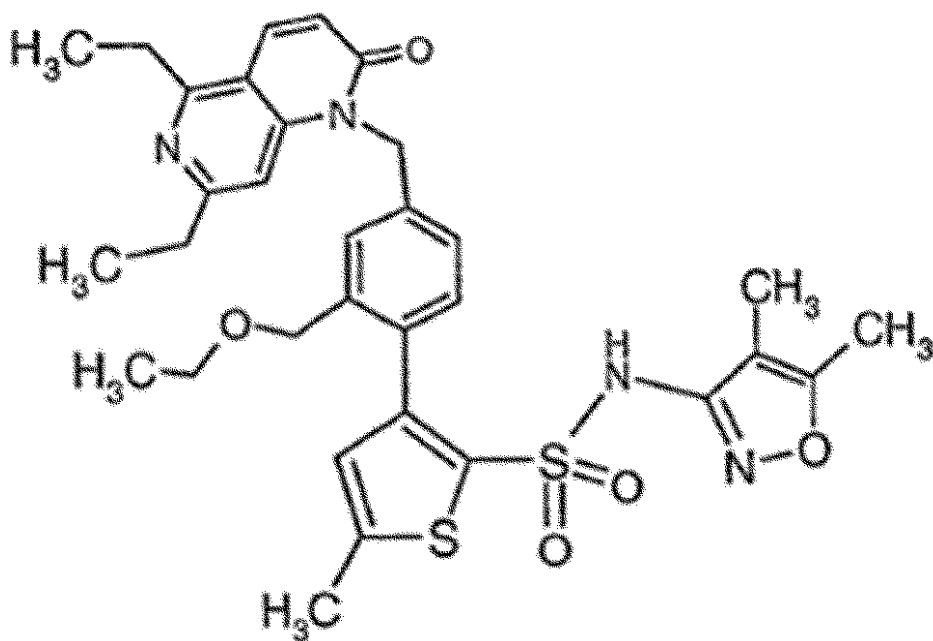


【0461】

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.7 g、0.00346 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド (6 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.166 g、0.00346 モル) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル] -3-エトキシメチルベンジルエステル (1.9 g、0.00315 モル) のN, N-ジメチルフォルムアミド6 mlの溶液を0℃で滴下した。反応混合物の温度を徐々に室温も上げた後、24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml) で希釈後、冷水10 mlを加えた。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

【0462】

○ステップ12: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【0463】

エタノール (10 ml) と6N塩酸水溶液 (8 ml) を、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.2 g、1.69 ミリモル) に室温で攪拌しながら加えた。反応混合物を90℃で3時間加熱した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8に調節した。次いでこの溶液を酢酸エチル (35 ml x 2回) で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラム

クロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド700mgを得た。

【0464】

分子式： $C_{32}H_{36}N_4O_5S_2$

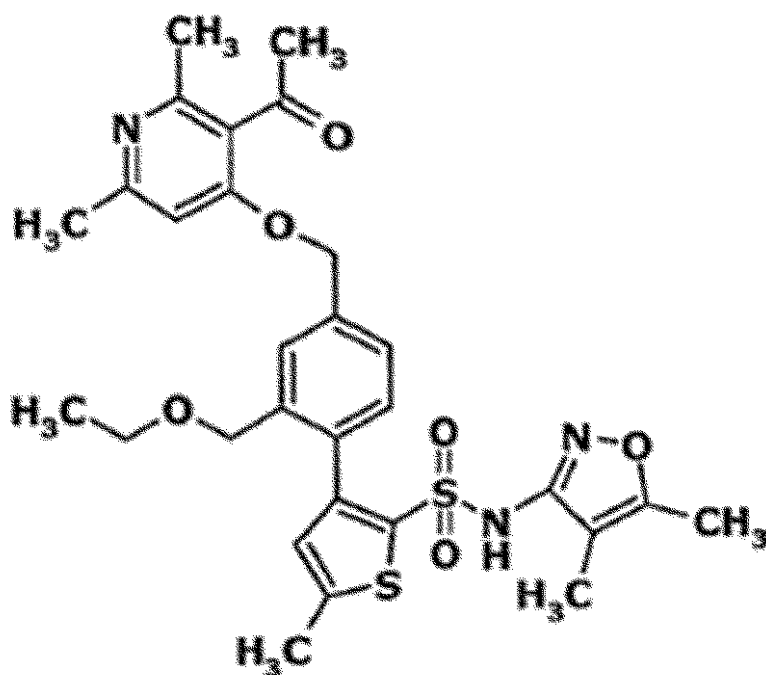
分子量：620.78

^1H NMR (DMSO d_6) : 0.98 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.04-3.10 (m, 2H), 3.19-3.25 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.70-6.92 (m, 1H), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 10.65 (s, 1H)

マスペクトル：(m^{-1}) 619

[実施例12]

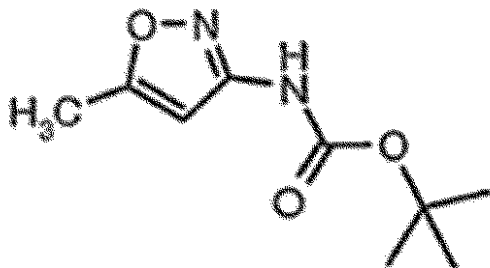
【0465】



3-[4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0466】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

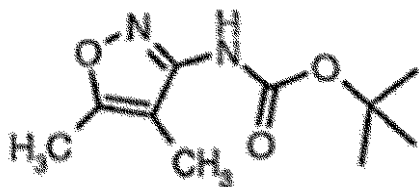


【0467】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0468】

○ステップ02：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

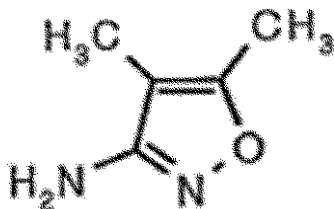


【0469】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物の温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）をこれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0470】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

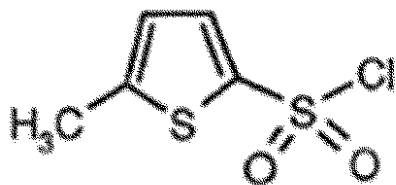


【0471】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して。黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0472】

○ステップ 04：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

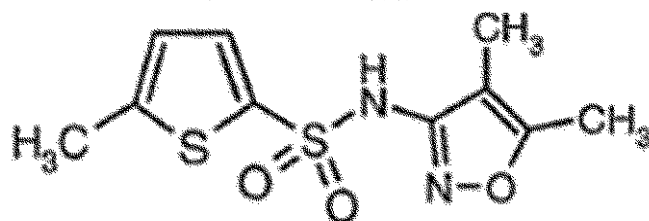


【0473】

2-メチルチオフエン（50 g、0.51モル）のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持し、粗反応塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド16 gを得た。

【0474】

○ステップ 05：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

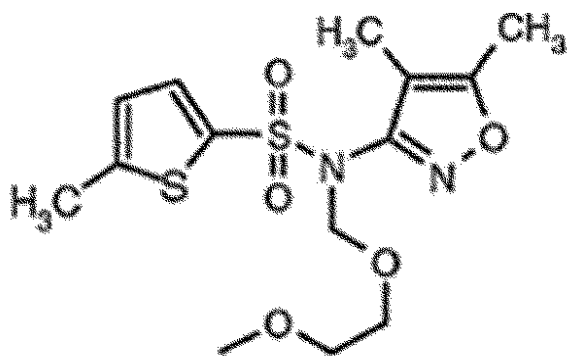


【0475】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド18 gを得た。

【0476】

○ステップ 06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

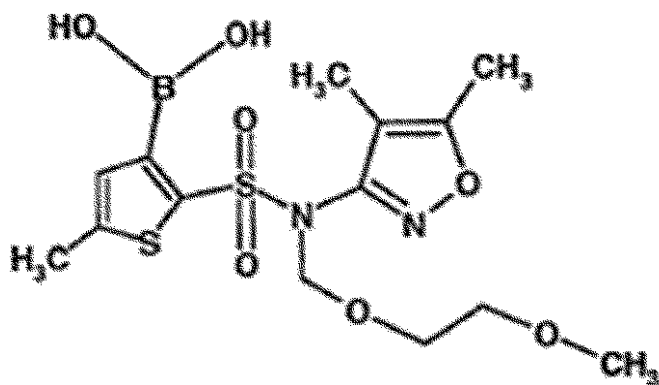


【0477】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN，N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシエトキシメチル）アミド18.2 gを得た。

【0478】

○ステップ07：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成



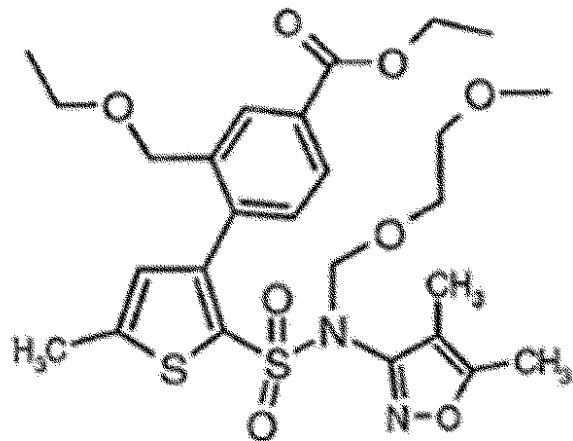
【0479】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモ

ニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た。

【0480】

○ステップ08：（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

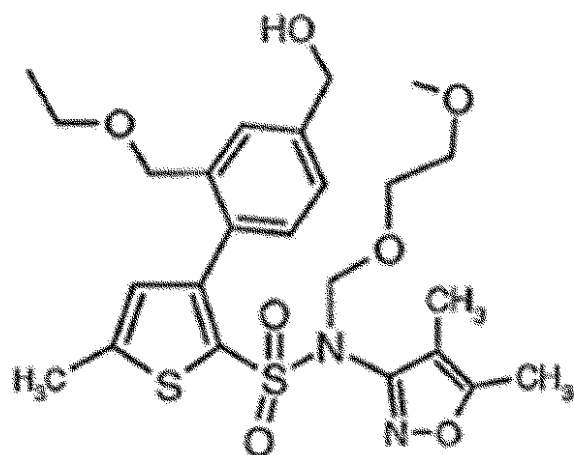


【0481】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル（4 g、0.0139モル）のジメトキエタン（50 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（1 g、0.00142モル）を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水20 mlに4.3 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、60℃に加熱した。この混合物に3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン25 ml中に5.5 g、0.0136モル）の溶液を45分以内に滴下後、反応物を60分間還流した。60分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン25 ml中に5.5 g、0.0136モル）溶液を45分以内に更に加えた。最後に反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（100 ml）、次いで水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4：1ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル7 gを淡黄色油状の塊として得た。

【0482】

○ステップ09：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチルアミドの合成

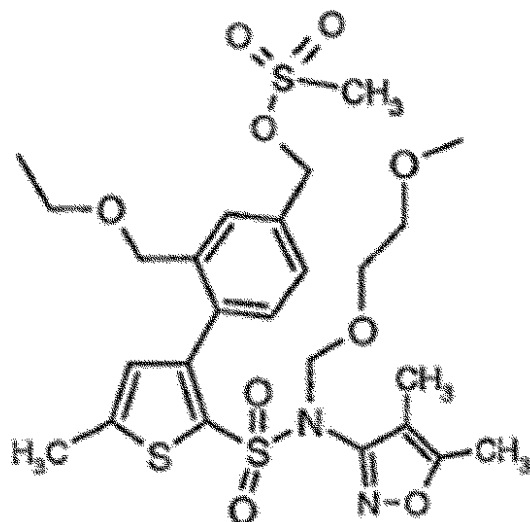


【0483】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、テトラヒドロフランの攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.5 gを得た。

【0484】

○ステップ10：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



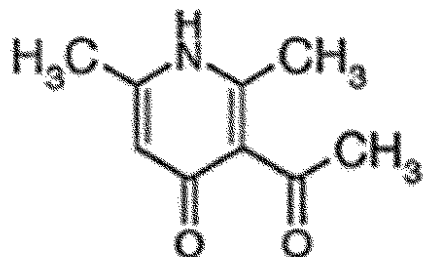
【0485】

N-エチルジイソプロピルアミン（3.35 ml、0.0193モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド（6.7 g、0.00127モル）の塩化メチレン50 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後

、メタンスルホニルクロリド（1.8 g、0.0157モル）を徐々に加えた。反応混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

【0486】

○ステップ11：3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-1-オンの合成

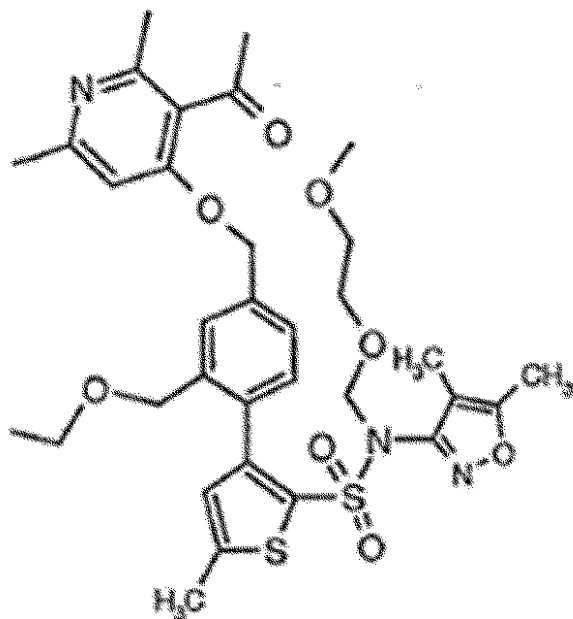


【0487】

4-アミノ-3-ペンテン-2-オン12 g（0.12モル）と2,2,6-トリメチル-1,3-ジオキセン-4-オン25 g（0.176モル）の混合物を油浴上で120℃で、3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、析出固体を減圧下に濾別し、エーテルで洗浄し真空乾燥して、白色結晶固体の3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-1-オン5 gを得た。

【0488】

○ステップ12：3-〔4-（3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



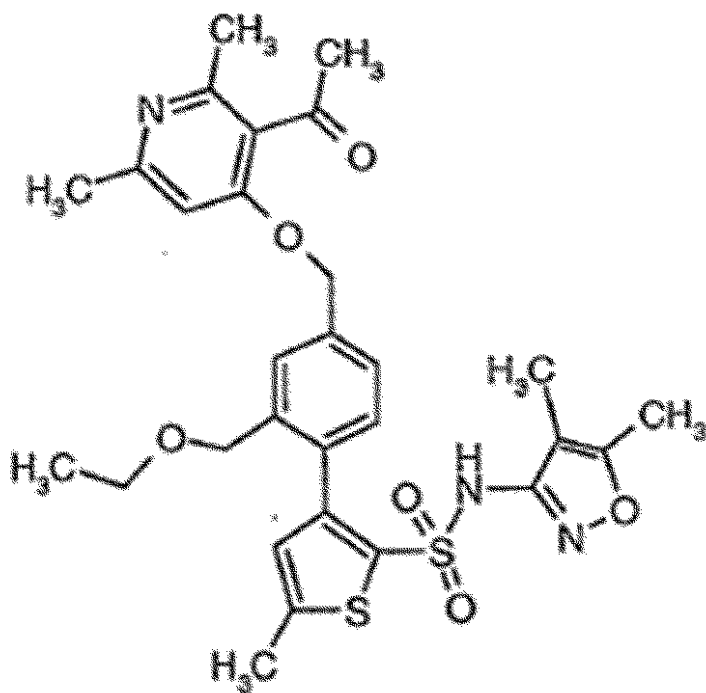
【0489】

3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン（0.451 g、0.0027モル）のジメチルフォルムアミド（6 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（0.132 g、0.00275モル）を乾燥窒素気流下に-15℃で滴下した

。添加終了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1.5g、0.00248モル)のN,N-ジメチルフォルムアミド9mlの溶液を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げた後、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水(10ml)で希釈した。有機層を分離後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いシリカゲルカラムにより精製し、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド800mgを粘稠な油状の塊として得た。

【0490】

○ステップ13: 3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0491】

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.80g、1.19ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を90℃で3時間加熱した後真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8に調節した。この溶液を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔4-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イルオキシメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド200mgを得た。

【0492】

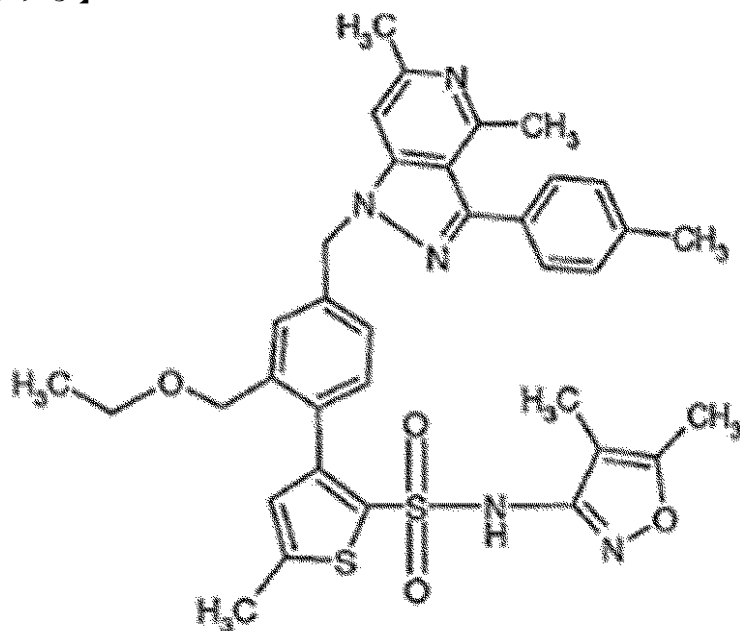
分子式： $C_{29}H_{33}N_3O_6S_2$

分子量：583.72

 ^1H NMR (DMSO d_6) : 1.07 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)
マススペクトル：(m^{-1}) 582

[実施例13]

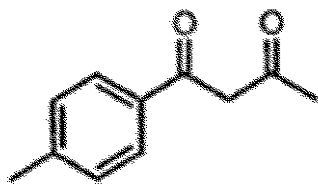
【0493】



3-[4-(4,6-ジメチル-3-ピラートリルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0494】

○ステップ01：1-p-トリルブタン-1,3-ジオンの合成

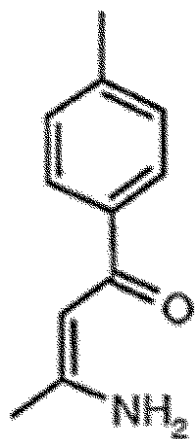


【0495】

水素化ナトリウム(60%鉱油)(7.49 g、0.31モル)を0℃に冷却したN,N-ジメチルフォルムアミド50 mlに加えた後、4-メチルアセトフェノン(38 g、0.284モル)の乾燥酢酸エチル(56 ml、0.56モル)溶液を加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の1-p-トリルブタン-1,3-ジオン41 gを得た。

【0496】

○ステップ02：3-アミノ-1-p-トリル-2-ブテン-1-オンの合成

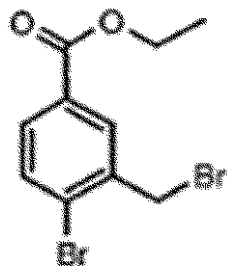


【0497】

1-*p*-トリルブタン-1, 3-ジオン (41 g、0.23 モル) と酢酸アンモニウム (71.8 g、0.93 モル) 混合物を、乾燥メタノール (200 ml) 中で室温で24時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた後、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8の塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-アミノ-1-*p*-トリル-2-ブテン-1-オン 25 gを得た。

【0498】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

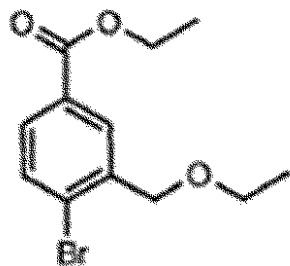


【0499】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 モル) の四塩化炭素 100 ml の溶液に、*N*-ブロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 モル、水中75%) を加え、この混合物を10時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。次いで濾液を濃縮し、このようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎して精製して固体生成物を得、濾過し真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル 17.5 gを得た。

【0500】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

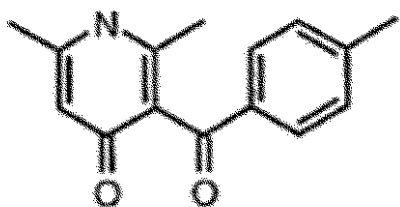


【0501】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054モル)の冷却エタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074モル)とN,N-ジメチルフォルムアミド12mlを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0502】

○ステップ05: 2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

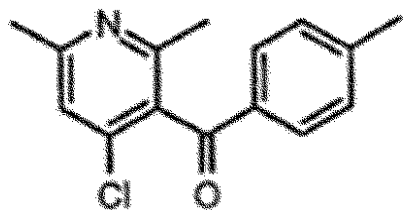


【0503】

2, 2, 6-トリメチル-[1, 3]-ジオキシシン-4-オン(24.36g、0.17モル)と3-アミノ-1-p-トリル-2-ブテン-1-オン(15g、0.086モル)混合物を、120℃で2時間加熱還流した。反応混合物を溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより直接精製し、2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン3.2gを得た。

【0504】

○ステップ06: (4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-p-トリルメタノンの合成



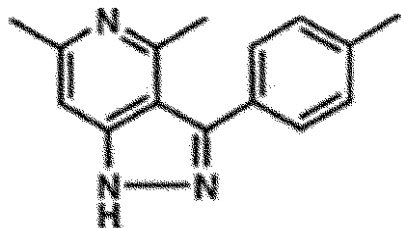
【0505】

2, 6-ジメチル-3-(4-メチルベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン(3.2g、0.013モル)を冷(0℃)オキシ塩化リン20mlに加えた。反応混合物を100℃で8時間攪拌加熱した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残

渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、黄色油状物の（4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル）-p-トリルメタノン 3.2 gを得た。

【0506】

○ステップ07：4,6-ジメチル-3-p-トリル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

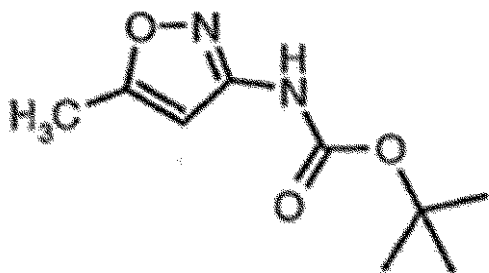


【0507】

（4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル）-p-トリルメタノン（3.2 g、0.001 mol）のエタノール（10 ml）溶液に、ヒドラジン水和物（5.8 ml、0.185 mol）を加えた後、酢酸を二滴加えた。添加終了後、反応混合物の温度を徐々に上げて還流し、その温度で6時間維持した。反応混合物を室温に冷却後、真空下に蒸発した。粗な塊状物を水に投入し、このようにして得た固体を濾別し真空下に乾燥して、4,6-ジメチル-3-p-トリル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1.6 gを得た。

【0508】

○ステップ08：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



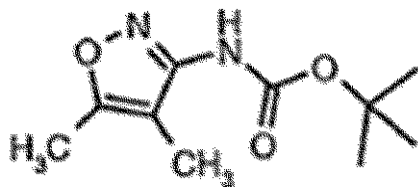
【0509】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019 mol）をピリジン（200 ml、2.545 mol）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12 mol）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 gを得た。

【0510】

○ステップ09：（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-

ブチルエステルの合成

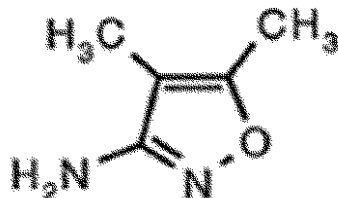


【0511】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0512】

○ステップ10：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

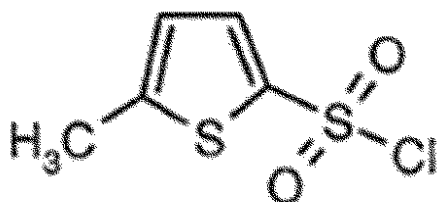


【0513】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0514】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



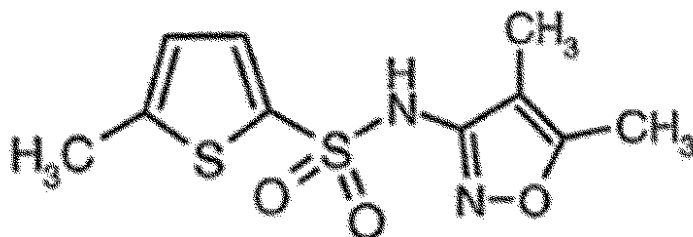
【0515】

2-メチルチオフエン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、クロルスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。次いで反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入

後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 gを得た。

【0516】

○ステップ12：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

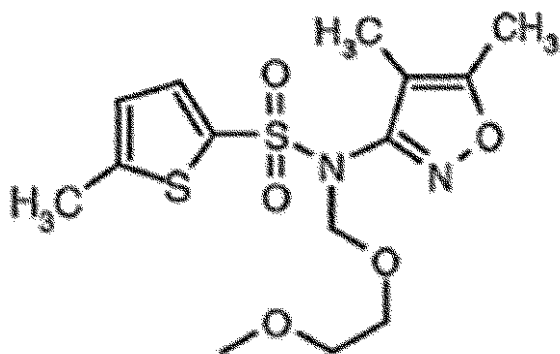


【0517】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 gを得た。

【0518】

○ステップ13：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



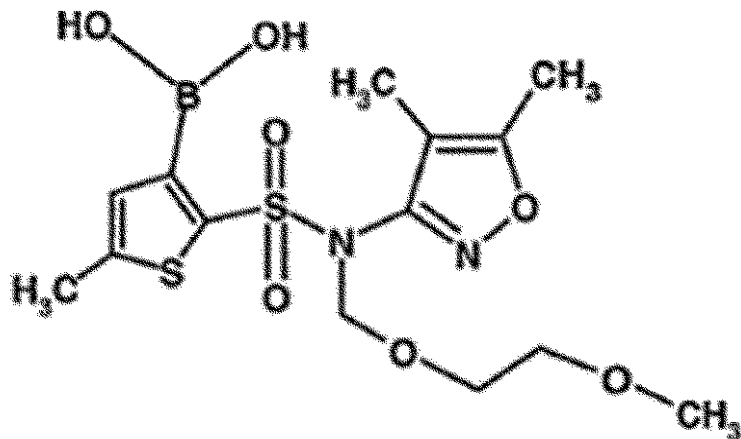
【0519】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN, N-ジメチルホルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽

出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - 2 (メトキシエトキシメチル) アミド 18.2 g を得た。

【0520】

○ステップ 14：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

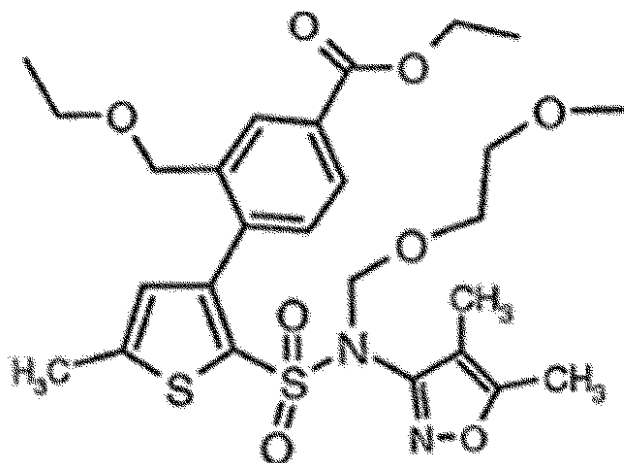


【0521】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g、0.038 モル) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウム (60 ml、0.097 モル、15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml、0.062 モル) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

【0522】

○ステップ 15：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成

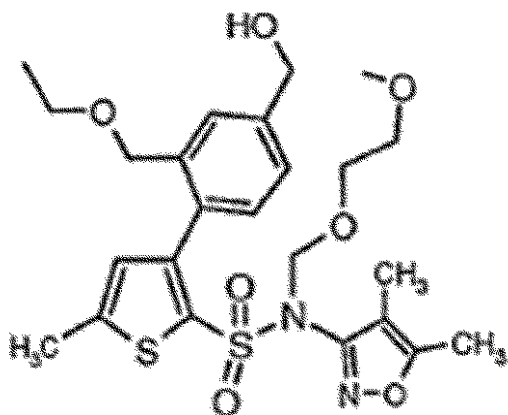


【0523】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.0139 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60℃ に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に更に加えた。次いで反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml) をそれに加えた後、水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0524】

○ステップ 16: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

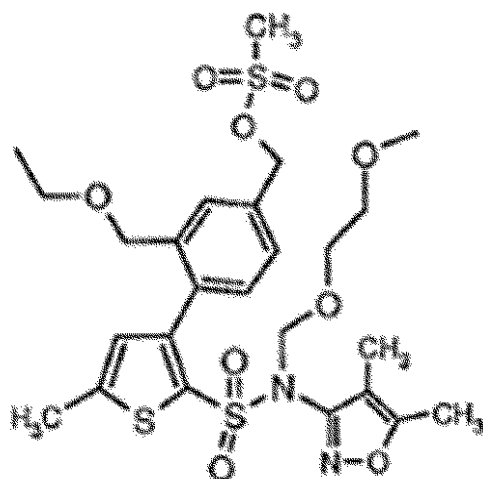


【0525】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）をテトラヒドロフラン（80 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、（4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.7 gを得た。

【0526】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

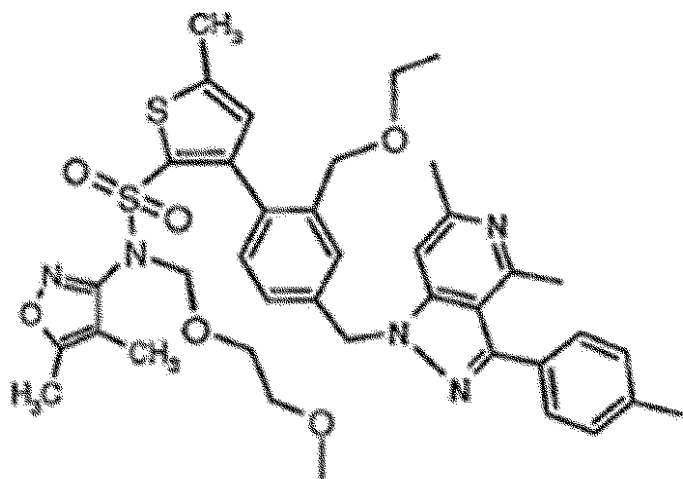


【0527】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン30 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（0.6 ml、0.0073モル）を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色液体のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

【0528】

○ステップ18：3-〔4-（4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

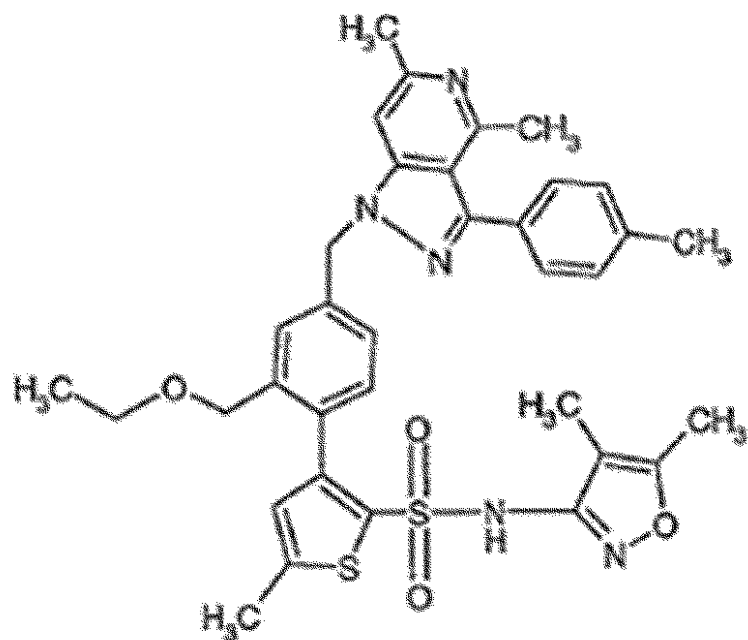


【0529】

4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(0.78 g、3.3ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド(15 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.24 g、5ミリモル)を乾燥窒素気流下、-15℃で滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、30分間その温度で維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-エトキシメチルベンジルエステル(2 g、3.3ミリモル)のN, N-ジメチルホルムアミド10 mlの溶液を滴下した後、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を0℃に冷却し、酢酸エチル(40 ml)、次いで冷水(10 ml)で希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗3-[4-(4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

【0530】

○ステップ19: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-4-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0531】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、粗3-[4-(4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.2g、2.95ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した後、反応混合物を真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(4,6-ジメチル-3-p-トリルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-4-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300mgを得た。

【0532】

分子式： $C_{35}H_{37}N_5O_4S_2$

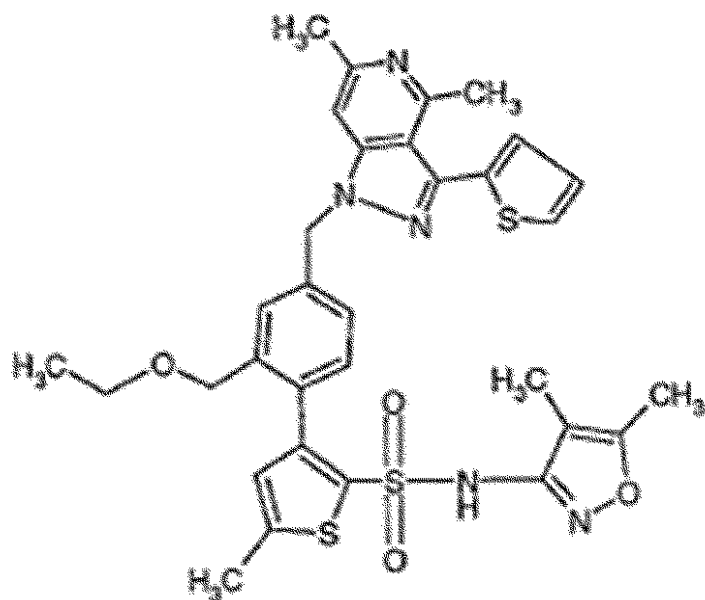
分子量：655.84

^1H NMR(DMSO- d_6): 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 3.24-3.27 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.93-6.95 (m, 1H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.32-7.34 (m, 3H), 7.51-7.54 (m, 3H), 10.75 (s, 1H)

マスペクトル: (m^{+1}) 656.2

[実施例14]

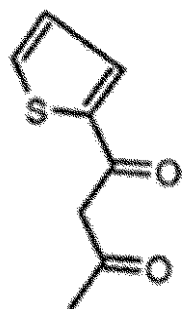
【0533】



3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0534】

○ステップ01：1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

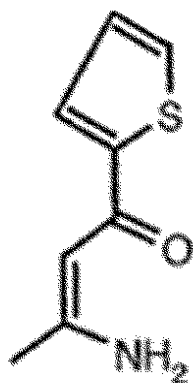


【0535】

水素化ナトリウム(60%鉱油)(4.18g、0.17mol)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに、乾燥窒素気流下に0℃で加えた。この混合物に2-アセチルチオフエン(20g、0.16mol)の乾燥酢酸エチル(31ml、0.32mol)溶液を加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン27gを得た。

【0536】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

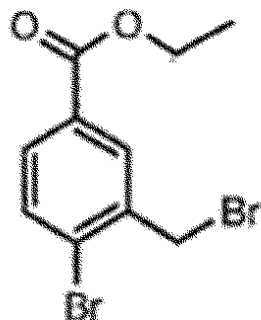


【0537】

1-チオフエン-2-イルブタン-1, 3-ジオン (26.5 g、0.16 モル) と酢酸アンモニウム (48.6 g、0.63 モル) 混合物を、乾燥メタノール (260 ml) 中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8の塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1オン16.8 gを得た。

【0538】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

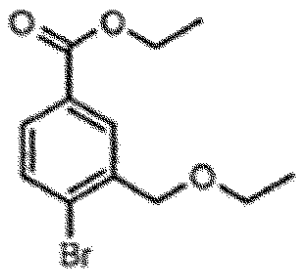


【0539】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 モル) の四塩化炭素 100 ml の溶液に、室温でN-ブロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 モル、水中75%) を加え、混合物を10時間還流した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎し精製して固体生成物を得、濾過し、真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル17.5 gを得た。

【0540】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

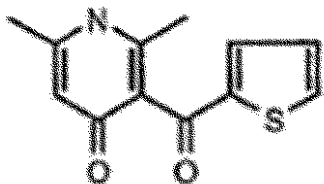


【0541】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054モル)の冷却(0℃)したエタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074モル)とN,N-ジメチルホルムアミド12mlを加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0542】

○ステップ05: 2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

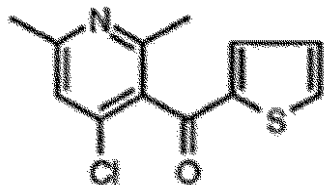


【0543】

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(28.6g、0.20モル)と3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オン(16.8g、0.10モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。残渣を溶出液に10%メタノール/酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより直接精製し、2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン4.6gを得た。

【0544】

○ステップ06: (4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-チオフェン-2-イルメタノンの合成



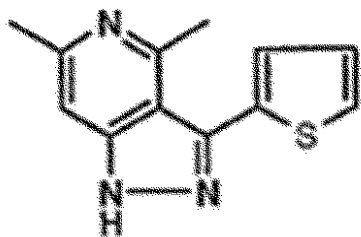
【0545】

2,6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン(4.6g、0.01モル)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を100℃で8時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残

渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH 8の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、（4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル）-チオフェン-2-イルメタノン 4.35 gを得た。

【0546】

○ステップ07：4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成

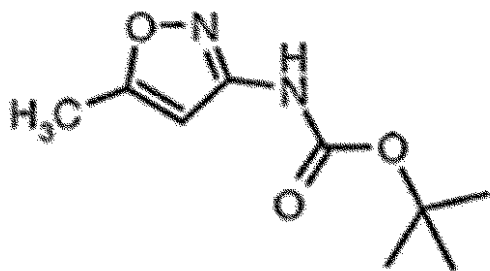


【0547】

（4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル）チオフェン-2-イルメタノン（4.35 g、0.02モル）をエタノール（20 ml）に取った。この混合物にヒドラジン水和物（6 ml、0.185モル）を加えた後、酢酸を二滴加えた。温度を徐々に上げて混合物を加熱還流し、その温度で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、このようにして得た固体を濾別し真空乾燥して、4, 6-ジメチル-3-チオフェン-3-イル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン 4.48 gを得た。

【0548】

○ステップ08：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

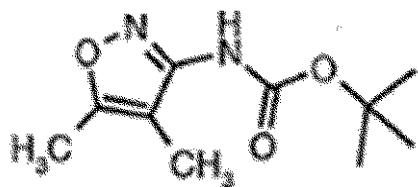


【0549】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019モル）をピリジン（200 ml、2.545モル）に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12モル）を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 gを得た。

【0550】

○ステップ09：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

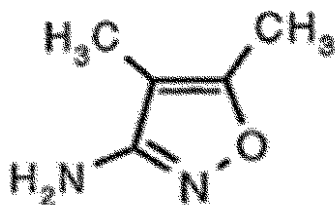


【0551】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空下に乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0552】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

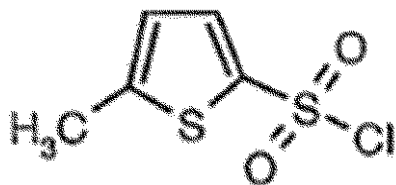


【0553】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0554】

○ステップ11：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



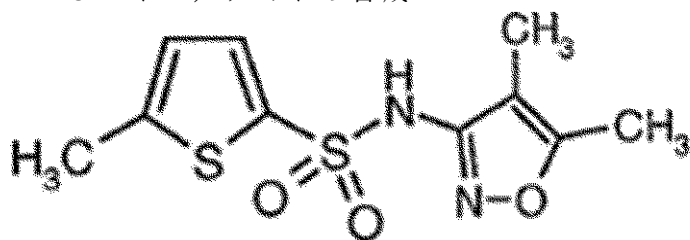
【0555】

2-メチルチオフェン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、クロルスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチ

オフエン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0556】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

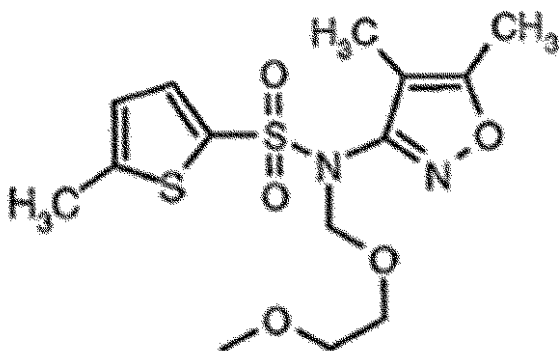


【0557】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

【0558】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



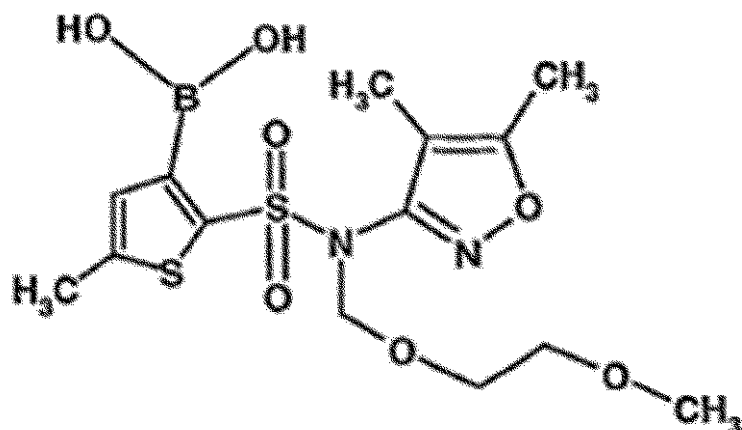
【0559】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物に塩化メトキシエトキシメチル（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシエトキシメチル）アミドを得た。

チル) アミド 18.2 g を得た。

【0560】

○ステップ14：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

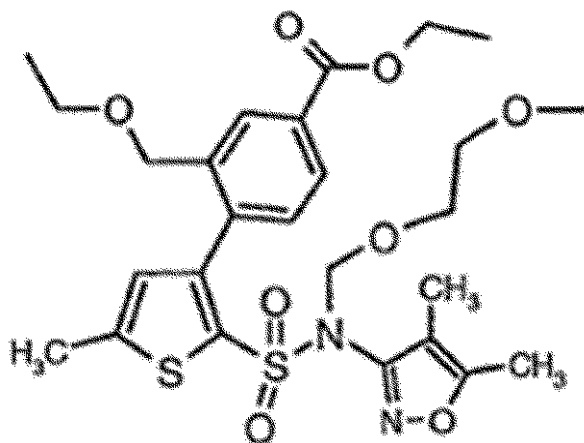


【0561】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液を乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0562】

○ステップ15：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル)の合成

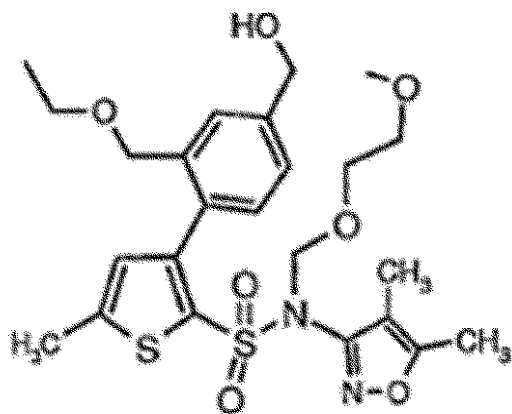


【0563】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.0139 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に更に加えた。反応混合物を 4 時間還流し、室温 12 時間で攪拌した。次いで混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml) を加えた後、水を加えた。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)- (2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0564】

○ステップ 16: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

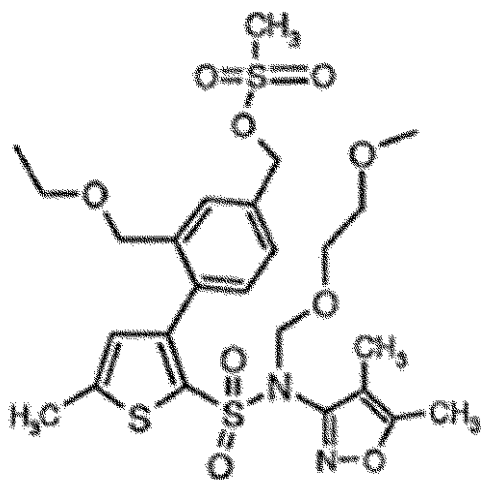


【0565】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、テトラヒドロフラン（70 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル8 g（0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性にした後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.7 gを得た。

【0566】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成



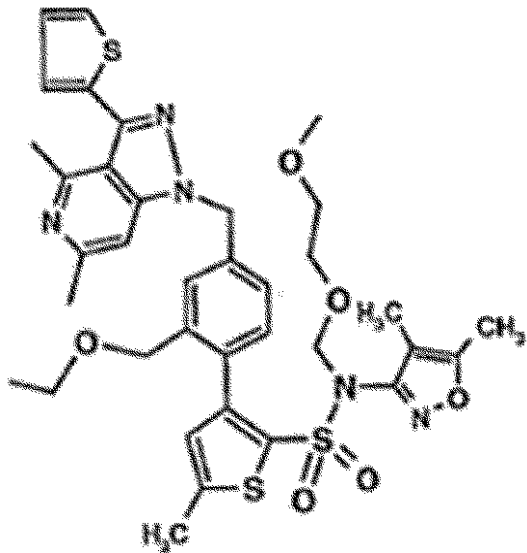
【0567】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン30 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩

化メタンスルホンル (0.6 ml、0.0073 モル) をに徐々に加えた。反応混合物を室温に3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル〕 - 5-メチルチオフェン-3-イル〕 - 3-エトキシメチルベンジルエステル 3.3 g を得た。

【0568】

○ステップ18：3-〔4- (4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル〕 - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

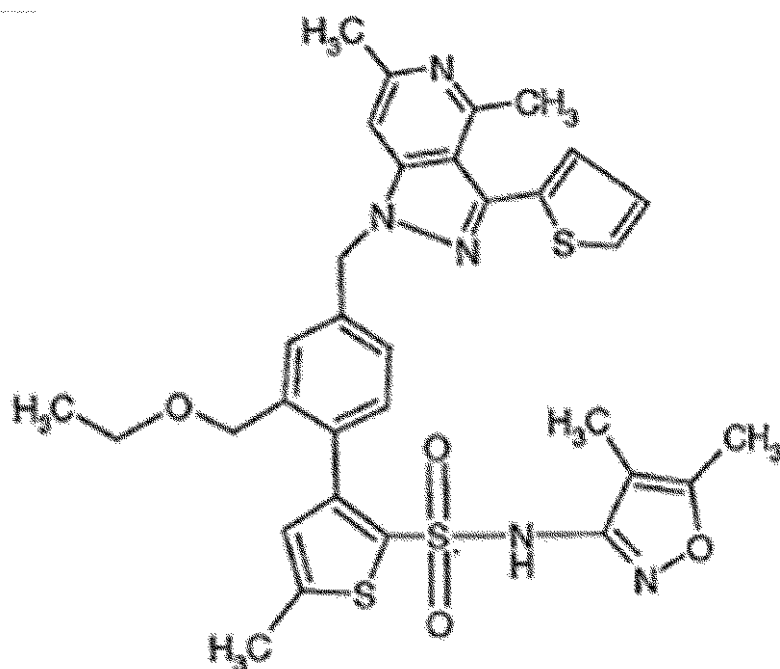


【0569】

4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (0.76 g、3.3 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.24 g、5 ミリモル) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル〕 - 5-メチルチオフェン-3-イル〕 - 3-エトキシメチルベンジルエステル (2 g、3.3 ミリモル) のN, N-ジメチルホルムアミド 10 ml の溶液を滴下した後、混合物を室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml) で希釈後、冷水 (10 ml) を加えた。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗 3-〔4- (4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル〕 - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0570】

○ステップ19：3-〔4- (4, 6-ジメチル-3-チオフェン-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) - 2-エトキシメチルフェニル〕 - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【0571】

エタノール（10ml）と6N塩酸水溶液（8ml）を、粗3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（2.1g、2.8ミリモル）に室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル（30ml x 3回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド320mgを得た。

【0572】

分子式： $C_{32}H_{33}N_5O_4S_3$

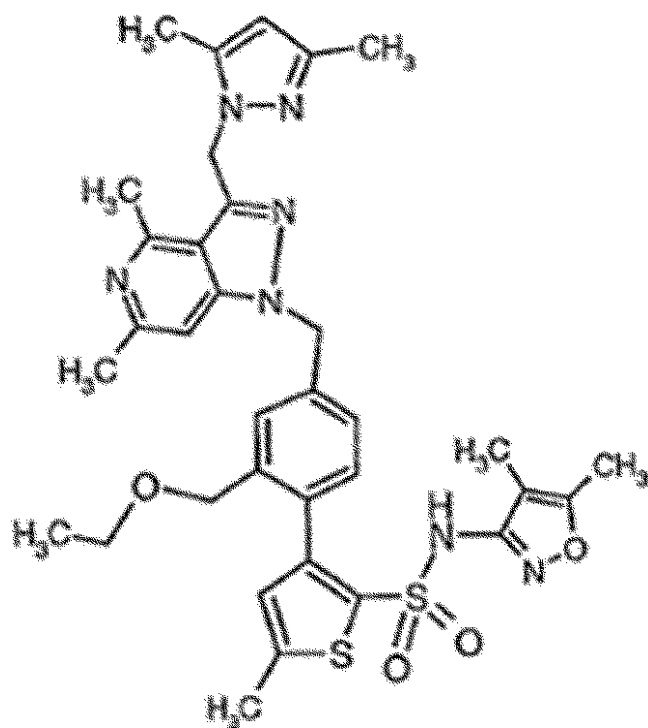
分子量：647.84

^1H NMR（DMSO-d₆）：1.01（t, J=7.2Hz, 3H）, 1.47（s, 3H）, 2.12（s, 3H）, 2.47（s, 3H）, 2.53（s, 3H）, 2.66（s, 3H）, 3.22-3.27（m, 2H）, 4.05（s, 2H）, 5.69（s, 2H）, 6.70-6.71（m, 1H）, 6.93-6.95（m, 1H）, 7.06-7.09（m, 1H）, 7.23-7.25（m, 1H）, 7.34（s, 1H）, 7.52-7.53（m, 2H）, 7.71-7.73（m, 1H）, 10.76（s, 1H）

マスペクトル：（m⁺）648.1

〔実施例15〕

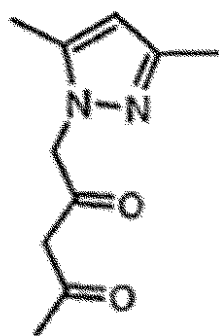
【0573】



3 - { 4 - [3 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イルメチル) - 4, 6 - ジメチル - ピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン - 1 - イルメチル] - 2 - エトキシメチルフェニル } - 5 - メチルチオフェン - 2 - スルホン酸 (4, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 3 - イル) アミド。

【 0 5 7 4 】

○ステップ 0 1 : 1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2, 4 - ジオンの合成

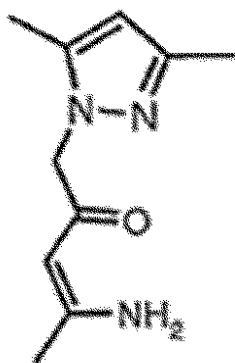


【 0 5 7 5 】

水素化ナトリウム (6 0 % 鉱油) (8 . 6 g、0 . 1 7 9 モル) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) に、乾燥窒素気流下に 0 °C で加えた。この混合物に 3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) 酢酸エチルエステル (3 0 g、0 . 1 6 4 モル) の乾燥アセトン (1 1 . 4 m l、0 . 1 9 6 モル) 溶液を加えた。反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌し、1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (1 0 0 m l x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) ペンタン - 2, 4 - ジオン 2 6 g を得た。

【 0 5 7 6 】

○ステップ 0 2 : 4 - アミノ - 1 - (3, 5 - ジメチルピラゾール - 1 - イル) - 3 - ペンエテ - 2 - オンの合成

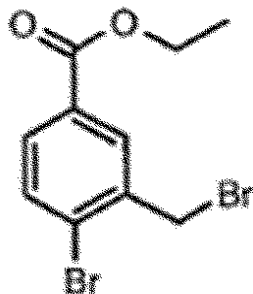


【0577】

1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)ペンタン-2,4-ジオン(26g、0.134モル)と酢酸アンモニウム(52g、0.675モル)混合物を、乾燥メタノール(260ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、4-アミノ-1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-3-ペンエテン-2-オン20gを得た。

【0578】

○ステップ03：4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

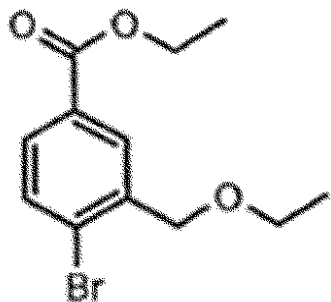


【0579】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル(28g、0.11モル)の四塩化炭素100mlの溶液に、N-ブロモサクシイミド22.65g(0.12モル)と過酸化ベンゾイル(1.4g、0.005モル、水中75%)を加え、混合物を10時間還流した。次いで混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。このようにして得た残渣をヘキサン(100ml)で粉碎して精製し固体生成物を得、濾過し、真空乾燥して、4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル17.5gを得た。

【0580】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

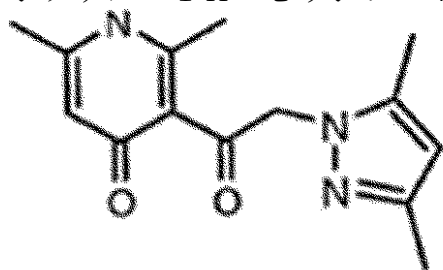


【0581】

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステル(17.5g、0.054mol)の冷却(0℃)したエタノール(30ml)溶液に、ナトリウムエトキシド(7g、0.074mol)とN,N-ジメチルフォルムアミド(12ml)を加えた。反応混合物を4時間室温で攪拌後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(100ml)に溶解した。酢酸エチル層を水、塩水溶液で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル12.5gを得た。

【0582】

○ステップ05: 3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

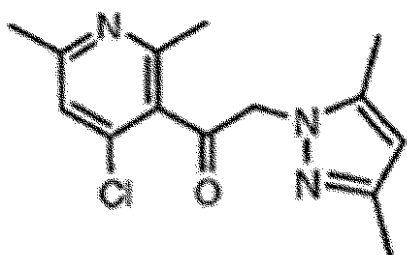


【0583】

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(30g、0.21mol)と4-アミノ-1-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-3-ペンテン-2-オン(20g、0.10mol)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。混合物を室温に冷却し、10%メタノール/酢酸エチルを溶出液に用いてシリカゲルカラムにより直接精製し、3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン6gを得た。

【0584】

○ステップ06: 1-(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノンの合成



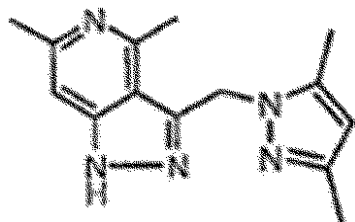
【0585】

3-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)アセチル]-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(6g、0.023mol)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を30℃で8時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、1-(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノン1.8gを得た。

【0586】

○ステップ07: 3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4,6-ジメ

チル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成

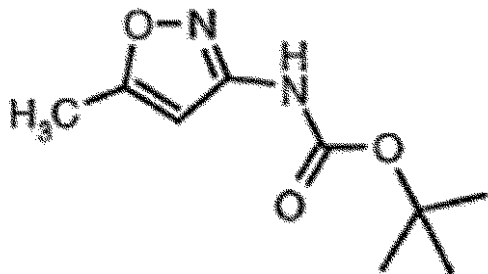


【0587】

1-(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)-2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)エタノン(1.8g、0.0065モル)をエタノール(10ml)に溶解した。この混合物にヒドラジン水和物(3.12ml、0.0624モル)を加えた後、酢酸を二滴加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流下に6時間維持した。反応混合物を室温に冷却後、真空下に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4,6-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジ0.5gを得た。

【0588】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

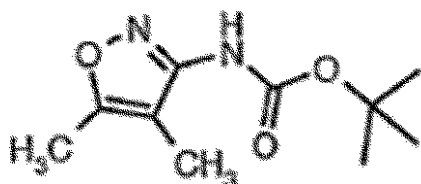


【0589】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得られた残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130gを得た。

【0590】

○ステップ09：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

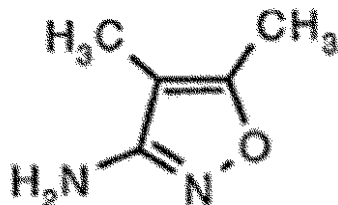


【0591】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間で加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して、(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0592】

○ステップ10：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

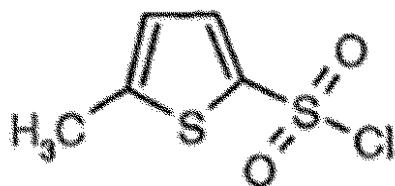


【0593】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0594】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



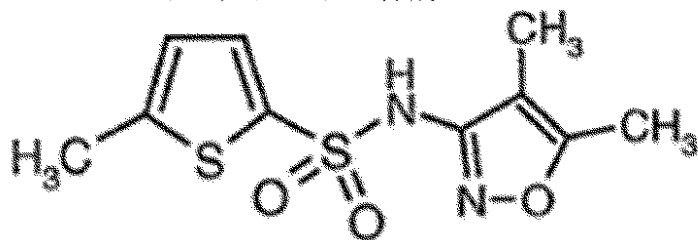
【0595】

2-メチルチオフエン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、クロルスルホン酸(105 ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃で加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。

最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 g を得た。

【0596】

○ステップ 12：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

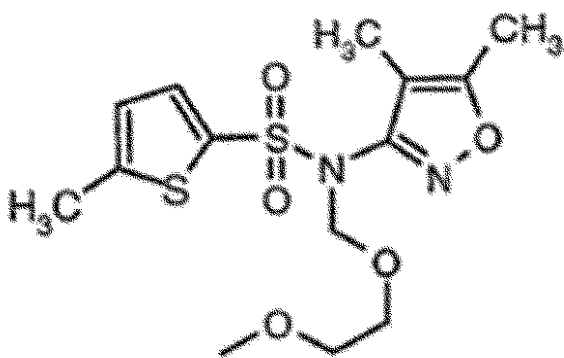


【0597】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃ で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

【0598】

○ステップ 13：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



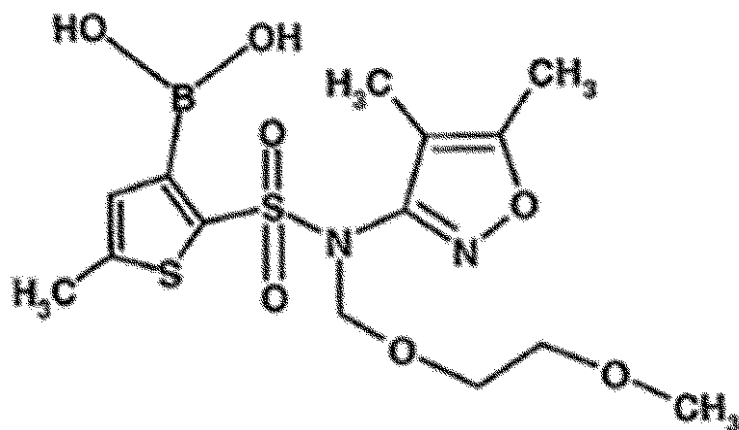
【0599】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を、N, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0℃ で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で 30 分間攪拌後、0℃ に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を 20 分間攪拌した後、氷水（25 ml

）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシエトキシメチル）アミド18.2 gを得た。

【0600】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

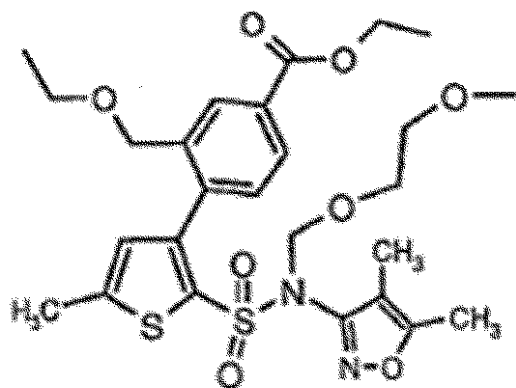


【0601】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（14 g、0.038モル）のテトラヒドロフラン（80 ml）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム（60 ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（15 ml、0.062モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（50 ml x 3回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフエンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た。

【0602】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

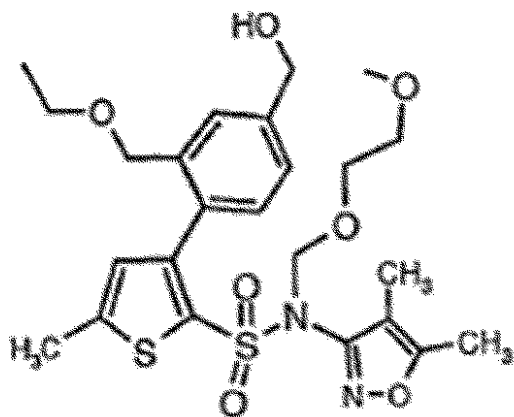


【0603】

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル (4 g、0.0139 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1 g、0.00142 モル) を乾燥窒素気流下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 20 ml に 4.3 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を 45 分以内に加え、反応物を 60 分間還流した。60 分後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5.5 g、0.0136 モル) の溶液を更に 45 分以内に加えた。次いで反応混合物を 4 時間還流後、室温で 12 時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル (100 ml)、次いで水を加えた。次いで有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0604】

○ステップ 16: 3-(2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

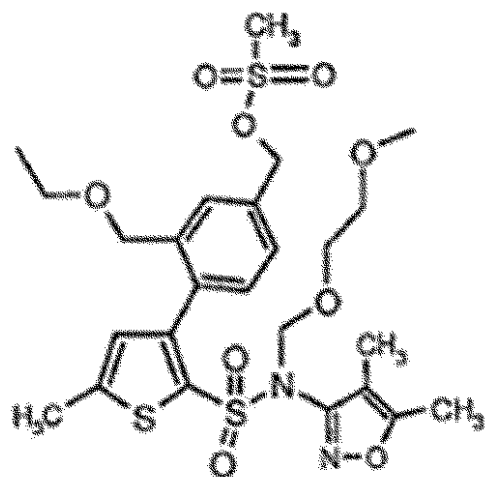


【0605】

水素化リチウムアルミニウム（1.4 g、0.037モル）を、攪拌しながらテトラヒドロフラン（20 ml）に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルフェニル）酢酸エチルエステル（8 g、0.014モル）のテトラヒドロフラン35 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液（水100 mlに1 gを溶解）を過剰の水素化リチウムアルミニウムに加えて不活性化した後、酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミド4.7 gを得た。

【0606】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

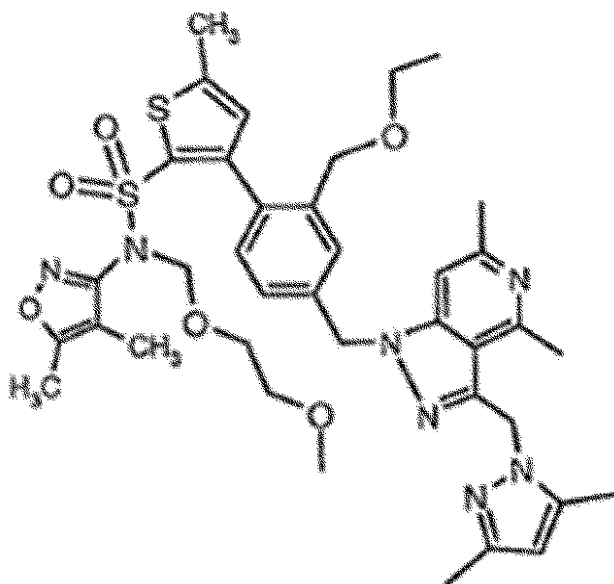


【0607】

N-エチルジイソプロピルアミン（2.13 ml、0.012モル）を3-（4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（3.2 g、0.0060モル）の塩化メチレン30 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（0.6 ml、0.0073モル）を徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物のメタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル3.3 gを得た。

【0608】

○ステップ18：3-〔4-〔3-（3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル）-4,6-ジメチルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-エトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

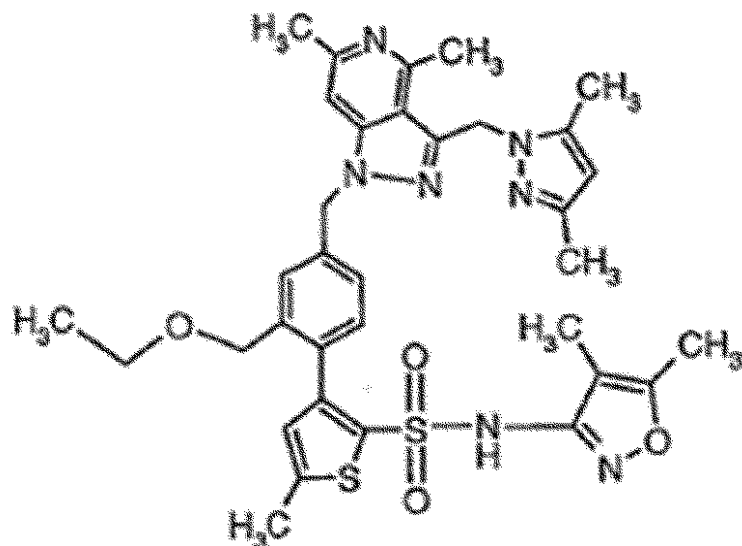


【0609】

3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン (0.45 g、0.0017 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.127 g、0.0026 mol) を乾燥窒素気流下、-15℃で分割して加えた。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-エトキシメチルベンジルエステル (1 g、0.0016 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド10 mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、粗3- {4- [3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-エトキシメチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド 1.5 gを粘稠な油状の塊として得た。

【0610】

○ステップ19：3- {4- [3- (3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-エトキシメチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【0611】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(6ml)を、粗3-{4-[3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-エトキシメチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.5g、1.96ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。次いで反応混合物を真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(30ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-{4-[3-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-エトキシメチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300mgを得た。

【0612】

分子式： $C_{34}H_{39}N_7O_4S_2$

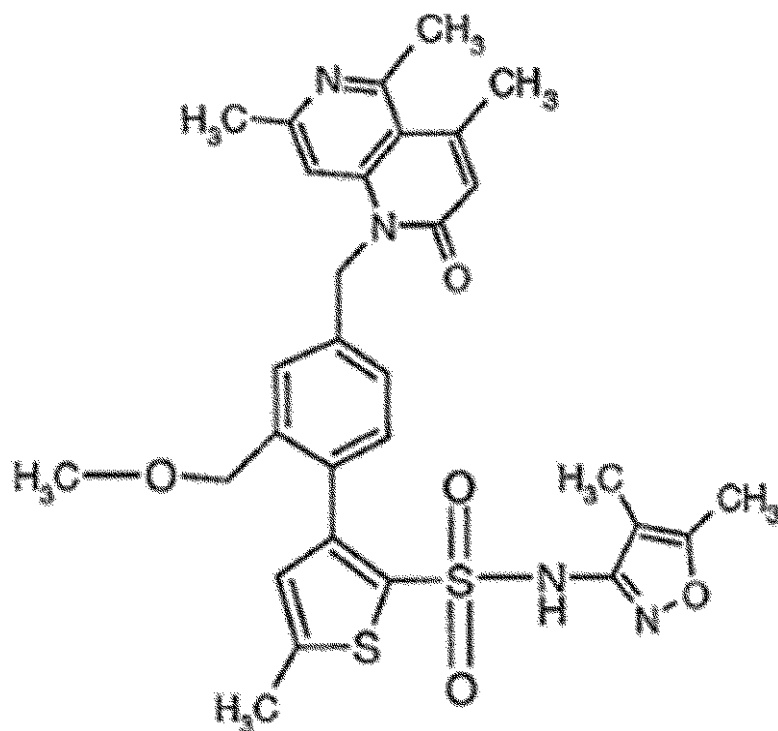
分子量：673.86

^1H NMR(DMSO- d_6)：1.02(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.51(s, 3H), 2.02(s, 3H), 2.13(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.47(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.76(s, 3H), 3.22-3.27(m, 2H), 4.04(s, 2H), 5.59(s, 2H), 5.60(s, 2H), 5.82(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.91-6.93(m, 1H), 7.00-7.02(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.43(s, 1H), 10.70(s, 1H)

マススペクトル：(m^{-1}) 674.2

[実施例16]

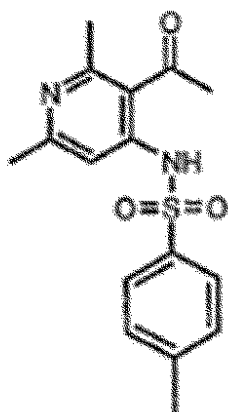
【0613】



3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0614】

○ステップ01：N-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミドの合成



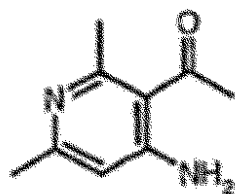
【0615】

トシルイソシアネート(52g、0.26モル)を3-アセチル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(20g、0.12モル)のアセトニトリル(200ml)の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後、混合物を2時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、N-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド30gをえた。

【0616】

○ステップ02：1-(4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)エタノンの

合成

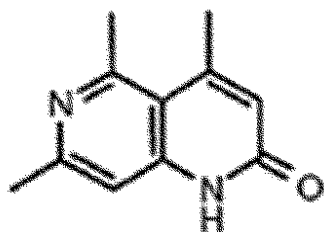


【0617】

N-(3-アセチル-2,6-ジメチルピリジン-4-イル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(30g、0.10モル)を、濃硫酸(30ml)に0℃で加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、粉碎水に注いだ。この混合物に固体炭酸ナトリウムを加えてpH8に調節し、塩化メチレン(100ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して1-(4-アミノ-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-3-イル)エタノン9gを低融点の固体として得た。

【0618】

○ステップ03: 4,5,7-トリメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

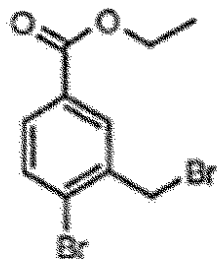


【0619】

1-(4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)エタノン(9g、0.054モル)とカルボトキシメチレントリフェニルホスホラン(21g、0.06モル)をキシレン(100ml)に加え、混合物を6時間攪拌、加熱還流下した。反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣にナトリウムエトキシド(2.1g)とエタノール20mlを加えた。混合物を6時間還流下に加熱攪拌後、真空下に蒸発し、残渣を水で希釈後攪拌下に濃塩酸を加えた。次いでこの混合物をエーテルで抽出した。エーテル抽出物を廃棄した。水層を固体炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4,5,7-トリメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン0.662gを得た。

【0620】

○ステップ04: 4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

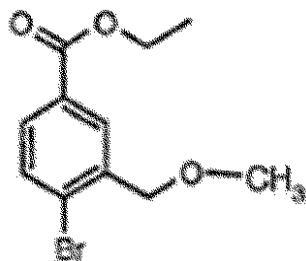


【0621】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル (28 g、0.11 モル) の四塩化炭素 (100 ml) 溶液に、N-ブロモサクシイミド (22.65 g、0.12 モル) と過酸化ベンゾイル (1.4 g、0.005 モル、水中75%) を加え、この混合物を10時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮後、こようにして得た残渣をヘキサン (100 ml) で粉碎して精製して固体生成物を得、濾過し真空乾燥して、4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステル 17.5 g を得た。

【0622】

○ステップ05：4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

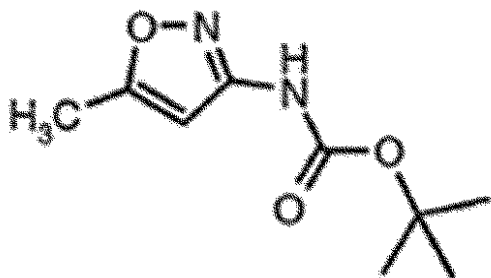


【0623】

メタノール 40 ml とナトリウムメトキシド 3 g (0.05 モル) の冷却 (0℃) 溶液に、4-ブロモ-3-(ブロモメチル)安息香酸エチルエステル (13 g、0.04 モル) のN,N-ジメチルフォルムアミド 12 ml 溶液を加えた。反応混合物を室温 (28-30℃) で2時間攪拌後、真空下に蒸発した。得られた残渣を希塩酸でpH1の酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル 9 g を得た。

【0624】

○ステップ06：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

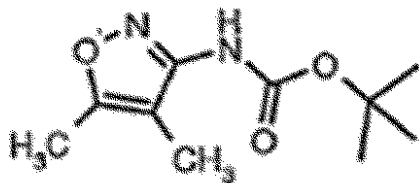


【0625】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン (100 g、1.019 モル) をピリジン (200 ml、2.545 モル) に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル (245 g、1.12 モル) を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル (500 ml) に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン (200 ml) に溶解し、室温で2時間放置すると固体が析出し、濾過し、冷トルエン (50 ml) で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 g を得た。

【0626】

○ステップ07：（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステルの合成

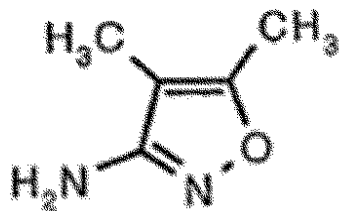


【0627】

（5－メチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（20 g、0.10 mol）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN，N，N'，N'－テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221 mol）を加えた。次いでこの反応混合物を－78℃に冷却した。この反応混合物にn－ブチルリチウム（106 ml、0.250 mol、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を－78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15 mol）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を－10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル22 gをえた。

【0628】

○ステップ08：4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミンの合成

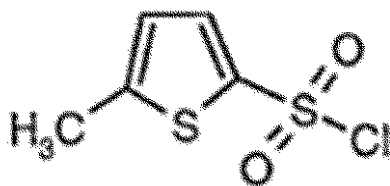


【0629】

（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イル）カルバミン酸tert－ブチルエステル（22 g、0.1036 mol）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108 mol）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミン9 gを得た。

【0630】

○ステップ09：5－メチルチオフエン－2－スルホニルクロライドの合成



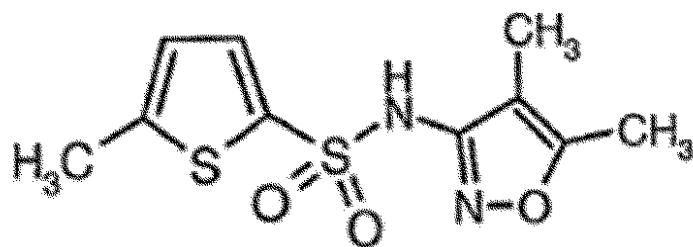
【0631】

2－メチルチオフエン（50 g、0.51 mol）のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸（105 ml、1.53 mol）のクロロホルム溶液に－5℃乃至0℃で加えた。次いで

反応混合物を 0℃で 3 時間維持した。次いで粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色液体の 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライ 16 g を得た。

【0632】

○ステップ 10：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

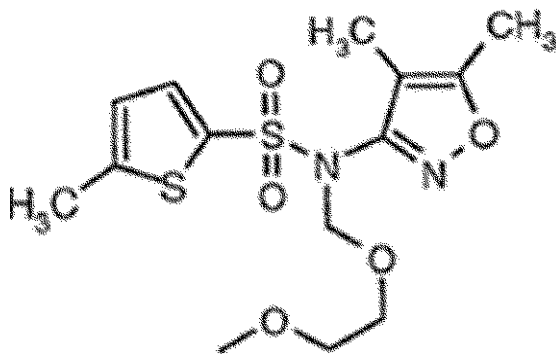


【0633】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（100 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

【0634】

○ステップ 11：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



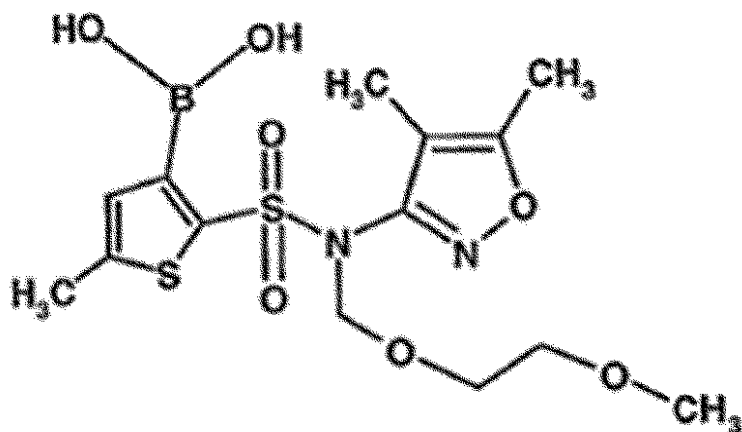
【0635】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60% 鉱油分散液）を、N, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0℃で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で 30 分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を 20 分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2 回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有

機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - 2 - (メトキシエトキシメチル) アミド 18.2 g を得た。

【0636】

○ステップ 12: 3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ) メチル] -5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

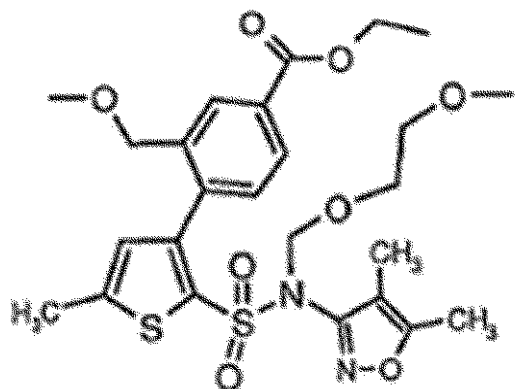


【0637】

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g, 0.038 mol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を、乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウム (60 ml, 0.097 mol, 15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml, 0.062 mol) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ) メチル] -5-メチルチオフェンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

【0638】

○ステップ 13: (4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

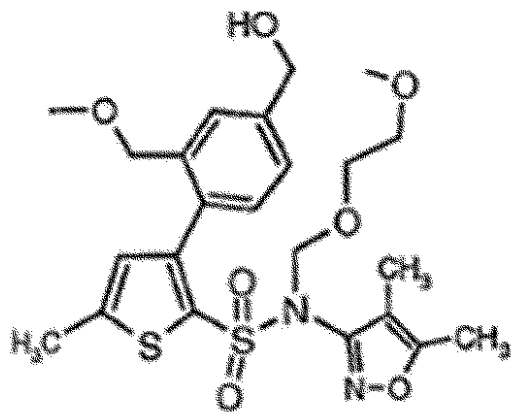


【0639】

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル（4 g、0.014 mol）のジメトキエタン（50 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（1 g、0.00142 mol）を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液（水 20 ml に 4.3 g）を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン 25 ml 中に 3.1 g、0.0076 mol）の溶液を 45 分以内に滴下後、反応混合物を 60 分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン 25 ml 中に 3.1 g、0.0076 mol）の溶液を更に 45 分以内に加えた。添加完了後、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、酢酸エチル（100 ml）と水で希釈した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4：1 ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル 5.5 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0640】

○ステップ 14：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチルアミドの合成

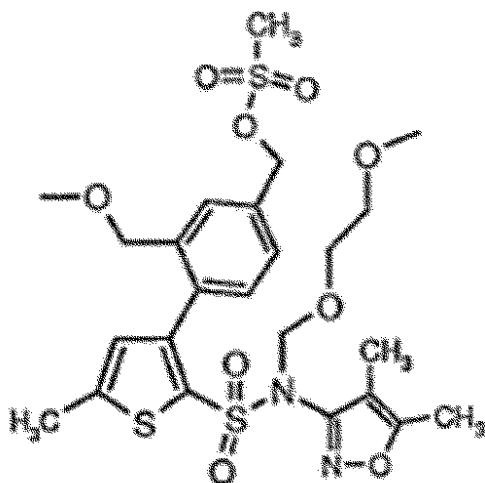


【0641】

水素化リチウムアルミニウム（0.7 g、0.018 モル）を、テトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に乾燥窒素気流下に 0℃ で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル（5.5 g、0.009 モル）のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ 4 時間攪拌した。次いで反応混合物を 0℃ に冷却し、温度を 0℃ に保ちながら苛性ソーダ水溶液（水 100 ml に 1 g を溶解）50 ml を滴下した。次いで酢酸エチル（25 ml x 2 回）で抽出した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチルアミド 2.7 g を得た。

【0642】

○ステップ 15：メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成

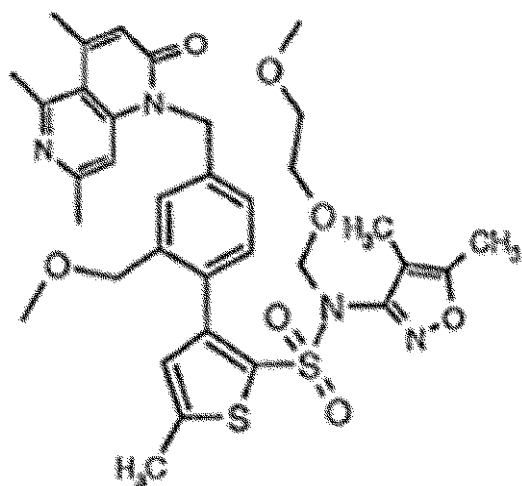


【0643】

N-エチルジイソプロピルアミン（2 ml、0.011 モル）を 3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-（メトキシメチル）アミド（2.6 g、0.0051 モル）の塩化メチレン 30 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホニル（0.5 ml、0.0061 モル）を反応混合物に徐々に加えた。添加終了後、反応混合物を室温に 3 時間維持後、氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステル 2.7 g を得た。

【0644】

○ステップ 16：3-〔2-メトキシメチル-4-（4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

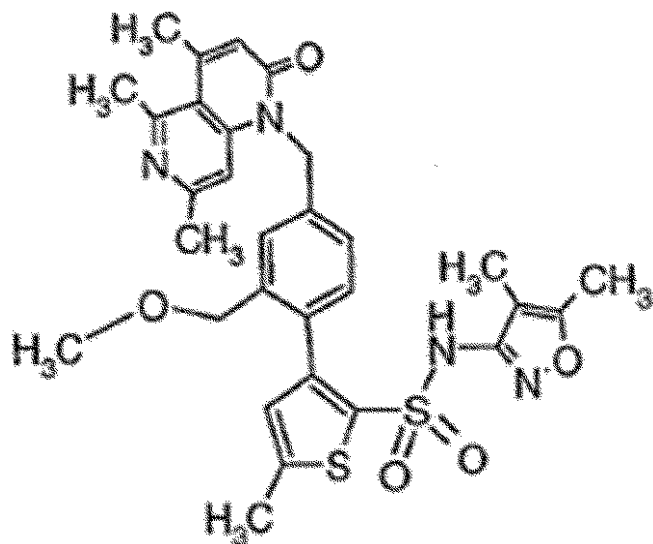


【0645】

4, 5, 7-トリメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.065 g、0.0034 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (0.25 g、0.0052 mol) を乾燥窒素気流下に、-15℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め、30分間攪拌した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-[2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メトキシメチルベンジルエステル (2.1 g、0.0035 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド10 mlの溶液を滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌後、酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗化合物を得、ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメトキシイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド1 gを粘稠な油状の塊として得た。

【0646】

○ステップ17：3-[2-メトキシメチル-4-(4, 5, 7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成



【0647】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.0g、1.46ミリモル)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流後、真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-メトキシメチル-4-(4,5,7-トリメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド100mgを得た。

【0648】

分子式： $C_{30}H_{32}N_4O_5S_2$

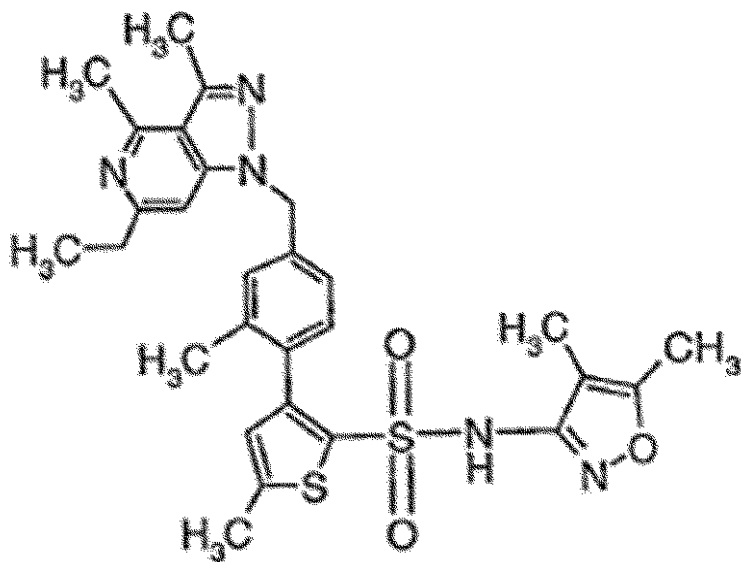
分子量：592.4

^1H NMR(DMSO- d_6): 1.46 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)

マスペクトル: (m^+) 593.1

[実施例17]

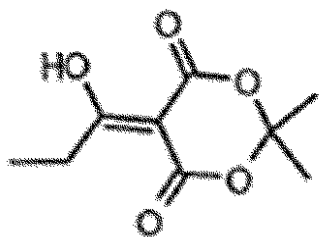
【0649】



3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0650】

○ステップ01: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4,6-ジオンの合成

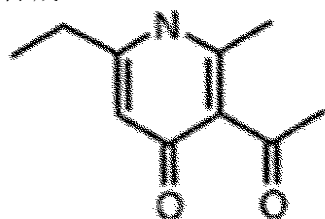


【0651】

塩化プロピオニル（35 ml、0.381 モル）をメルドラム酸（50 g、0.345 モル）のピリジン（60 ml、0.690 モル）と塩化メチレン（200 ml）溶液に 0℃ で 30 分以内に添加し、反応混合物の温度を放置して室温に上げ、1 時間攪拌した。次いで反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（200 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5-（1-ヒドロキシプロピリジン）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4，6-ジオン 50 g が結晶固体として得られた。

【0652】

○ステップ 02：3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

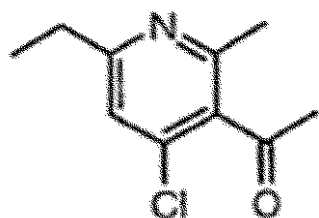


【0653】

5-（1-ヒドロキシプロピリジン）-2，2-ジメチル-1，3-ジオキサン-4，6-ジオン（37.8 g、0.189 モル）と 4-アミノ-3-ペンテン-2-オン（12.5 g、0.126 モル）混合物を、120℃ で 2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、粗化合物を溶出液として 10% メタノール／酢酸エチルを用いて、シリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の 3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン 6 g を得た。

【0654】

○ステップ 03：1-（4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル）エタノンの合成



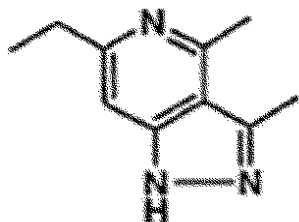
【0655】

3-アセチル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン（5 g、0.027 モル）をオキシ塩化リン 10 ml に 0℃ で加えた。次いで反応混合物を攪拌しながら 50℃ に加熱し、この温度で 8 時間維持した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、このようにして得た残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 に塩基性にした後、塩化メチレン（

50 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色油状液体の1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン3.2 gを得た。

【0656】

○ステップ04：6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

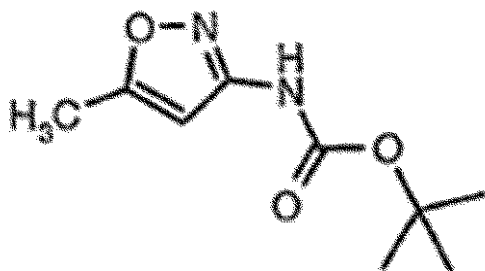


【0657】

1-(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)エタノン(1.7 g、0.0086 mol)をエタノール(20 ml)に溶解し、ヒドラジン水和物(2.15 ml、0.038 mol)を加えた。反応混合物を徐々に加熱して還流し、還流を4時間維持した。次いで反応混合物を真空下に蒸発し、粗化合物の残渣を氷に投入した。このようにして得た固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1 gを得た。

【0658】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

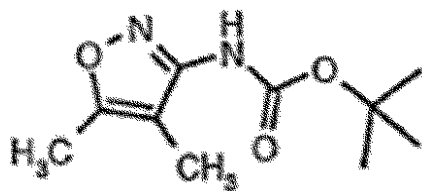


【0659】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100 g、1.019 mol)をピリジン(200 ml、2.545 mol)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245 g、1.12 mol)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500 ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸、次いで水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200 ml)に溶解し、室温で2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して、(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0660】

○ステップ06：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

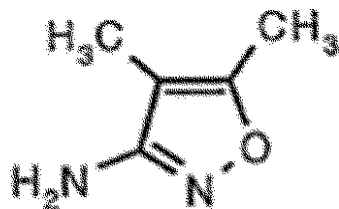


【0661】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(20 g、0.10モル)を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン(150 ml)に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン(35 ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12 ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60 ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50 ml)で洗浄し、真空乾燥して(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0662】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

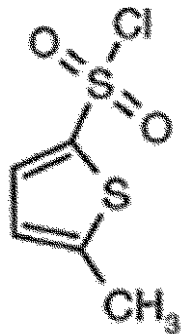


【0663】

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22 g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22 ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100 ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0664】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成



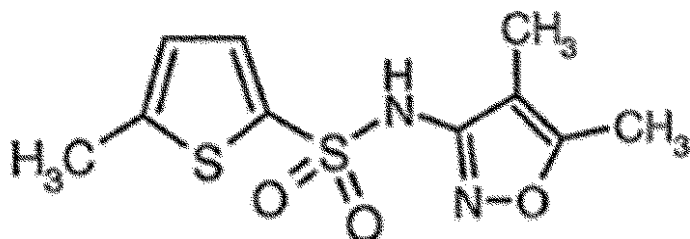
【0665】

2-メチルチオフエン(50 g、0.51モル)のクロロホルム(100 ml)溶液を、

クロロスルホン酸（105 ml、1.53 モル）のクロロホルム溶液に -5°C 乃至 0°C で加えた。反応混合物を 0°C で3時間維持し、粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド 16 gを得た。

【0666】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

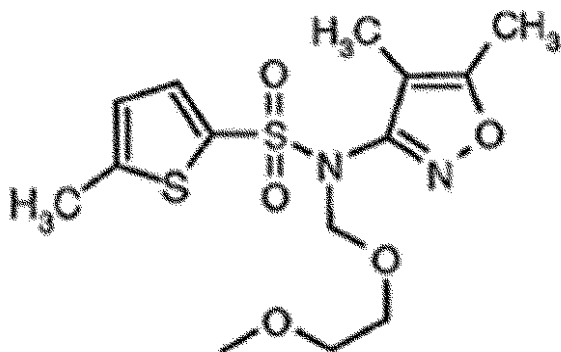


【0667】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081 モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055 モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0°C で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 gを得た。

【0668】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



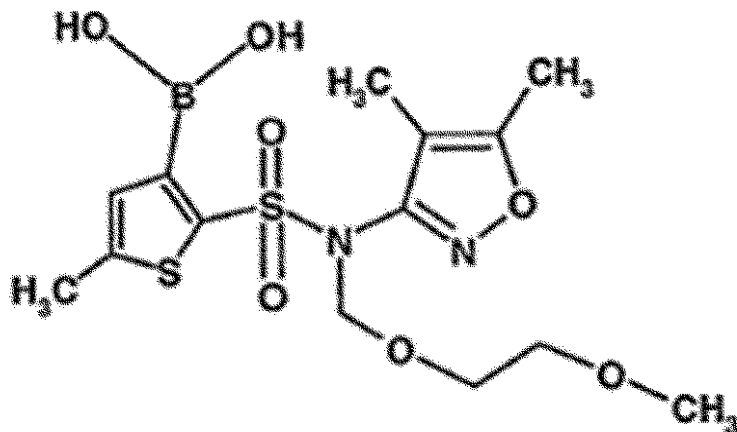
【0669】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07 モル、60%鉱油分散液）を、N,N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0°C で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060 モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に上げ、室温で30分間攪拌後、反応混合物を 0°C に再冷却した後、この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064 モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を 0°C に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（2

5 ml) を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル (50 ml x 2 回) で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - 2- (メトキシエトキシメチル) アミド 18.2 g を得た。

【0670】

○ステップ 11: 3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシ) メチル] -5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

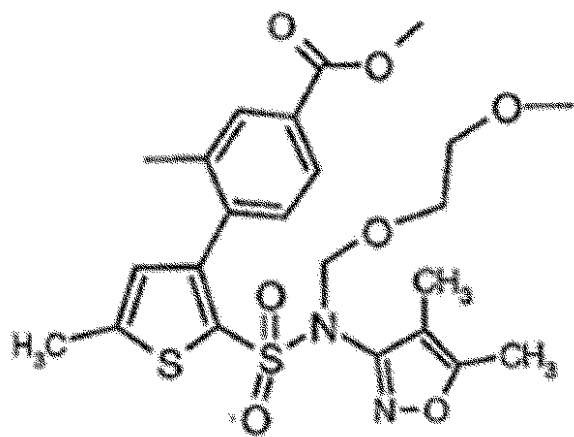


【0671】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミド (14 g, 0.038 mol) のテトラヒドロフラン (80 ml) 溶液を、乾燥窒素雰囲気下に -78 °C に冷却した。この溶液に n-ブチルリチウム (60 ml, 0.097 mol, 15% ヘキサン溶液) を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を -78 °C で 1 時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に 0 °C に上げた後、反応混合物を 30 分間攪拌した。反応混合物を -78 °C に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル (15 ml, 0.062 mol) をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に 0 °C に上げ、反応混合物を 1 時間攪拌した。次いで反応混合物を -10 °C に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシ) メチル] -5-メチルチオフエンスルホンアミド 15 g を濃厚な油状の塊として得た。

【0672】

○ステップ 12: (4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフエン-3-イル} -3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

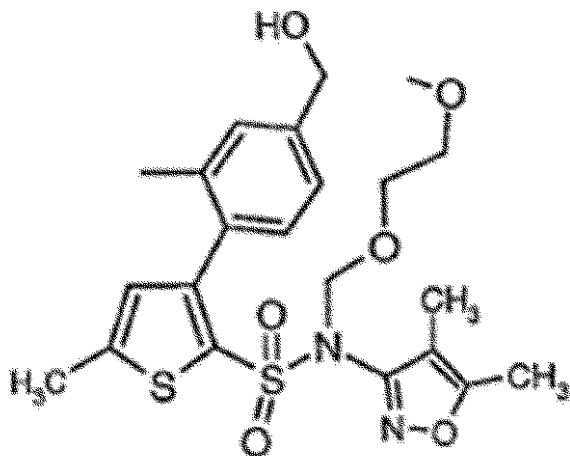


【0673】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル(4.72g、0.0247モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(1.45g、0.002モル)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水30mlに6.5g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を45分以内に滴下後、反応混合物を60分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を更に45分以内に加えた。反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。混合物を冷却した後、酢酸エチル(100ml)と水で希釈し、有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メチル安息香酸メチルエステル9.7gを淡黄色油状の塊として得た。

【0674】

○ステップ13: 3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル)アミドの合成

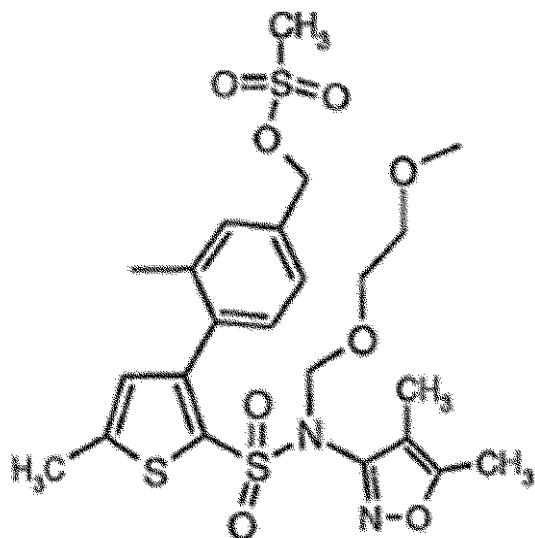


【0675】

水素化リチウムアルミニウム（1 g、0.026モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステル（9.7 g、0.019モル）のテトラヒドロフラン75 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に保ちながら苛性ソーダ水溶液（50 ml）（水100 mlに1 gを溶解）を滴下した。混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を1：3ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド5.7 gを得た。

【0676】

○ステップ14：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成



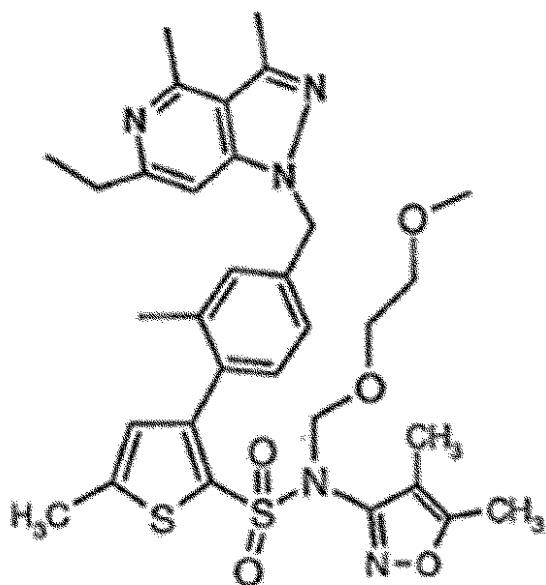
【0677】

N-エチルジイソプロピルアミン（3 ml、0.017モル）を3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（5.7 g、0.012モル）の塩化メチレン40 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（1.16 ml、0.014モル）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を室温に3時間維持した。次いで反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステル6 gを得た。

【0678】

○ステップ15：3-〔4-（6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ〔4,3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホ

ン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

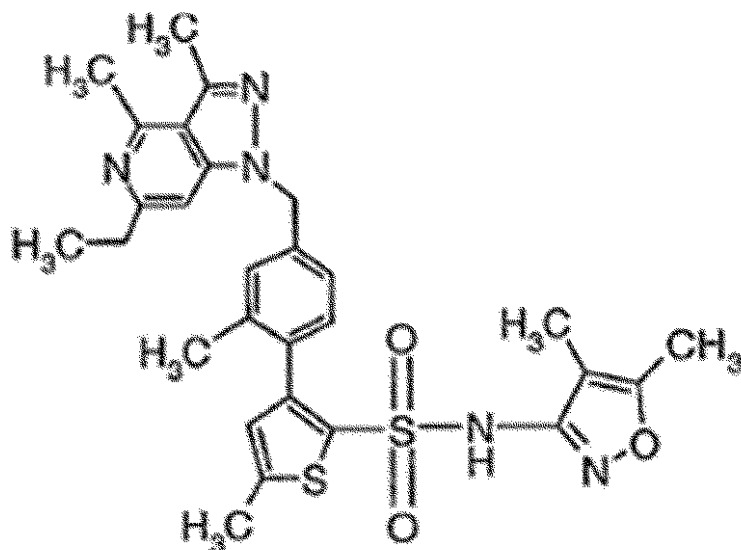


【０６７９】

６－エチル－３，４－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン（０．５９ｇ、３．５ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミド（５ｍｌ）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（６０％鉱油）（０．２６ｇ、５．４ミリモル）を乾燥窒素気流下に、－１５℃で分割して加えた。添加完了後、反応混合物を室温に暖め、３０分間攪拌した。次いで反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メチルベンジルエステル（２ｇ、３．５ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミドの５ｍｌ溶液を滴下した。次いで混合物を室温で２４時間攪拌後、酢酸エチル（４０ｍｌ）、次いで冷水１０ｍｌで希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。次いで最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、３－〔４－（６－エチル－３，４－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－メチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミド２ｇを粘稠な油状の塊として得た。

【０６８０】

○ステップ１６：３－〔４－（６－エチル－３，４－ジメチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル）－２－メチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミドの合成



【0681】

95%エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2g、3.13ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。この溶液の最後に酢酸でpH5に調節した後に、この混合物を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(6-エチル-3,4-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300mgを得た。

【0682】

分子式： $C_{28}H_{31}N_5O_3S_2$

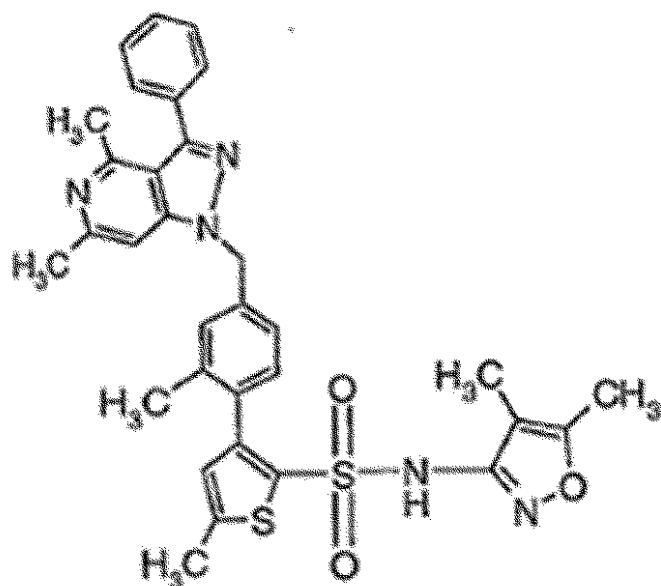
分子量：549.72

^1H NMR(DMSO- d_6): 1.26 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 5H), 5.49 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)

マスペクトル: ($m+1$) 550.2

[実施例18]

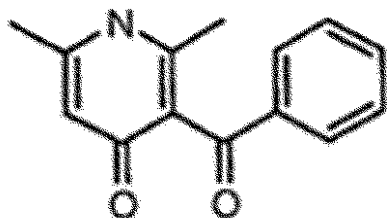
【0683】



3-(4,6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0684】

○ステップ01：3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

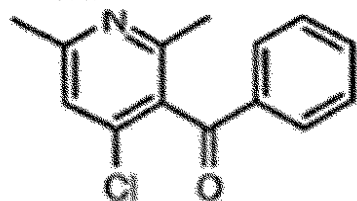


【0685】

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(15ml、0.10モル)と3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オン(5.8g、0.036モル)の混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより10%メタノール/酢酸エチルで所望画分を溶出して精製し、3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン2gを得た。

【0686】

○ステップ02：(4-クロロ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)フェニルメタノンの合成



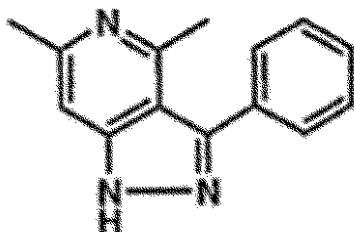
【0687】

3-ベンゾイル-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オン(2g、0.008モル)

）をオキシ塩化リン 15 ml に 0℃ で加えた。混合物を攪拌しながら 100℃ に加熱し、その温度で 8 時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発して処理した。生成残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン（50 ml x 2 回）で抽出した。一緒にした抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、（4-クロロ-2、6-ジメチルピリジン-3-イル）フェニルメタノン 2 g を得た。

【0688】

○ステップ 03：4、6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

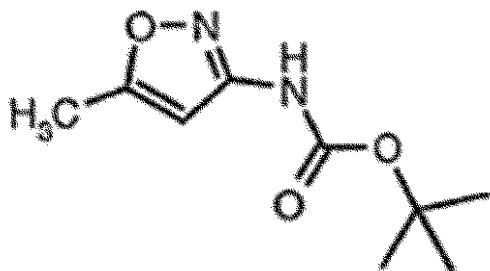


【0689】

（4-クロロ-2、6-ジメチルピリジン-3-イル）フェニルメタノン（2 g、0.0008 モル）をエタノール（15 ml）に取った後、ヒドラジン水和物（3 ml、0.06 モル）と酢酸 2 滴を加えた。反応混合物の温度徐々に上げて還流し、6 時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷水に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、4、6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン 1.61 g を得た。

【0690】

○ステップ 04：（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

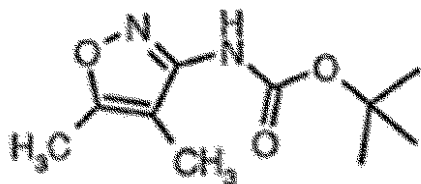


【0691】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン（100 g、1.019 モル）をピリジン（200 ml、2.545 モル）に溶解後、この混合物を 0℃ に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル（245 g、1.12 モル）を 1 時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に 60 乃至 70℃ で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル（500 ml）に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン（200 ml）に溶解し、室温で 2 時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル 130 g を得た。

【0692】

○ステップ 05：（4、5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

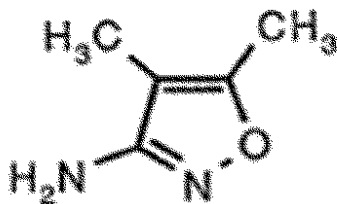


【0693】

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミンtert-ブチル酸エステル(20g、0.10モル)を窒素雰囲気下にヘキサン(150ml)に溶解し、これにN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン(35ml、0.221モル)を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム(106ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液)を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル(12ml、0.15モル)をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液(60ml)で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン(50ml)で洗浄し、真空乾燥して、(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル22gを得た。

【0694】

○ステップ06：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

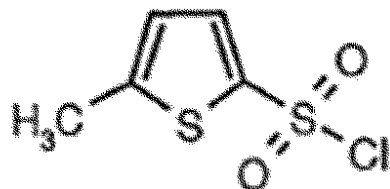


【0695】

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(22g、0.1036モル)を0℃でトリフルオロ酢酸(22ml、0.3108モル)に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン(100ml x 2回)で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9gを得た。

【0696】

○ステップ07：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成



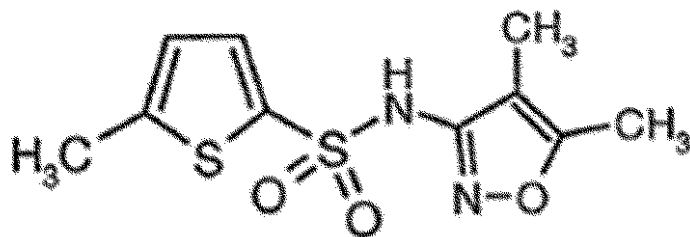
【0697】

2-メチルチオフェン(50g、0.51モル)のクロロホルム溶液を、クロロスルホン酸(105ml、1.53モル)のクロロホルム溶液に-5℃乃至0℃に加えた。反応混合物を0℃で3時間維持した。次いで粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェ

ン-2-スルホニルクロライ 16 g を得た。

【0698】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

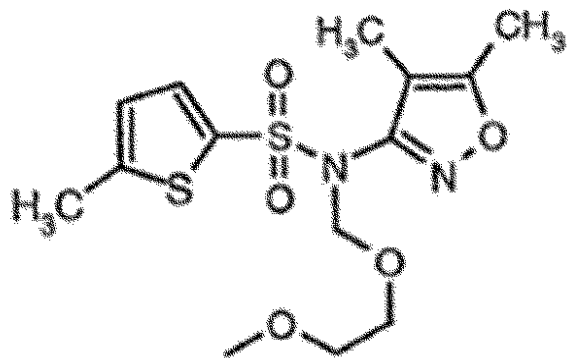


【0699】

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4，5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に0℃で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にし、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 g を得た。

【0700】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



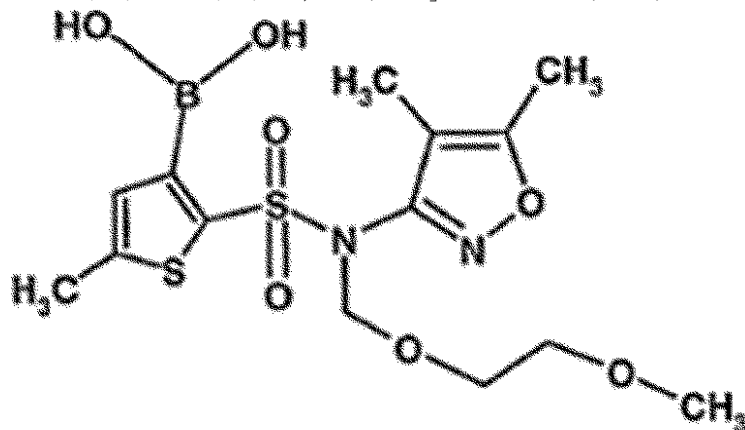
【0701】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）をN，N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキシエトキシメチルクロリド（8.03 g、0.064モル）を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル（90 ml）を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水（25 ml）を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル／ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-

ースルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシエトキシメチル）アミド １８．２ g を得た。

【０７０２】

○ステップ１０：３－ボロノ－Ｎ－（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾリル）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシ）メチル〕－５－メチルチオフエンスルホンアミドの合成

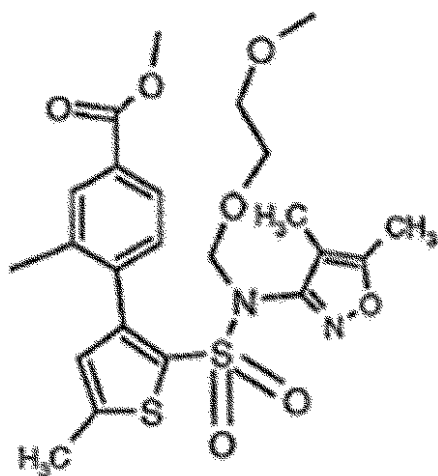


【０７０３】

５－メチルチオフエン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）（２－メトキシエトキシメチル）アミド（１４ g、０．０３８モル）のテトラヒドロフラン（８０ m l）溶液を、乾燥窒素雰囲気下に－７８℃に冷却した。この溶液にｎ－ブチルリチウム（６０ m l、０．０９７モル、１５％ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を－７８℃で１時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に０℃に上げた後、反応混合物を３０分間攪拌した。反応混合物を－７８℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（１５ m l、０．０６２モル）をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に０℃に上げ、反応混合物を１時間攪拌した。次いで反応混合物を－１０℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル（５０ m l x ３回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、３－ボロノ－Ｎ－（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾリル）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシ）メチル〕－５－メチルチオフエンスルホンアミド １５ g を濃厚な油状の塊として得た。

【０７０４】

○ステップ１１：（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフエン－３－イル〕－３－メチル安息香酸メチルエステルの合成

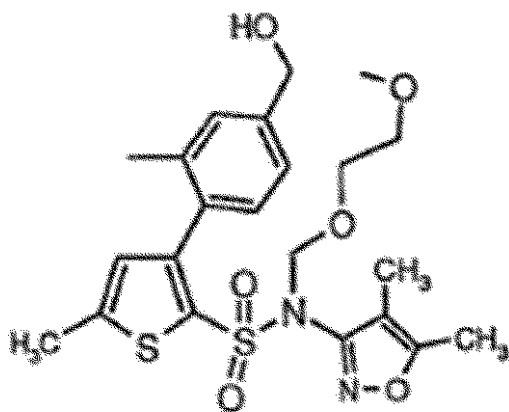


【0705】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル (4.72 g、0.0247 モル) のジメトキエタン (50 ml) の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロライド (1.45 g、0.002 モル) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 30 ml に 6.5 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.012 モル) の溶液を 45 分以内に加えた後、反応物を 60 分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾール)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキエタン 25 ml 中に 5 g、0.012 モル) の溶液を更に 45 分以内に加えた。反応混合物を 4 時間還流後、12 時間室温で攪拌した。混合物を冷却し、酢酸エチル (100 ml) と水で希釈し、有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を 4:1 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステル 9.7 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0706】

○ステップ 12: 3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル) アミドの合成

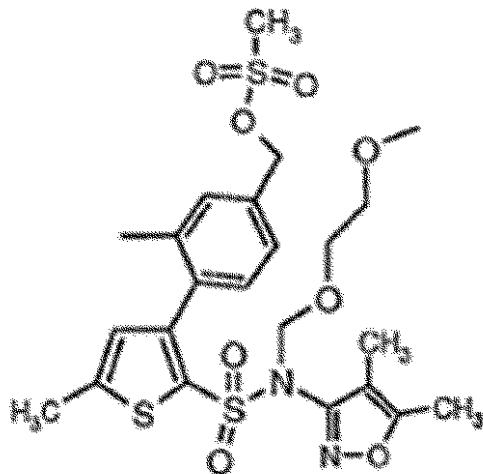


【0707】

水素化リチウムアルミニウム (1 g、0.026 モル) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に 0 °C で加えた後、4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル}-3-メチル安息香酸メチルエステル (9.7 g、0.019 モル) のテトラヒドロフラン 75 ml の溶液を加えた。反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌後、温度を室温に上げ混合物を 4 時間攪拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、温度を 0 °C に保ちながら苛性ソーダ水溶液 (50 ml) (水 100 ml に 1 g を溶解) を 0 °C で加えた後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を 1:3 ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル) アミド 5.7 g を得た。

【0708】

○ステップ13：メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

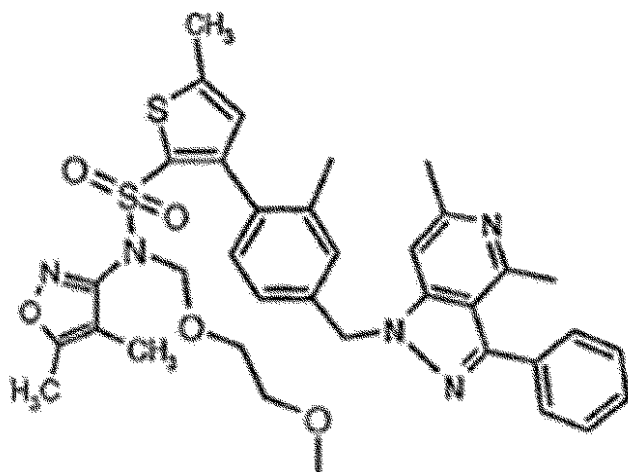


【0709】

N-エチルジイソプロピルアミン(3ml、0.017mol)を3-(4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(5.7g、0.012mol)の塩化メチレン40ml溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド(1.16ml、0.014mol)を徐々に反応混合物に加えた。添加完了後、反応混合物を室温に3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステル6gを得た。

【0710】

○ステップ14：3-〔4-(4,6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

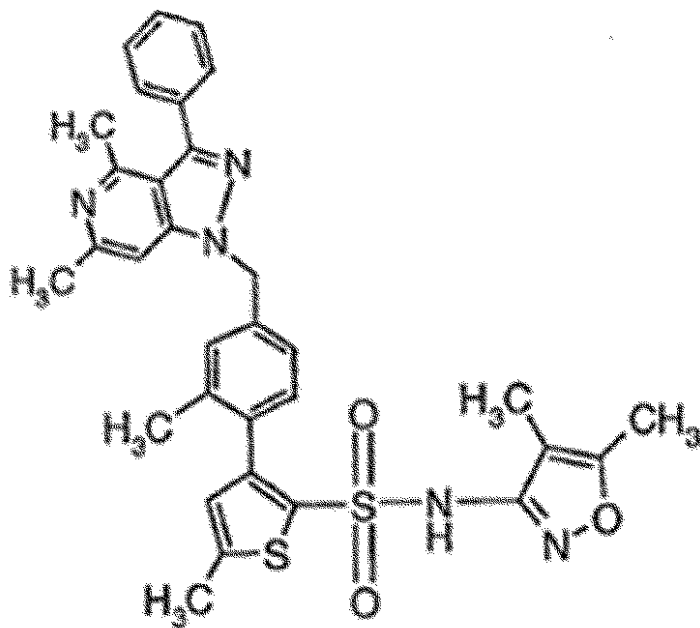


【0711】

4, 6-ジメチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(749 mg、3.5ミリモル)のジメチルフォルムアミド(15 ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(0.24 g、5ミリモル)、を窒素下-15℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に再冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メチルベンジルエステル(2 g、3.5ミリモル)のN, N-ジメチルフォルムアミド10 mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.2 gを粘稠な油状の塊として得た。

【0712】

○ステップ15: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0713】

エタノール(10 ml)と6N塩酸水溶液(8 ml)を、粗3-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.2 g、2.95ミリモル)に室温で加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した後、真空下に濃縮した。このようにして得た残渣を水で希釈後、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。次いでこの混合物を酢酸エチル(25 ml x 3回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製し、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド300 mgを得た。

【0714】

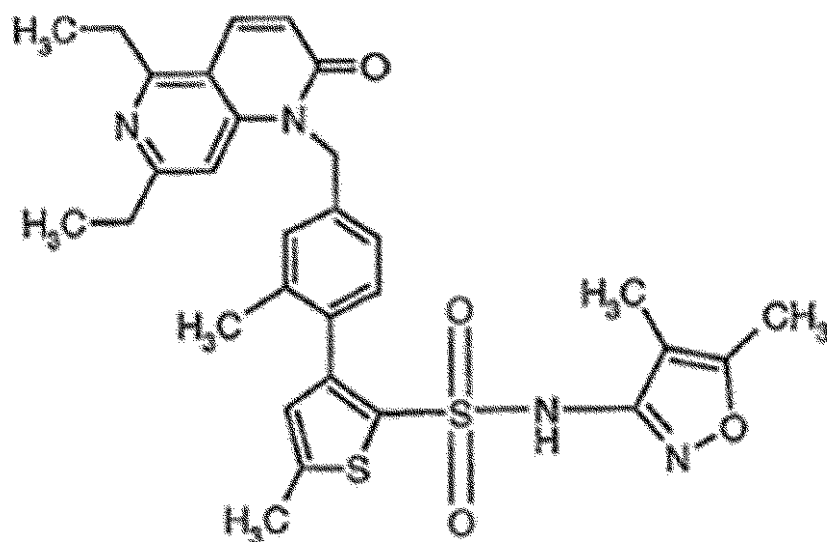
分子式： $C_{32}H_{31}N_5O_3S_2$

分子量：597.76

 ^1H NMR (DMSO d_6) : 1.46 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.89-6.91 (m, 1H), 6.98-7.00 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.50-7.68 (m, 6H), 10.75 (s, 1H)
マスペクトル：(m^{+1}) 598.2

〔実施例19〕

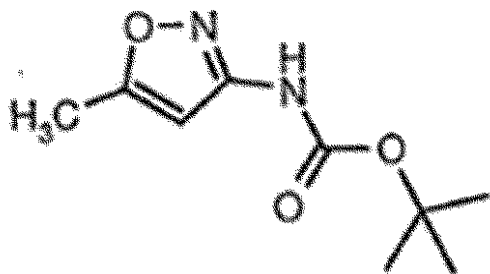
【0715】



3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0716】

○ステップ01：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成



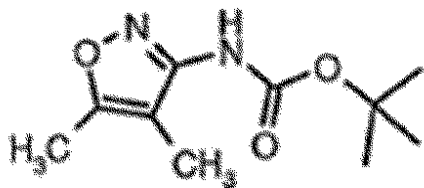
【0717】

5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミン(100g、1.019モル)をピリジン(200ml、2.545モル)に溶解後、この混合物を0℃に冷却した。この反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル(245g、1.12モル)を1時間に加えた。添加完了後、反応混合物を室温で12時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に60乃至70℃で濃縮した。このようにして得た残渣を酢酸エチル(500ml)に溶解した。酢酸エチル層を希塩酸で洗浄後、水、塩水洗浄を行った。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して粗生成物を得た。粗生成物を熱トルエン(200ml)に溶解し、室温で

2時間放置して固体を析出し、濾別し、冷トルエン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル130 gを得た。

【0718】

○ステップ02：（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

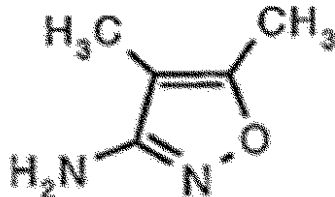


【0719】

（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（20 g、0.10モル）を乾燥窒素雰囲気下にヘキサン（150 ml）に溶解し、これにN, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（35 ml、0.221モル）を加えた。次いでこの反応混合物を-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（106 ml、0.250モル、15%ヘキサン溶液）を、反応混合物温度を-78℃に維持しながら30分間に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、ヨウ化メチル（12 ml、0.15モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物を-10℃で4時間攪拌した。次いで反応混合物を塩化アンモニウム飽和溶液（60 ml）で反応停止した。このようにして得た固体を濾別し、冷ヘキサン（50 ml）で洗浄し、真空乾燥して、（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル22 gを得た。

【0720】

○ステップ03：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

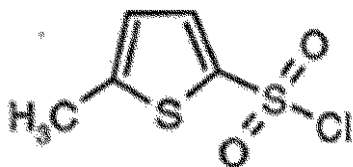


【0721】

（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（22 g、0.1036モル）を0℃でトリフルオロ酢酸（22 ml、0.3108モル）に分割して加えた。添加完了後、反応混合物を60℃に暖め2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした。生成物を塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色固体の4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミン9 gを得た。

【0722】

○ステップ04：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

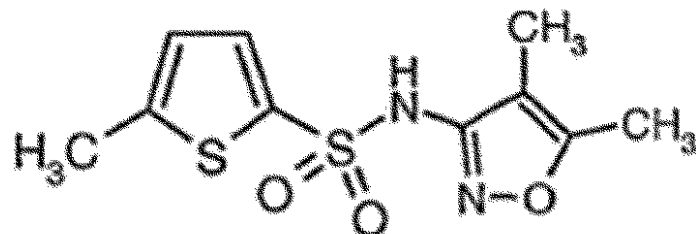


【0723】

2-メチルチオフェン（50 g、0.51モル）のクロロホルム（100 ml）溶液を、クロルスルホン酸（105 ml、1.53モル）のクロロホルム溶液に -5°C 乃至 0°C で加えた。次いで反応混合物を 0°C で3時間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、クロロホルム（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド 16 gを得た。

【0724】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

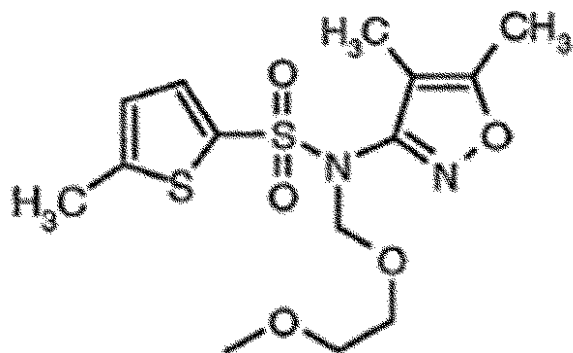


【0725】

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライド（16.0 g、0.081モル）の塩化メチレン（25 ml）溶液を、3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾール（6.2 g、0.055モル）とジメチルアミノピリジン（500 mg）のピリジン（40 ml）溶液に 0°C で加えた。添加完了後、反応混合物の温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。次いで有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 18 gを得た。

【0726】

○ステップ06：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成



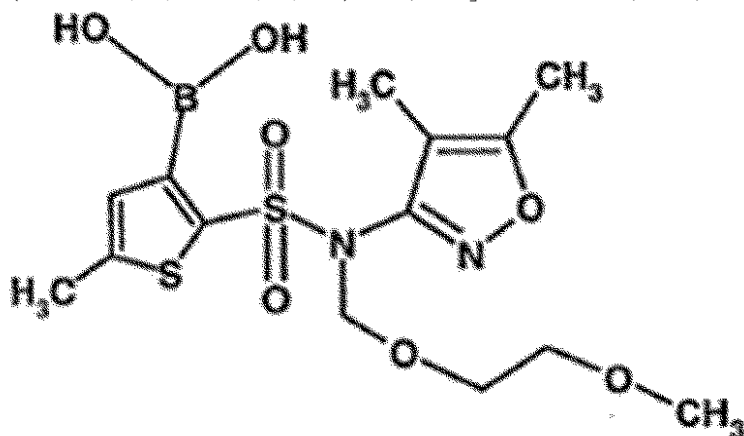
【0727】

水素化ナトリウム（3.4 g、0.07モル、60%鉱油分散液）を、N, N-ジメチルフォルムアミド（40 ml）に乾燥窒素気流下に攪拌しながら 0°C で加えた後、5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（16.5 g、0.060モル）をそれに加えた。添加完了後、反応混合物の温度を徐々

に室温に上げ、室温で30分間攪拌後、0℃に再冷却した後、この反応混合物にメトキシトキシメチルクロリド(8.03g、0.064モル)を滴下した。添加完了後、反応混合物の温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、これに酢酸エチル(90ml)を加えて反応混合物を20分間攪拌した後、氷水(25ml)を反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(50ml x 2回)で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を真空下に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-(メトキシエトキシメチル)アミド18.2gを得た。

【0728】

○ステップ07：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

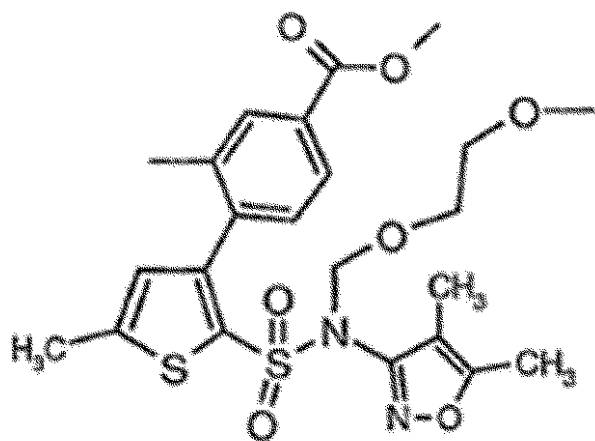


【0729】

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(14g、0.038モル)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液を、乾燥窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウム(60ml、0.097モル、15%ヘキサン溶液)を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、反応混合物の温度を徐々に0℃に上げた後、反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル(15ml、0.062モル)をそれに加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、反応混合物を1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を反応混合物に徐々に加えた後、酢酸エチル(50ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド15gを濃厚な油状の塊として得た。

【0730】

○ステップ08：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

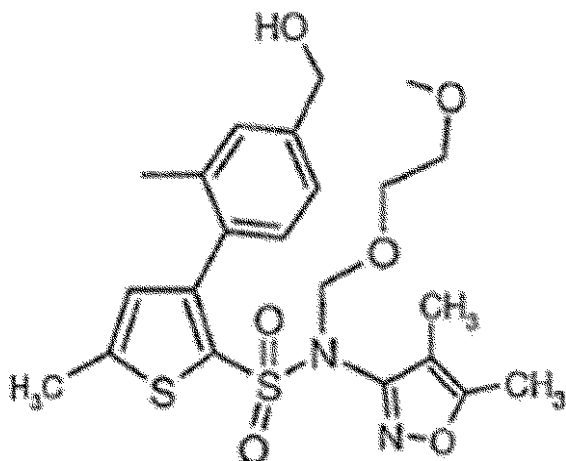


【0731】

4-ブロモ-3-メチル安息香酸メチルエステル(4.72g、0.0247モル)のジメトキエタン(50ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(1.45g、0.002モル)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水30mlに6.5g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を45分以内に滴下後、反応物を60分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N-(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に5g、0.012モル)の溶液を更に45分以内に加えた。反応混合物を4時間還流し、12時間室温で攪拌後冷却し、酢酸エチル(100ml)と水で希釈した。有機層を分離し、水層を更に酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出し、一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物を4:1ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチル]スルファモイル}-5-メチルチオフェン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステル9.7gを淡黄色油状の塊として得た。

【0732】

○ステップ09: 3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシ)メチルアミドの合成

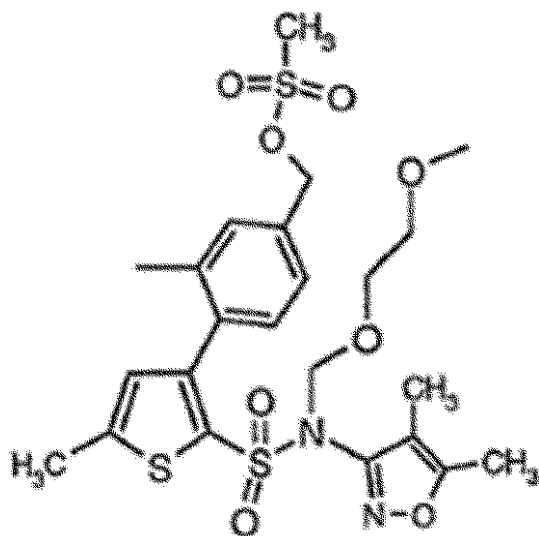


【0733】

水素化リチウムアルミニウム（1 g、0.026モル）をテトラヒドロフラン（15 ml）の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステル（9.7 g、0.019モル）のテトラヒドロフラン75 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌後、温度を室温に上げ、4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に保ちながら苛性ソーダ水溶液（50 ml）（水100 mlに1 gを溶解）を0℃で加えた。続いて酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、有機層を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1：3ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド5.7 gを得た。

【0734】

○ステップ10：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

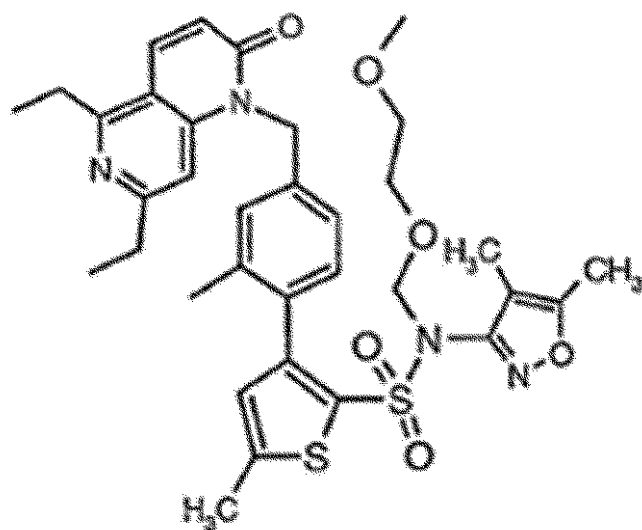


【0735】

N-エチルジイソプロピルアミン（3 ml、0.017モル）を3-（4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（5.7 g、0.012モル）の塩化メチレン40 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、塩化メタンスルホン（1.16 ml、0.014モル）を徐々に反応混合物に加えた。添加終了後、反応混合物を室温に3時間維持した。次いで反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を、希塩酸で洗浄後、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステル6 gを得た。

【0736】

○ステップ11：3-〔4-（5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1,6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4,5-ジメチルイソキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

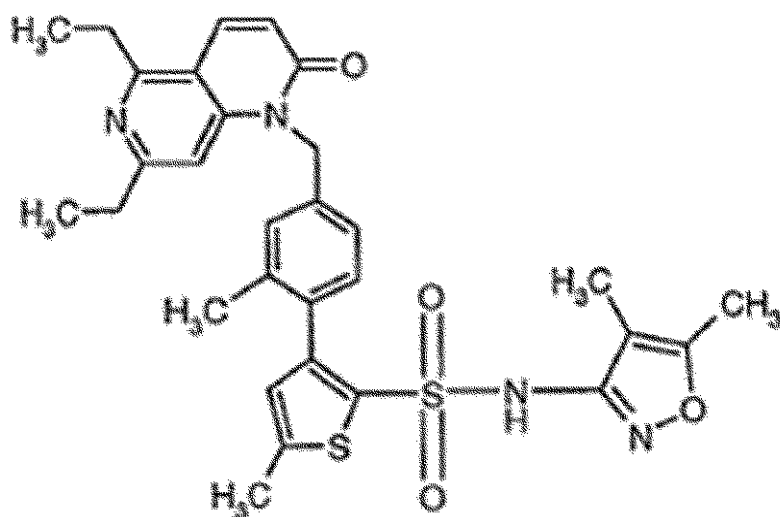


【0737】

5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン (0.74 g、3.5ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (260mg、5.4ミリモル) を乾燥窒素気流下に -15℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を 0℃ に再冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル]-3-メチルベンジルエステル (2g、3.5ミリモル) の N, N-ジメチルフォルムアミド (10ml) 溶液を滴下後、混合物を室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40ml)、次いで冷水 10ml で希釈した。有機層を分離し、水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発した。粗化合物をヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムにより精製して、3-〔4-〔(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1.6g を粘稠な油状の塊として得た。

【0738】

○ステップ 12: 3-〔4-〔(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成



【0739】

エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（8 ml）を、3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド（1.6 g、2.40ミリモル）に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した後、真空下に濃縮し、このようにして得た残渣を水で希釈した。この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節した。次いでこの混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。最後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を1：1ヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミド 200 mgを得た。

【0740】

分子式： $C_{30}H_{32}N_4O_4S_2$

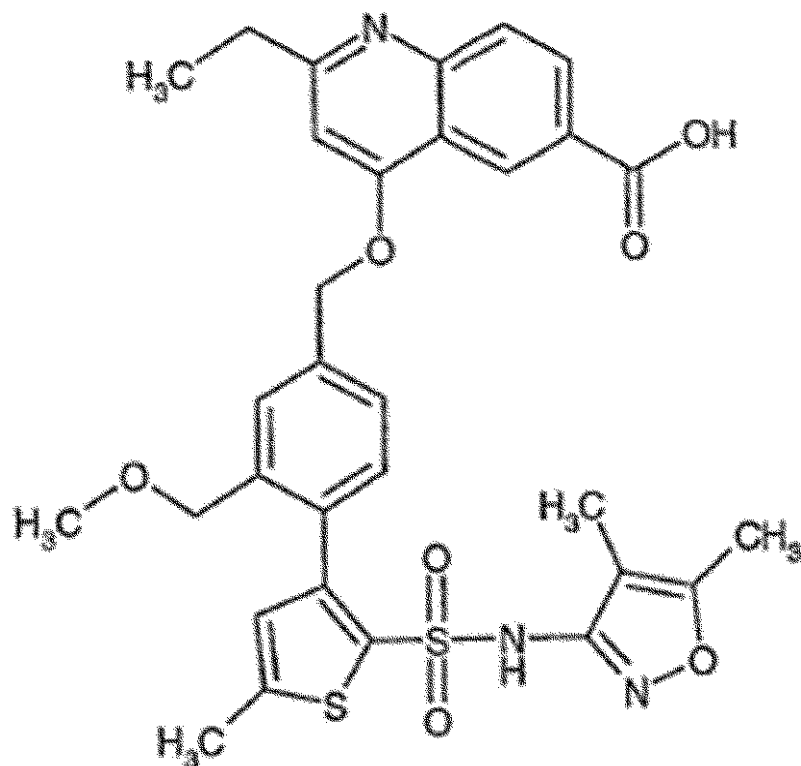
分子量：576.74

^1H NMR（DMSO d_6 ）：1.20（t，J=7.6Hz，3H），1.25（t，J=7.6Hz，3H），1.46（s，3H），1.92（s，3H），2.10（s，3H），2.47（s，3H），2.70-2.76（m，2H），3.04-3.10（m，2H），5.46（s，2H），6.70-6.74（m，2H），6.85-6.87（m，1H），6.91-6.92（m，1H），7.14-7.16（m，2H），8.22-8.25（m，1H），10.62（s，1H）

マスペクトル：（ $m+1$ ）577.2

〔実施例20〕

【0741】



4- {4- [2- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル]-3-メトキシメチルベンジルオキシ}-2-エチルキノリン-6-カルボン酸。

【0742】

○ステップ01：4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステルの合成

p-アミノ安息香酸エチルエステル(25g、0.15モル)をプロピオニル酢酸メチルエステル(24g、0.18モル)のトルエン(200ml)の攪拌溶液に加えた後、酢酸(0.1ml)を加えた。その後この反応混合物をディーンスタルク装置の助けで連続的に水を除きながら24時間還流した。次いで反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステル3.0gを油状物として得た。

【0743】

○ステップ02：2-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステルの合成

4-(1-メトキシカルボニルメチルプロピリデンアミノ)安息香酸エチルエステル(3.0g、0.012モル)をジフェニルエーテル(15ml)に加え、反応混合物を250℃で3時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ヘキサン(250ml)をそれに加え15℃に冷却した。結晶化した生成物を減圧下に濾過し、ヘキサン(100ml)で洗浄し、真空乾燥して、2-エチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-6-カルボン酸エチルエステル450mgを結晶固体として得た。

【0744】

○ステップ03：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0745】

○ステップ04：4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ06のように実施した。

【0746】

○ステップ05：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0747】

○ステップ06：(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0748】

○ステップ07：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0749】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0750】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0751】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0752】

○ステップ11：3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0753】

○ステップ12：(4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステル(2, 25g、8.2ミリモル)のジメトキエタン(25ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(522mg、0.7ミリモル)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水13mlに2.62g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-メトキシエトキシ)メチル]-5-メチルチオフエンスルホンアミド(ジメトキエタン25ml中に1.5g、3.7ミリモル)の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後に同じ方法を繰り返して、3-ボロノ-N

ー（４，５－ジメチル－３－イソオキサゾール）－Ｎ－〔（２－メトキシエトキシメチル）〕－５－メチルチオフェンスルホンアミド（ジメトキエタン２５ｍｌ中に１．５ｇ、３．７ミリモル）の溶液を更に４５分以内に加え、混合物を４時間還流後、１２時間室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル１００ｍｌと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィにより精製して、（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチル安息香酸エチルエステル２．８ｇを淡黄色油状の塊として得た。

【０７５４】

○ステップ１３：３－（２－エトキシメチル－４－ヒドロキシメチルフェニル）－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシメチル）アミドの合成

３－（２－エトキシメチル－４－ヒドロキシメチルフェニル）－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－２－（メトキシメチル）アミドの合成は実施例１のステップ１１のように実施した。

【０７５５】

○ステップ１４：メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例１のステップ１２のように実施した。

【０７５６】

○ステップ１５：４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステルの合成

２－エチル－４－オキソ－１，４－ジヒドロキノリン－６－カルボン酸エチルエステル（４５０ｍｇ、１．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（６０％鉱油）（１３０ｍｇ、２．７ミリモル）を窒素下０℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、３０分間維持した。反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステル（１ｇ、１．８ミリモル）のＮ，Ｎ－ジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）溶液を反応混合物に滴下し、室温で２４時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（３０ｍｌ）、次いで冷水１０ｍｌで希釈し、有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステル１ｇを油状の塊として得た。

【０７５７】

○ステップ１６：４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イルスルファモイル）－（５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステルの合成

９５％エタノール（１０ｍｌ）と６Ｎ塩酸水溶液（８ｍｌ）を、４－（４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルオキシ）－２－エチルキノリン－６－カルボン酸エチルエステル（１．０ｇ）に室温に加えた。反応混合物を３時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム

飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸エチルエステル 200 mg を得た。

【0758】

○ステップ 17: 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸の合成

苛性ソーダ (水 2 ml に 50 mg) 溶液を 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸エチルエステル (200 mg、0.3 mmol) に加えた後、メタノール (5 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発後、残渣に水 15 ml を加え、この溶液をジエチルエーテル (15 ml x 2) で抽出した。水層を分離し、5℃に冷却し、希塩酸で pH 2 の酸性にし、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して褐色固体を得、ヘキサンで粉碎し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、褐色固体の 4-(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-(5-メチルチオフェン-3-イル)}-3-メトキシメチルベンジルオキシ)-2-エチルキノリン-6-カルボン酸 45 mg を得た。

【0759】

分子式: $C_{31}H_{31}N_3O_7S_2$

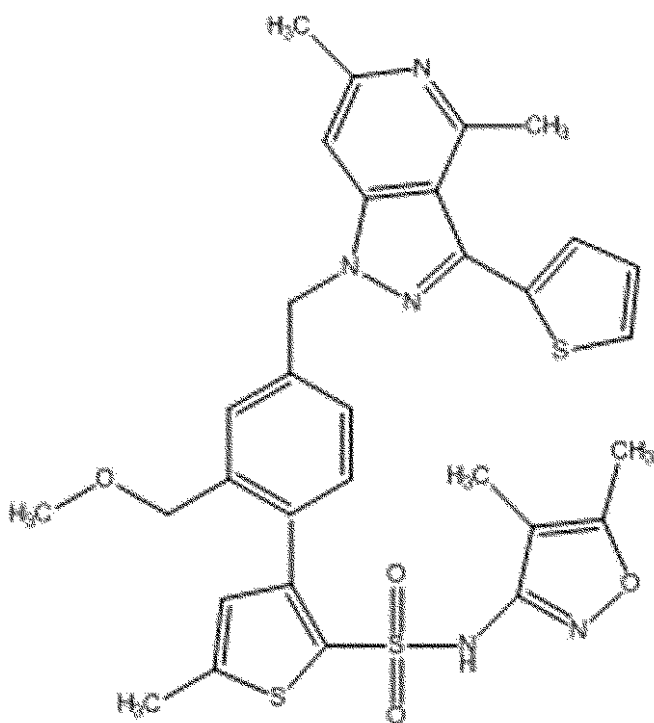
分子量: 621.73

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.25 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.36 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.91-2.96 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.94-7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.15-8.18 (dd, J=8.8Hz, 1H), 8.76 (s, 2H), 10.71 (br, 1H), 13.05 (br, 1H)

マスペクトル: ($m + 1$) 622.1

[実施例 21]

【0760】



3-[4-(4,6-ジメチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0761】

○ステップ01：1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)(4.18g、0.17モル)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに0℃で加えた。次いで2-アセチルチオフエン(20g、0.16モル)を乾燥酢酸エチル(31ml、0.32モル)に溶解して作成した溶液を反応混合物に加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン27gを得た。

【0762】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオン(26.5g、0.16モル)と酢酸アンモニウム(48.6g、0.63モル)混合物を、乾燥メタノール(260ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン16.8gを得た。

【0763】

○ステップ03：2,6-ジメチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

2,2,6-トリメチル-[1,3]-ジオキシシン-4-オン(28.6g、0.20モル)と3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン(16.8g、0.10モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物を10%メタノール/酢酸エチルで、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより所望生成物を溶出して、2,6-ジメチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン4.6gを得た。

【0764】

○ステップ04 (4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) チオフェン-2-イルメタノンの合成

2, 6-ジメチル-3-(チオフェン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン (4.6 g、0.01 mol) を 0℃ でオキシ塩化リン 30 ml に加えた。反応混合物を 100℃ で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出処理をした。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、(4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)-チオフェン-2-イルメタノン 4.35 g を得た。

【0765】

○ステップ05: 4, 6-ジメチル-3-チオフェン-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

(4-クロロ-2, 6-ジメチルピリジン-3-イル) チオフェン-2-イルメタノン (4.35 g、0.02 mol) をエタノール (20 ml) に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物 (6 ml、0.185 mol) と酢酸二滴を加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、濾別し真空乾燥して、4, 6-ジメチル-3-チオフェン-3-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 4.48 g を得た。

【0766】

○ステップ06: 4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-(プロモメチル)安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0767】

○ステップ07: 4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ05のように実施した。

【0768】

○ステップ08: (5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0769】

○ステップ09: (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0770】

○ステップ10: 4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0771】

○ステップ11: 5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0772】

○ステップ12: 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0773】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0774】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0775】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例16のステップ13のように実施した。

【0776】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチル）アミドの合成

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシメチル）アミドの合成は実施例16のステップ14のように実施した。

【0777】

○ステップ17：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例16のステップ15のように実施した。

【0778】

○ステップ18：3-〔4-（4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-イル-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）-2-メトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（433mg、1.9ミリモル）のN，N-ジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（140mg、3ミリモル）を窒素下に-0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステル（1g、1.8ミリモル）のジメチルフォルムアミド（10ml）溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（40ml）で希釈後、冷水10mlで希釈し、有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗化合物2gを得、シリカゲルのカラムクロマトグラフィにより精製して、3-〔4，6-ジメチル-3-チオフエン-2-

イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0779】

○ステップ 19: 3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

95%エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド (1 g) に室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (25 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(4, 6-ジメチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 100 mg を得た。

【0780】

分子式: $C_{31}H_{31}N_5O_4S_3$

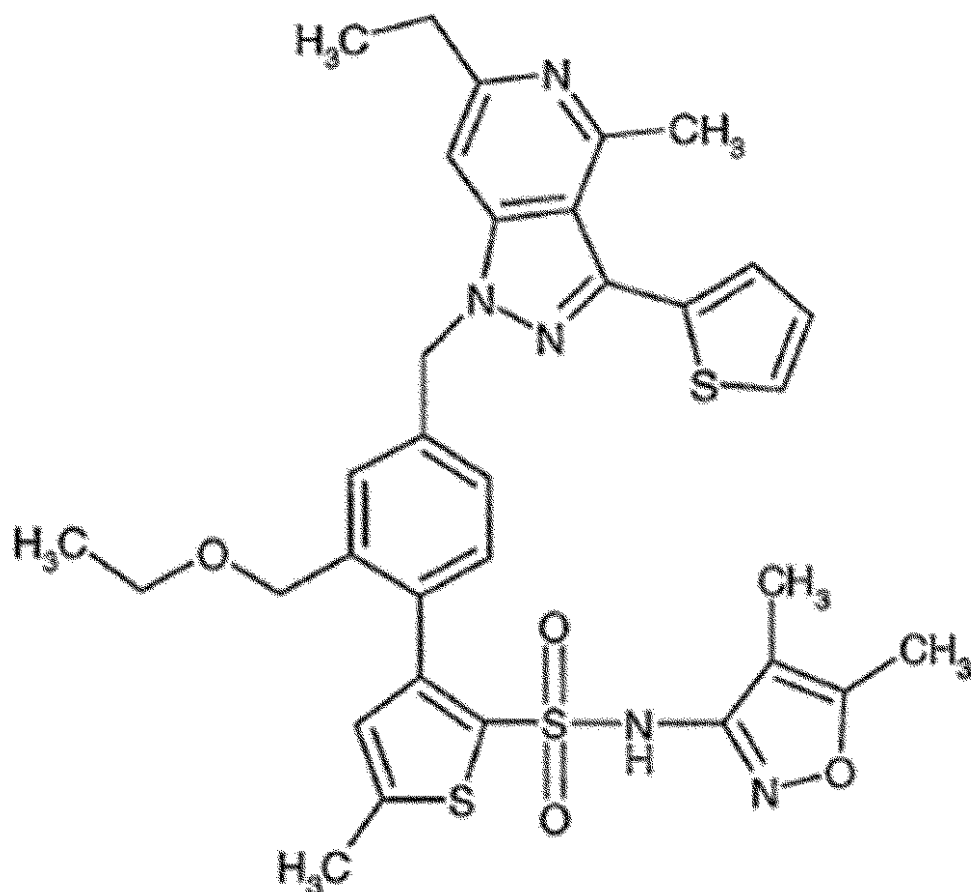
分子量: 633.80

^1H NMR (DMSO d_6): 1.46 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.69-7.73 (m, 8H), 10.66 (br, 1H)

マスペクトル: ($m + 1$) 634.3

[実施例 22]

【0781】



3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0782】

○ステップ01：1-チオフェン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)(4.18g、0.17モル)をN,N-ジメチルホルムアミド40mlに0℃で加えた。次いで2-アセチルチオフェン(20g、0.16モル)を乾燥酢酸エチル(31ml、0.32モル)に溶解して作成した溶液を反応混合物に加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、1-チオフェン-2-イルブタン-1,3-ジオン27gを得た。

【0783】

○ステップ02：3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

1-チオフェン-2-イルブタン-1,3-ジオン(26.5g、0.16モル)と酢酸アンモニウム(48.6g、0.63モル)混合物を、乾燥メタノール(260ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を、水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-チオフェン-2-イル-2-ブテン-1-オン16.8gを得た。

【0784】

○ステップ03：4-プロモ-3-プロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0785】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ03のように実施した。

【0786】

○ステップ05：6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

2,2-ジメチル-5-プロピオニル-[1,3]-ジオキシン-4,6-ジオン(15.8g、0.08モル)と3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オン(11g、0.066モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した後、エーテルで粉砕し、生成物を減圧下に濾過し、エーテルで洗浄後、真空乾燥して、6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン6gを得た。

【0787】

○ステップ06：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノンの合成

6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オン(6g、0.024モル)を0℃でオキシ塩化リン30mlに加えた。反応混合物を100℃で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色油状物の(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノン3gを得た。

【0788】

○ステップ07：6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノン(3g、0.011モル)をエタノール(20ml)に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物(9ml、0.185モル)と酢酸二滴をに加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得た固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン1.7gを得た。

【0789】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0790】

○ステップ09：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0791】

○ステップ10：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0792】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 15 のステップ 11のように実施した。

【0793】

○ステップ 12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は成実施例 1 のステップ 07 のように実施した。

【0794】

○ステップ 13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例 1 のステップ 08のように実施した。

【0795】

○ステップ 14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例 1 のステップ 09のように実施した。

【0796】

○ステップ 15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例 15 のステップ 15 のように実施した。

【0797】

○ステップ 16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例 15 のステップ 16 のように実施した。

【0798】

○ステップ 17：メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例 15 のステップ 17 のように実施した。

【0799】

○ステップ 18：3-〔2-エトキシメチル-4-（6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（448 mg、1.8 mmol）の N，N-ジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60% 鉱油）（132 mg、2.5 mmol）を窒素下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30 分間維持した。反応

混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステル (1 g、1.8 ミリモル) のジメチルフォルムアミド (8 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0800】

○ステップ 19: 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、粗 3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g に室温で加えた。反応混合物を 3 時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (30 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-〔2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ〔4, 3-c〕ピリジン-1-イルメチル)フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 200 mg を得た。

【0801】

分子式: $C_{33}H_{35}N_5O_4S_3$

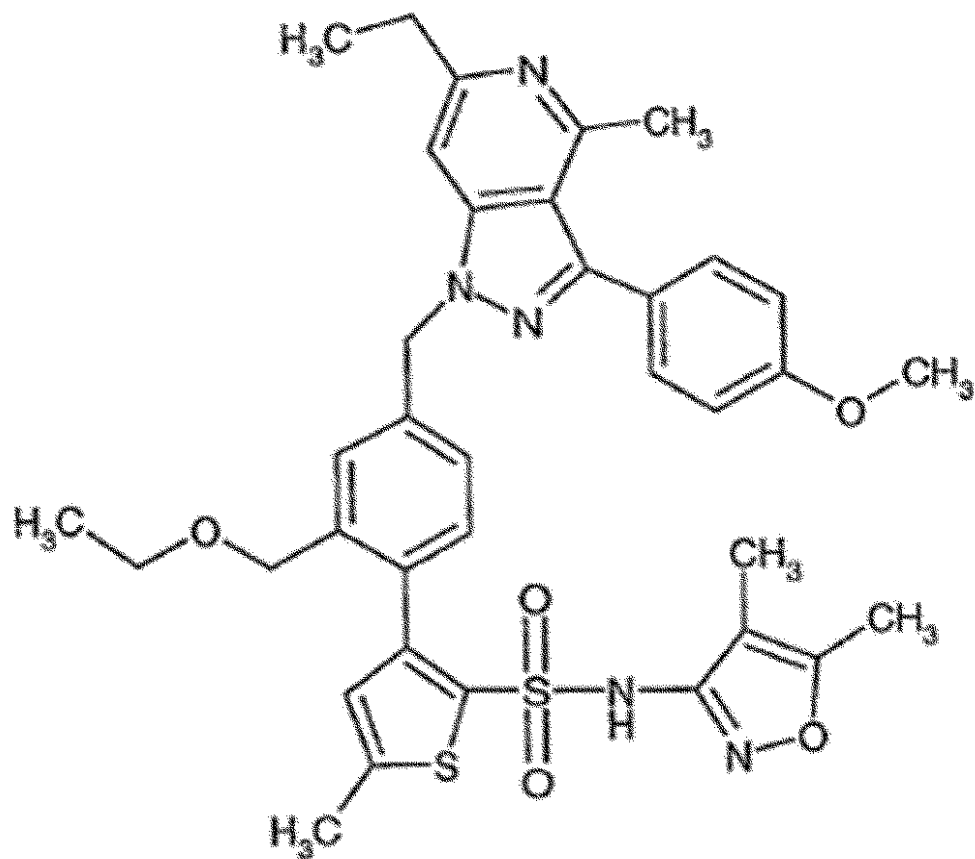
分子量: 661.87

^1H NMR (DMSO d_6): 1.10 (t, J=6.8Hz, 3H), 1.242-1.32 (m, 6H), 1.47 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.80-2.85 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.23-3.28 (q, J=6.8Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 5.71 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.8-7.10 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.71-7.73 (d, J=5.2Hz, 1H), 10.63 (br, 1H)

マスペクトル: ($m+1$) 662.3

[実施例 23]

【0802】



3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0803】

○ステップ01：1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオンの合成
水素化ナトリウム(60%鉱油)(8.8g、0.219モル)をN,N-ジメチルホルムアミド30mlに0℃で加えた。次いで乾燥酢酸エチル(15.5g、0.175モル)と1-(メトキシフェニル)エタノン(22g、0.145モル)溶液を加えた。この反応物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を1N塩酸で酸性にし、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発すると、1-(メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオン22gを得た。

【0804】

○ステップ02：3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成

1-(4-メトキシフェニル)ブタン-1,3-ジオン(22g、0.114モル)と酢酸アンモニウム(26.3g、0.342モル)混合物を乾燥メタノール(150ml)中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8の塩基性にした後、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発すると、3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オン20gを得た。

【0805】

○ステップ03：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【0806】

○ステップ04：4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ03のように実施した。

【0807】

○ステップ05：6-エチル-2-メチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

2, 2, 6-トリメチル-5-プロピオニル-[1, 3]-ジオキシシン-4-オン(15 g、0.075モル)と3-アミノ-1-(4-メトキシフェニル)-2-ブテン-1-オン(12 g、0.062モル)混合物を、120℃で6時間加熱還流した。反応混合物をエーテルで粗反応混合物を粉砕して精製し、このように分離した固体を減圧下に濾過し、エーテルで洗浄後、真空乾燥して、6-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-2-メチル-1H-ピリジン-4-オン2.4 gを得た。

【0808】

○ステップ06：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)(4-メトキシフェニル)メタノンの合成

6-エチル-3-(4-メトキシベンゾイル)-1H-ピリジン-4-オン(2.4 g)を0℃でオキシ塩化リン(15 ml)に加えた。反応混合物を100℃で加熱攪拌し、8時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液でpH8の塩基性にした後、塩化メチレン(50 ml x 2回)で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン2.44 gを得た。

【0809】

○ステップ07：6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)-(4-メトキシフェニル)メタノン(2.44 g、0.0084モル)をエタノール(20 ml)に取り、この反応混合物にヒドラジン水和物(3 ml)と酢酸二滴を加えた。温度を徐々に上げて加熱還流し、還流を6時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊状物を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、6-エチル-4-メチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン1.7 gを得た。

【0810】

○ステップ08：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0811】

○ステップ09：(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0812】

○ステップ10：4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0813】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0814】

○ステップ12：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0815】

○ステップ13：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0816】

○ステップ14：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエン-スルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-メチルチオフエン-スルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0817】

○ステップ15：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシシメチル安息香酸エチルエステルの合成
（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例15のステップ15のように実施した。

【0818】

○ステップ16：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例15のステップ16のように実施した。

【0819】

○ステップ17：メタン-スルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

メタン-スルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-エトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例15のステップ17のように実施した。

【0820】

○ステップ18：3-〔2-エトキシメチル-4-（6-エチル-3-（4-メトキシフェニル）-4-メチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル）フェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

6-エチル-3-（4-メトキシフェニル）-4-メチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（492mg、1.8ミリモル）のジメチルフォルムアミド（10ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60%鉱油）（132mg、2.5ミリモル）を窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタン-スルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエ

ン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1g、1.8ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を分離し、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2gを粘稠な油状の塊として得た。

【0821】

○ステップ19: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール(13ml)と6N塩酸水溶液(10ml)を、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド2gに室温に加えた。反応混合物を3時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、混合物を酢酸エチル(30ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド70mgを得た。

【0822】

分子式: $C_{36}H_{39}N_5O_5S_2$

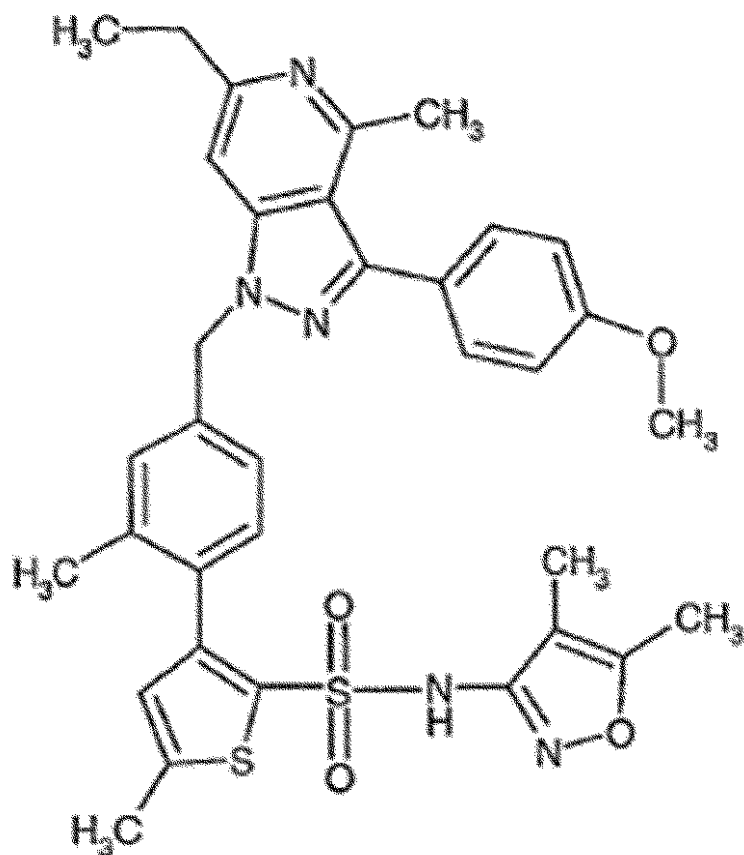
分子量: 685.87

^1H NMR (DMSO d_6): 1.02 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.27 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.79-2.85 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.23-3.29 (q, J=6.8Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 6.70-7.59 (m, 10H), 10.75 (br, 1H)

マススペクトル: ($m + 1$) 686.3

[実施例24]

【0823】



3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) -4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メチルフェニル} -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【0824】

○ステップ01：1- (4-メトキシフェニル) ブタン-1, 3-ジオンの合成

1- (4-メトキシフェニル) ブタン-1, 3-ジオンの合成は実施例23のステップ01のように実施した。

【0825】

○ステップ02：3-アミノ-1- (4-メトキシフェニル) -2-ブテン-1-オンの合成

3-アミノ-1- (4-メトキシフェニル) -2-ブテン-1-オンの合成は実施例23のステップ02のように実施した。

【0826】

○ステップ03：6-エチル-3- (4-メトキシベンゾイル) -2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

6-エチル- (4-メトキシベンゾイル) -2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例23のステップ05のように実施した。

【0827】

○ステップ04：(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル) (4-メトキシフェニル) メタノンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル) (4-メトキシフェニル) メタノンの合成は実施例23のステップ06のように実施した。

【0828】

○ステップ05：6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) -4-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

6-エチル-3-(4-メトキシフェニル)-4-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例23のステップ07のように実施した。

【0829】

○ステップ06：(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ04のように実施した。

【0830】

○ステップ07：(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成は実施例1のステップ05のように実施した。

【0831】

○ステップ08：4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成

4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミンの合成は実施例1のステップ06のように実施した。

【0832】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0833】

○ステップ10：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成は成実施例1のステップ07のように実施した。

【0834】

○ステップ11：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は成実施例1のステップ08のように実施した。

【0835】

○ステップ12：3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-N-[(2-メトキシエトキシメチル)]-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は成実施例1のステップ09のように実施した。

【0836】

○ステップ13：(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成

(4-{2-[(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]}-5-メチルチオフエン-3-イル)-3-メチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【0837】

○ステップ14：3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-2-メトキシエトキシメチル)

アミドの合成は実施例 19 のステップ 09 のように実施した。

【0838】

○ステップ 15：メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステルの合成は実施例 19 のステップ 10 のように実施した。

【0839】

○ステップ 16：3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (642 mg、2.4 mmol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (173 mg、3.6 mmol) を窒素下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30 分間維持した。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステル (1.2 g、2.4 mmol) のジメチルフォルムアミド 10 ml の溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 10 ml で希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0840】

○ステップ 17：3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

95% エタノール (10 ml) と 6N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2 g) に室温で加えた。反応混合物を 3 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節した。次いで反応混合物を酢酸で pH 5 の酸性にし、混合物を酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3- {4- [6-エチル-3- (4-メトキシフェニル) - 4-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] - 2-メチルフェニル} - 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 170 mg を得た。

【0841】

分子式：C₃₄H₃₅N₅O₄S₂

分子量：641.8

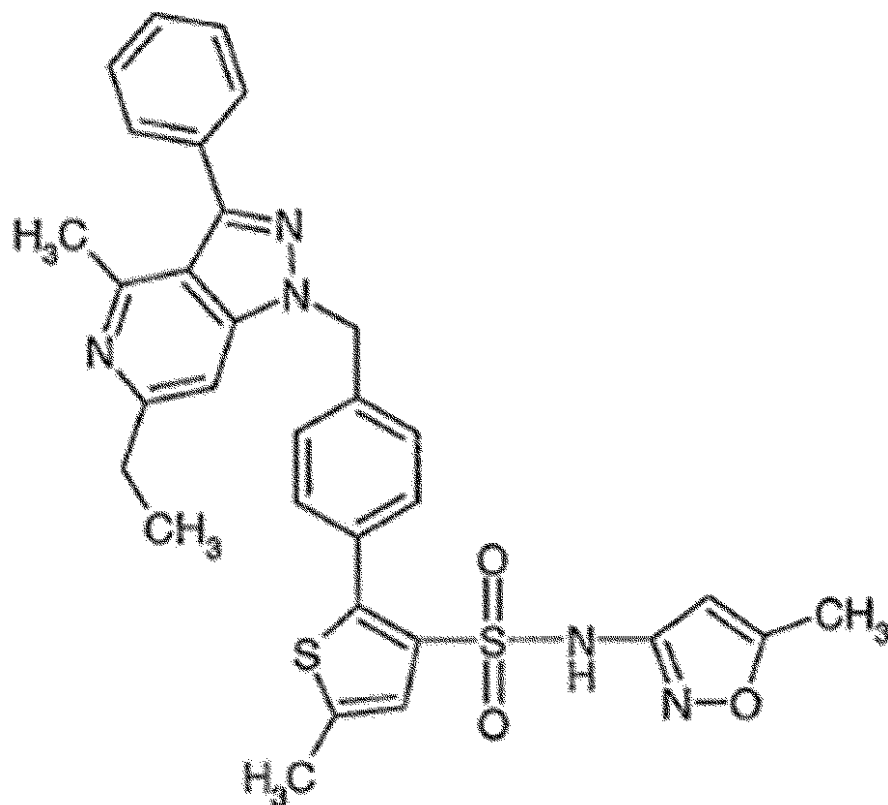
¹H NMR (DMSO-d₆) : 1.29 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.11 (s, 3

H), 2.47 (s, 3H), 2.79-2.85 (m, 2H), 3.85 (s, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68-7.59 (m, 1H), 10.68 (br, 1H)

マススペクトル: ($m + 1$) 642.3

[実施例 25]

【0842】



2- {4- [6-エチル-3-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] フェニル} -5-メチルチオフエン-3-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【0843】

○ステップ01: 1-フェニルブタン-1, 3-ジオンの合成

1-フェニルブタン-1, 3-ジオンの合成は実施例9のステップ01のように実施した。

○ステップ02: 3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成

3-アミノ-1-フェニル-2-ブテン-1-オンの合成は実施例9のステップ02のように実施した。

【0844】

○ステップ03: 5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成

5-(1-ヒドロキシプロピリジン)-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサン-4, 6-ジオンの合成は実施例9のステップ03のように実施した。

【0845】

○ステップ04: 3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成

3-ベンゾイル-6-エチル-2-メチル-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例9のステップ04のように実施した。

【0846】

○ステップ05：（4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル）フェニルメタノンの合成

（4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル）フェニルメタノンの合成は実施例9のステップ05のように実施した。

【0847】

○ステップ06：6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例9のステップ06のように実施した。

【0848】

○ステップ07：2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホニルクロライドの合成
2-ブロモ-5-メチルチオフエン（5 g、0.0282モル）をクロロスルホン酸（4.7 ml、0.0705モル）と五塩化リン（8.83 g、0.0282モル）の混合物に15℃で加えた。反応混合物を15℃で10分間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入した後、ジイソプロピルエーテル（100 ml x 2回）で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の3-ブロモ-5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド6.3 gを得た。

【0849】

○ステップ08：2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホニルクロライド（6.3 g、0.0229モル）を3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール（3.37 g、0.0344モル）のピリジン（50 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（280 mg）に0℃で加えた。温度を室温に徐々に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の3-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミド6 gを得た。

【0850】

○ステップ09：2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

水素化ナトリウム（0.64 g、0.0267モル）を0℃でジメチルフォルムアミド（15 ml）の攪拌溶液に加えた後、2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（6.0 g、0.0178モル）を加えた。温度を徐々に上げ室温で30分維持した後0℃に冷却し、エトキシメチルクロリド（2.02 g、0.0214モル）を0℃で加えた。添加完了後、徐々に室温に上げ3時間攪拌した。酢酸エチル90 mlを加えた後、氷水25 mlを反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を再度酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の2-ブロモ-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミド4.45 gを得た。

【0851】

○ステップ10：2-（4-ホルミルフェニル）-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

2-ブロモチ-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸エトキシメチル（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）アミド（3 g、0.00076モル）と4-ホルミルフェニルボロン酸（1.026 g、0.00684モル）のトルエン（60 ml）とエタノール（50 ml）の攪拌溶液に、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水11.4 mlに2.417 g）

を窒素下に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下に15分攪拌後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)(0.791g、0.00068mol)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮した。残渣に酢酸エチル(25ml)を加えた後冷水を加え、酢酸エチル(100ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮した。粗物化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、2-(4-ホルミルフェニル)-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド2.3gを油状の塊として得た。

【0852】

○ステップ11: 2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成
2-(4-ホルミルフェニル)-3-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(2.3g、0.0055mol)のテトラヒドロフラン35mlの拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.249g、0.0066mol)を窒素気流下に0℃で加えた後、水を二滴加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発し、残渣に1N塩酸溶液を加えた後、酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮した。粗生成物を酢酸エチル/ヘキサンを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド740mg得た。

【0853】

○ステップ12: メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-2-イル}ベンジルエステルの合成
N-エチルジイソプロピルアミン(0.6ml、0.0034mol)を2-(4-ヒドロキシメチルメチルフェニル)-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(740mg、0.00175mol)の塩化メチレン15mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却した後、メタンスルホンクロリド(0.2ml、0.00251mol)を徐々に反応混合物に加えた。反応混合物を室温に3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、続いて水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-2-イル}ベンジルエステル1.24gを得た。

【0854】

○ステップ13: 2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-3-スルホン酸エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成
6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン(452mg、0.0019mol)のジメチルフォルムアミド(6ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(60%鉱油)(69mg、0.00287mol)を、窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-{3-[エトキシメチル(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジルエステル(1.24g、0.00248mol)のジメチルフォルムアミド(6ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で5時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)で希釈後、冷水10mlで希釈した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-

イルメチル) フェニル] - 5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 1.35 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0855】

○ステップ14: 2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

95%エタノール (10 ml) と 6N 塩酸水溶液 (6 ml) を、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-3-スルホン酸エトキシメチル (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (1.35 g) に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節した後、酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを溶出液に用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、2-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 182 mg を得た。

【0856】

分子式: $C_{31}H_{29}N_5O_3S_2$

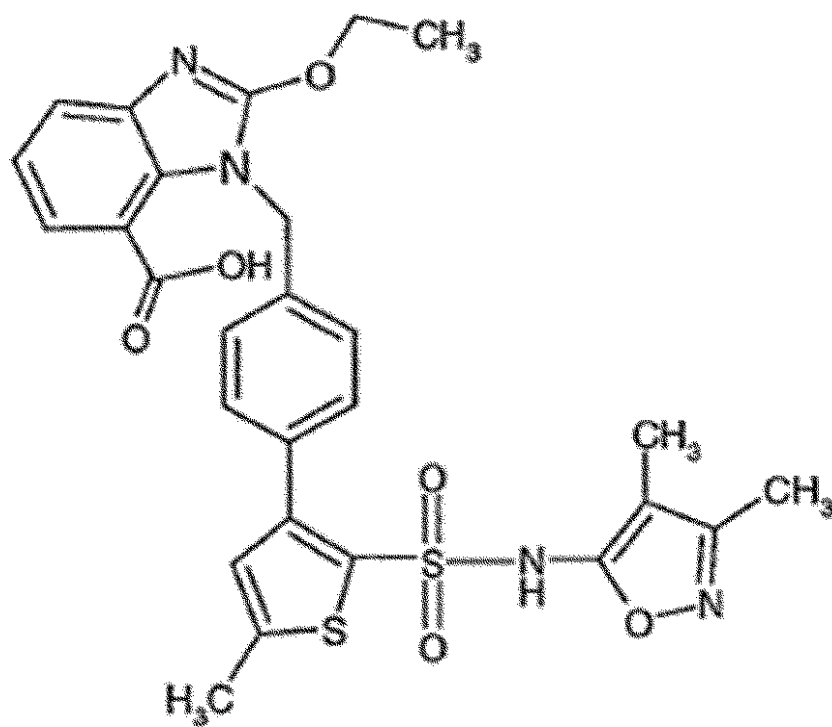
分子量: 583.72

^1H NMR (DMSO d_6): 1.28 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.74-2.84 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.69 (s, 2H), 7.31-7.65 (m, 12H), 11.55 (br, 1H)

マスペクトル: ($m+1$) 584.3

[実施例26]

【0857】



3-{4-[2-(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフエン-3-イル]ベンジル}-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸。

【0858】

○ステップ01：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0859】

○ステップ02：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライド（10.5 g、0.053モル）の塩化メチレン（50 ml）溶液を3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルアミン（5.2 g、0.044モル）のピリジン（20 ml）溶液とジメチルアミノピリジン（500 mg）に0℃で加えた。温度を徐々に室温に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を1 N塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン（100 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミド10 gを得た。

【0860】

○ステップ03：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミドの合成

水素化ナトリウム（0.726 g、0.0182モル）をジメチルフォルムアミド（30 ml）に0℃で加えた後、5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）アミド（3.3 g、0.012モル）を加えた。温度を徐々に上げ、室温で30分間維持後、0℃に冷却した後、2-（クロロメトキシエチル）トリメチルシラン（2.6 g、0.014モル）を0℃で加えた。添加完了後、反応物温度を徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。酢酸エチル90 mlを加えた後、冷水25 mlを反応混合物に加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油状物の5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミド4.6 gを得た。

【0861】

○ステップ04：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（3，4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）アミド（4.6 g、0.016モル）をテトラヒドロフラン35 mlに溶解し、窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この反応混合物に注射器を用いてn-ブチルリチウム（18 ml、0.028モル、15%ヘキサン溶液）を徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、温度を徐々に0℃に上げ30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリメチル（2 ml、0.017モル）を加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、1時間攪拌した。反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（3，4-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド15 gを濃厚な油状の塊として得た

【0862】

○ステップ05：3-ニトロ無水フタル酸の合成

3-ニトロフタル酸（50 g、0.236モル）を無水酢酸（50 ml、0.53モル）に攪拌しながら加えた。この反応混合物を100-120℃で20分間加熱して透明溶液

を得、この反応混合物を室温に冷却して結晶固体を得、次いでこの結晶生成物をヘキサンでスラリーにし、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄して3-ニトロ無水フタル酸50 gを得た。

【0863】

○ステップ06：3-ニトロフタルアミド酸の合成

3-ニトロ無水フタル酸(45 g、0.23モル)を冷却アンモニア水溶液(30-35%、200 ml)に分割して15分以内に加え、この反応混合物を30分間攪拌した。反応混合物を外部冷却しながら希塩酸でpH2の酸性にした。20分後固体が分離し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄した。生成物を真空乾燥して3-ニトロフタル酸アミド50 gを得た。

【0864】

○ステップ07：2-アミノ-3-ニトロ安息香酸の合成

臭素(11.5 ml、0.22モル)を苛性カリ(113 g、2.01モル)の冷却攪拌水溶液(550 ml)に徐々に5-10℃で加えた。反応混合物をこの温度で15分間攪拌した。3-ニトロフタル酸アミド(45 g、0.21モル)を一度に加えた。反応混合物を60-70℃で4時間加熱攪拌した。反応混合物を外部冷却しながら希塩酸でpH2の酸性にした。固体生成物を減圧下に濾過し、熱風乾燥機で60-70℃で乾燥して2-アミノ-3-ニトロ安息香酸40 gを得た。

【0865】

○ステップ08：2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

硫酸(48 ml)を2-アミノ-3-ニトロ安息香酸(20 g、0.11モル)の冷メタノール攪拌溶液に0-5℃で加えた。反応混合物を12時間還流し、室温に冷却し、メタノールを真空下に蒸発した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液で塩基性にした(pH7-8)。酢酸エチル(500 ml x 2回)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色結晶固体の2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル11.0 gを得た。

【0866】

○ステップ09：3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステルの合成

無水トリフルオロ酢酸(9.0 ml、0.06モル)を、2-アミノ-3-ニトロ安息香酸メチルエステル(9.0 g、0.045モル)の冷攪拌ピリジン(90 ml)溶液に0-5℃で30分の時間をかけて滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を攪拌しながら氷冷水で反応停止した。重炭酸ナトリウム飽和溶液でpHを7-8に調節した。得られた固体を減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄した。固体を酢酸エチルに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステル7.5 gを固体として得た。

【0867】

○ステップ10：2-[(4-ブロモベンジル)]-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

無水炭酸カリウム(6.6 g、0.048モル)を3-ニトロ-2-(2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ)安息香酸メチルエステル(7.0 g、0.024モル)のアセトン(50 ml)攪拌溶液に加えた。臭化4-ブロモベンジル(8.9 g、0.035モル)のアセトン(20 ml)溶液を室温で10分間の時間で滴下した。反応混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチル(200 ml)に取り、水洗(100 ml x 2回)した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して油状物を得た。油状物を0-5℃に冷却して固体を得た。固体をヘキサン(70 ml)中で攪拌し、濾過し、30分間真空乾燥して、2-[(4-ブロモベンジル)]-2,2,2-トリフルオロアセチルアミノ]-3-ニトロ安息香酸メチルエステル6.4 gを得た。

【0868】

○ステップ11：2-（4-ブロモベンジルアミノ）-3-ニトロ安息香酸メチルエステルの合成

苛性ソーダ溶液（水20mlに5g）を2-〔（4-ブロモベンジル）-2,2,2-トリフルオロアセチル）アミノ〕-3-ニトロ安息香酸メチルエステル（6.4g、0.01モル）の冷攪拌テトラヒドロフラン（70ml）溶液に加えた。反応混合物を室温で7時間攪拌した。テトラヒドロフランを蒸発し、反応混合物を外部冷却しながら希塩酸水溶液でpH2の酸性にした。酢酸エチル（200ml x 2回）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色固体の2-（4-ブロモベンジルアミノ）-3-ニトロ安息香酸メチルエステル3.6gを得た。

【0869】

○ステップ12：3-アミノ-2-（4-ブロモベンジルアミノ）安息香酸メチルエステルの合成

塩化スズ（II）二水和物（6.5g、0.028モル）を、2-（4-ブロモベンジルアミノ）-3-ニトロ安息香酸メチルエステル（2.6g、0.0006モル）の酢酸エチル（65ml）の攪拌溶液に加え、反応混合物を70℃で1時間加熱した。反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウム飽和水溶液で反応を停止した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（100ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発して、褐色油状物の3-アミノ-2-（4-ブロモベンジルアミノ）安息香酸メチルエステル2.0gを得た。

【0870】

○ステップ13：3-（4-ブロモベンジル）-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

テトラエチルオルソ炭酸エステル（0.7g、0.003モル）を、3-アミノ-2-（4-ブロモベンジルアミノ）安息香酸メチルエステル（0.9g、0.003モル）の酢酸攪拌溶液に加え、反応混合物を70-80℃で1時間加熱した。室温に冷却し、反応混合物に重炭酸ナトリウム飽和溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチル（50ml x 2回）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、緑がかった固体の3-（4-ブロモベンジル）-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル1gを得た。

【0871】

○ステップ14：3-（4-〔2-〔（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕ベンジル）-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

3-（4-ブロモベンジル）-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル（2.4g、0.0062モル）乾燥窒素気流下に置き、続いて炭酸ナトリウム（1.1g）を水8mlに溶解した溶液を加えた。次いでビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（320mg、0.00055モル）を攪拌しながら加えた後、ジメトキシエタン10mlを加えた。この反応混合物に3-ボロノ-N-（4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-N-〔（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）〕-5-メチルチオフェンスルホンアミド（3.15g、0.0068モル）のジメトキシエタン15mlの溶液に30分間で滴下した。反応混合物を6時間攪拌還流した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル50mlをそれに加えた後、真空下に蒸発した。得られた残渣を酢酸エチル100mlに溶解し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して褐色油状物の粗生成物を得、ヘキサン/酢酸エチルを溶出液として用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、3-（4-〔2-〔（3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル）-（2-トリメチルシラニルエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフェン-3-イル〕ベンジル）-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル2.5gを得た。

【0872】

○ステップ15：3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステルの合成

3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)- (2-トリメチルシラニルエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.5 g、0.00069 mol) をテトラヒドロフラン 15 ml に溶解後、フッ化テトラブチルアンモニウム (2 ml、1 mol テトラヒドロフラン溶液) をそれに加えた。反応混合物を 90℃ で 3 時間加熱した。その後反応混合物を室温に冷却し、希塩酸をそれに加え、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出し、酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色油状の塊の 3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル 0.5 g を得た。

【0873】

○ステップ16：3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸の合成

水酸化リチウム溶液 (水 2.5 ml に 0.15 g) を 3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (0.5 g、0.0010 mol) の加えた後、メタノール (2.5 ml) を加えた。この反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。次いで反応混合物を真空下に蒸発後、このようにして得た残渣に水 20 ml を加え、これをジエチルエーテルエチル (20 ml x 2) で抽出した。水層を分離し、5℃ に冷却し、希塩酸で pH 2 の酸性にし、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色固体を得、ヘキサンで粉砕し、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥して、3-(4-{2-[(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル}ベンジル)-2-エトキシ-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸 108 mg を得た。

【0874】

分子式： $C_{27}H_{26}N_4O_6S_2$

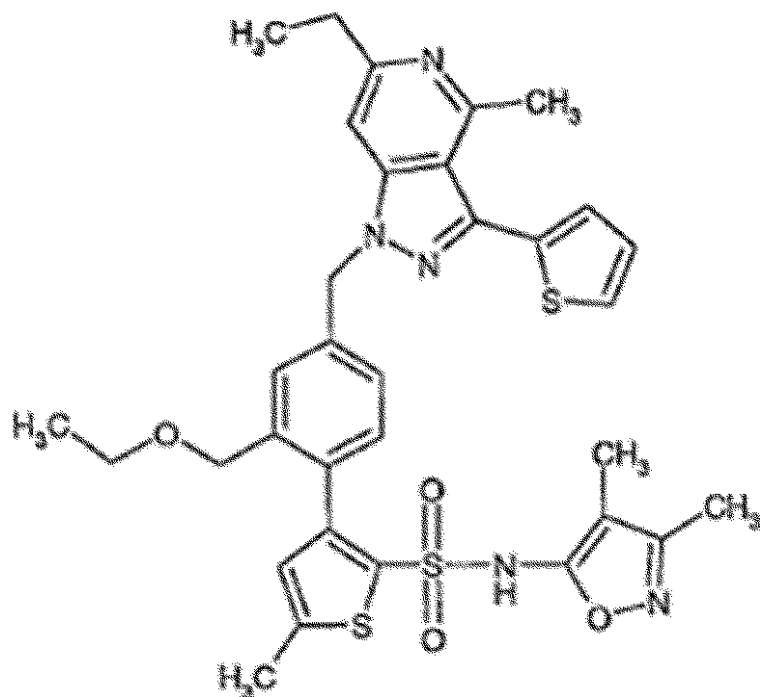
分子量：566.65

^1H NMR (DMSO d_6) : 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.58-4.64 (q, J=7.2Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.94-6.96 (d, J=8Hz, 2H), 7.19 (t, J=8Hz, 1H), 7.28 (br, 2H), 7.55-7.70 (m, 2H), 11.07 (br, 1H), 13.18 (br, 1H)

マススペクトル：(m^{+1}) 567.1

[実施例27]

【0875】



3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド。

【0876】

○ステップ01: 1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成

1-チオフエン-2-イルブタン-1,3-ジオンの合成は実施例22のステップ01のように実施した。

【0877】

○ステップ02: 3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成

3-アミノ-1-チオフエン-2-イル-2-ブテン-1-オンの合成は実施例22のステップ02のように実施した。

【0878】

○ステップ03: 6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成

6-エチル-2-メチル-3-(チオフエン-2-カルボニル)-1H-ピリジン-4-オンの合成は実施例22のステップ05のように実施した。

【0879】

○ステップ04: (4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノンの合成

(4-クロロ-6-エチル-2-メチルピリジン-3-イル)チオフエン-2-イルメタノンの合成は実施例22のステップ06のように実施した。

【0880】

○ステップ05: 6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-イル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジンの合成は実施例22のステップ07のように実施した。

【0881】

○ステップ06: 4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸メチルエステルの合成

4-ブロモ-3-メチル安息香酸エチルエステル 28 g (0.11 モル) を四塩化炭素 120 ml に溶解し、これに N-プロモサクシイミド 22.65 g (0.12 モル) に続いて過酸化ベンゾイル 1.4 g (0.005 モル) (水中 75%) を加えた。この反応混合物を 2 乃至 3 時間攪拌還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し結晶固体を得、減圧下に濾過し、四塩化炭素 30 ml で洗浄した。このようにして得た濾液を真空下に蒸発した。残渣をヘキサン 300 ml で希釈し、0℃ に冷却して結晶固体を得、減圧下に濾過し、ヘキサンで洗浄して、4-ブロモ-3-ブロモメチルエチル安息香酸エチルエステル 17.5 g を得た。

【0882】

○ステップ 07: 4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成
エタノール 30 ml とナトリウムエトキシド 7 g (0.10 モル) の冷却溶液に、17.5 g (0.054 モル) の N, N-ジメチルフォルムアミド 12 ml 溶液を 0℃ で加えた。反応混合物を室温 (28-30℃) で 2 時間攪拌した後、真空下に蒸発した。得られた残渣を希塩酸で pH 1 の酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、4-ブロモ-3-エトキシメチル安息香酸エチルエステル 12.5 g を得た。

【0883】

○ステップ 08: 5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は 実施例 15 のステップ 11 のように実施した。

【0884】

○ステップ 09: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成は 実施例 26 のステップ 02 のように実施した。

【0885】

○ステップ 10: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) (2-トリメチルシラニルエトキシメチル) アミドの合成は 実施例 26 のステップ 03 のように実施した。

【0886】

○ステップ 11: 3-ボロノ-N- (3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -5-メチルチオフエンスルホンアミド] の合成
3-ボロノ-N- (3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-トリメチルシラニルエトキシメチル) -5-メチルチオフエンスルホンアミド] の合成は 実施例 26 のステップ 04 のように実施した。

【0887】

○ステップ 12: 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフエン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成
4-ブロモベンジル-3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル (3 g、0.011 モル) のジメトキシエタン (50 ml) の攪拌溶液に、窒素下にビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (695 mg、0.00099 モル) を加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 15 ml に 3.15 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌した後、60℃ に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N- (3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミド (ジメトキシエタン 25 ml 中に 2 g、0.005 モル) の溶液を 45 以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。一時間後、更に 3-ボロノ-

N- (3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 25 ml 中に 2 g、0.005 モル) の 45 分以内の添加を繰り返し、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 ml と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル 2.6 g を淡黄色油状の塊として得た。

【0888】

○ステップ 13: 3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

水素化リチウムアルミニウム (350 mg、0.92 ミリモル) をテトラヒドロフラン 30 ml の攪拌溶液に窒素気流下に 0℃ で加えた後、4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチル安息香酸メチルエステル (2.6 g、4.7 ミリモル) のテトラヒドロフラン ml 溶液を加えた。反応混合物を 0℃ で 1 時間攪拌し、反応混合物の温度を室温に上げ 4 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、温度を 0℃ に保ちながら苛性ソーダ水溶液 30 ml (水 100 ml に 1 g を溶解) を滴下後、酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮し、3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 2.2 g を得た。

【0889】

○ステップ 14: メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチルベンジルエステルの合成

N-エチルジイソプロピルアミン (2.13 ml、0.012 モル) を 3- (2-エトキシメチル-4-ヒドロキメチルフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2.2 g、4.1 ミリモル) の塩化メチレン 30 ml の溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却し、塩化メタンスルホン (0.45 ml、5 ミリモル) を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温に 3 時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-エトキシメチルベンジルエステル 2.2 g を得た。

【0890】

○ステップ 15: 3- [2-エトキシメチル-4- (6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-チオフェン-2-イル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン (0.4479 g、1.8 ミリモル) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (132 mg、3.3 ミリモル) を窒素下に 0℃ で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30 分間維持した。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4- {2- [(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェ

ン-3-イル]-3-エトキシメチルベンジルエステル(1g、1.8ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.6gを粘稠な油状の塊として得た。

【0891】

○ステップ16: 3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、粗3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(600mg)に室温に加えた。反応混合物を120℃で6時間加熱攪拌した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、この混合物を酢酸エチル(30ml x 3回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[2-エトキシメチル-4-(6-エチル-4-メチル-3-チオフエン-2-イルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド80mgを得た。

【0892】

分子式: $C_{27}H_{26}N_4O_6S_2$

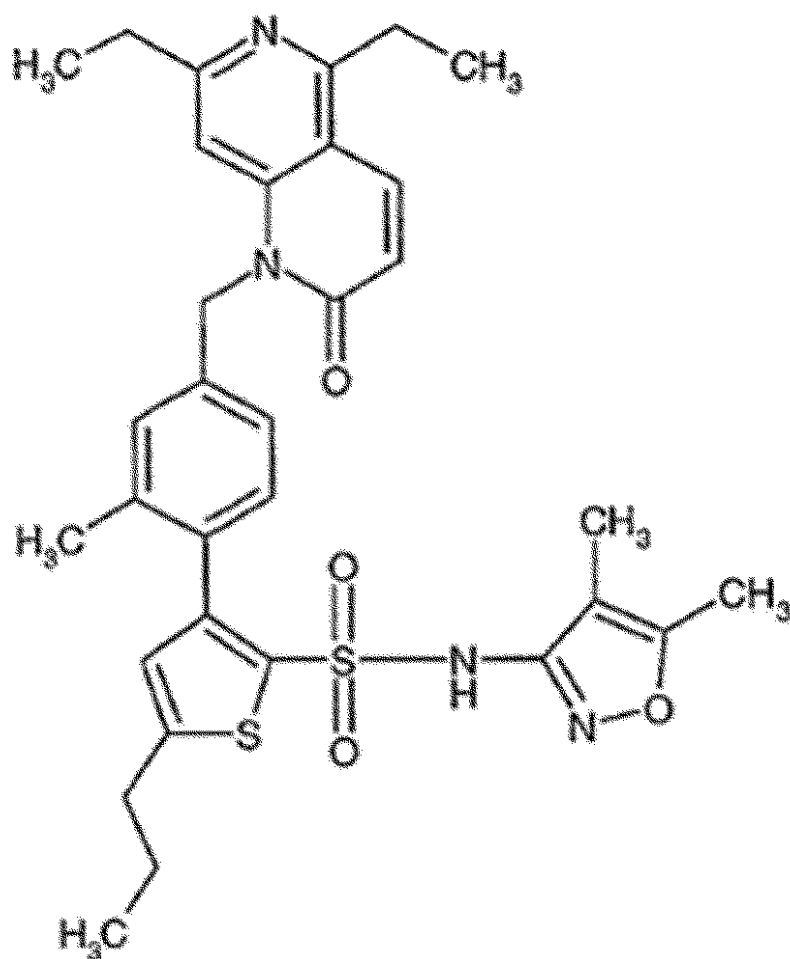
分子量: 661.87

^1H NMR (DMSO d_6): 1.00-1.05 (m, 3H), 1.30-1.32 (m, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.82-2.88 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.25-3.28 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 6.67-7.74 (m, 8H).

マスペクトル: ($m + 1$) 662.2

[実施例28]

【0893】



3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0894】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

酢酸n-ブチル(538g、6.46モル)をプロピオニトリル(200g、3.6モル)のトルエン(1000ml)の攪拌溶液に、乾燥窒素気流下に加えた後、ナトリウムメトキシド(197g、3.64モル)を反応混合物に加えた。添加完了後、反応混合物を90℃で24時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を室温(25℃)に冷却した。分離した固体を濾過し、ヘキサンで洗浄し、真空下に60-65℃で乾燥して、3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)198gを得た。

【0895】

○ステップ02：2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

硫酸(52g、0.5349モル)をシアノブタノンのナトリウム塩(70g、0.588モル)のトルエン(780ml)の攪拌溶液に0-5℃で徐々に加えた後、エチレングリコール(72.93g、1.172モル)を加えた。反応混合物をディーンスタルク装置付きで8時間還流した。反応混合物を0℃に冷却後、2M苛性ソーダ溶液をそれに加え、トルエン層を分離し、食塩飽和溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、黄色液体の2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニト

リル 59 g を得た。

【0896】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

ヒドロキシルアミン塩酸塩(75 g、3.0 モル)を4 M 苛性ソーダ(310 ml)のメタノール(267 ml)の攪拌溶液に徐々に10℃で加えた。添加完了後、2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム(65 g、0.460 モル)を反応混合物に室温で加えた。次いで反応混合物を5時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、メタノールを真空下に留去し、このようにして得た残渣を酢酸エチル(100 ml x 3回)で抽出した。酢酸エチル層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、酢酸エチル層を真空下に蒸発して、油状物の2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム34 gを得た。

【0897】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

硫酸(96 g、0.979 モル)を2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシム(105 g、0.60 モル)のn-プロパノールの攪拌溶液に10-20℃で徐々に加えた。反応混合物を4時間還流した。n-プロパノールを真空下に留去し、酢酸エチル(600 ml)を残渣に加え、重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。次いで有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に蒸発して、粗3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール40 gを得、トルエン/ヘキサンで再結晶して純粋な3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール32 gを得た。

【0898】

○ステップ05：5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

2-プロピルチオフエン(5.0 g、0.0396 モル)をクロロスルホン酸(6.6 ml、0.099 モル)と五塩化リン(8.25 g、0.0396 モル)の懸濁液に10℃乃至15℃で加えた。反応混合物を15℃で10分間維持した。粗反応物の塊を徐々に氷冷水に投入後、ジイソプロピルエーテル(50 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色液体の5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライド7.0 gを得た。

【0899】

○ステップ06：5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

5-プロピルチオフエン-2-スルホニルクロライド(7.0 g、0.0312 モル)の塩化メチレン(25 ml)を、3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾール(3.18 g、0.0284 モル)のピリジン(5.8 ml)溶液とジメチルアミノピリジン(0.347 g)に0℃で加えた。反応混合物の温度を室温に上げ、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン(100 ml x 2)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、褐色固体の5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド8.1 gを得た。

【0900】

○ステップ07：5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(6.14 g、0.044 モル)をジメチルフォルムアミド(30 ml)の攪拌溶液に0℃で加えた後、5-プロピルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド(5.38 g、0.0178 モル)を加えた。温度を徐々に上げ、室温で30分間維持した後、0℃に冷却した後、メトキシエトキシメチルクロリド(2.67 g、0.0214 モル)を0℃で加えた。添加完了後、徐々に室温に上げ、3時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル90 ml、次いで氷水25 mlを加え

た。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（50 ml x 2回）で再度抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムでカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド 4.2 gを得た。

【0901】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミドの合成
5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（4.2 g、0.011 mol）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、反応混合物を窒素雰囲気下に-78℃に冷却した。この反応混合物にn-ブチルリチウム（17 ml、0.0275 mol、1.6 Mのn-ヘキサン溶液）を注射器を用いて徐々に加えた。添加完了後、反応混合物を-78℃で1時間攪拌後、温度を徐々に0℃に上げた後、30分間攪拌した。反応混合物を-78℃に再度冷却後、ホウ酸トリイソプロピル（3 ml、0.0132 mol）を加えた。添加完了後、温度を徐々に0℃に上げ、1時間攪拌した。次いで反応混合物を-10℃に冷却後、塩化アンモニウム飽和溶液を加えた後、酢酸エチル（50 ml x 2回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシ）メチル〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド 4.5 gを濃厚な油状の塊として得た。

【0902】

○ステップ09：3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成
1-（4-プロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-ジエチル-1H-〔1, 6〕ナフチリジン-2-オン（1.0 g、0.0026 mol）のジメトキシエタン（20 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.183 g、0.00026 mol）を窒素下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水3.9 ml中に0.827 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド（ジメトキシエタン10 ml中に0.5616 g、0.0013 mol）の溶液を45以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを繰り返して、更に3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）〕-5-プロピルチオフェンスルホンアミド（ジメトキシエタン10 ml中に0.5616 g、0.0013 mol）を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル100 mlと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮し、淡黄色油状の塊の3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド 1.2 gを得た。

【0903】

○ステップ10：3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成
エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（4 ml）を、3-〔4-（5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1, 6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル

]-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(1.2 g)に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、この混合物を酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出し、一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-プロピルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド190 mgを得た。

【0904】

○ステップ11: メチル3-アミノペンテノアートの合成

プロピオニル酢酸メチル(50 g、0.3842モル)と酢酸アンモニウム(148 g、1.92モル)混合物を乾燥メタノール(500 ml)中で室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残渣にpH 8の塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、黄色液体のメチル3-アミノペンテノアート50 gを得た。

【0905】

○ステップ12: 2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

メチル3-アミノペンテノアート(50 g、0.387モル)とプロピオニル酢酸メチル(50 g、0.384モル)混合物のo-キシレン200 ml溶液と、モレキュラーシーブ40 Å(50 g)をディーンスタルク装置付きで5日間加熱還流した。モレキュラーシーブを濾別し、濾液を濃縮し、50%塩化メチレン/メタノールでシリカゲルカラムにより精製して、オフホワイト色固体の2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル20 gを得た。

【0906】

○ステップ13: 2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

トシルイソシアネート(39 g、0.197モル)を2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(25 g、0.119モル)のアセトニトリル(250 ml)の攪拌懸濁液に加えた。初期発熱が鎮まった後に、混合物を2時間還流した。混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステル20 gを得た。

【0907】

○ステップ14: 4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(4-トシルアミノ)ピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(40 g、0.110モル)を0℃で濃硫酸(57 ml、1.10モル)に加えた後、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷上に注いだ。この溶液を固体炭酸ナトリウムでpH 8に調節し、塩化メチレンで抽出し、一緒にした有機層を、水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル19 gを得た。

【0908】

○ステップ15: (4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(20 g、0.0962モル)のテトラヒドロフラン(150 ml)溶液を、水素化リチウムアルニウム(7.3 g、0.1923モル)のテトラヒドロフラン(150 ml)の攪拌懸濁液に、30分をかけて滴下した後に、反応混合物を5時間攪拌、加熱還流した。反応混合物を氷浴で冷却し、2M苛性ソーダ水溶液(50 ml)を注意深く加えた後、水(20 ml)を

加え、生成混合物を1時間攪拌後、テトラヒドロフラン（150 ml）を加えた。不溶材料を濾過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、（4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル）メタノール12.1 gを得た。

【0909】

○ステップ16：4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成（4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル）メタノール（12.0 g、0.0667モル）と二酸化マンガン（17.39 g、0.2モル）混合物をトルエン（150 ml）中で10時間攪拌、加熱還流した。熱反応混合物を濾過し、固体を酢酸エチル（150 ml）で洗浄した。一緒にした濾液を真空下に蒸発濃縮して、黄色固体の4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒド11.7 gを得た。

【0910】

○ステップ17：5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒド（11.7 g、0.0657モル）とカルベトキシメチレントリフェニルホスホラン（27.44 g、0.07884モル）混合物をトルエン（150 ml）中で4時間攪拌、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を留去した。残渣にナトリウムエトキシド（12.42 g、0.23モル）のメタノール（150 ml）溶液を加え、生成溶液を4時間加熱還流した。メタノールを留去し、水（100 ml）を加えた。混合物に濃塩酸を加えてpH2の酸性にした。次いでこの混合物を酢酸エチル（100 ml x 2回）で抽出した。有機層を廃棄した。次いで水層を炭酸ナトリウムで塩基性にした。次いでこの溶液を塩化メチレン（200 ml x 3回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン5.5 gを得た。

【0911】

○ステップ18：1-（4-ブロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン（3.0 g、0.01485モル）を炭酸カリウム（6.16 g、0.04455モル）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に0℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル（5.39 g、0.01931モル）のジメチルフォルムアミド10 mlの溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で8時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（40 ml）、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の1-（4-ブロモ-3-メチルベンジル）-5, 7-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン4.0 gを得た。

【0912】

分子式： $C_{32}H_{36}N_4O_4S_2$

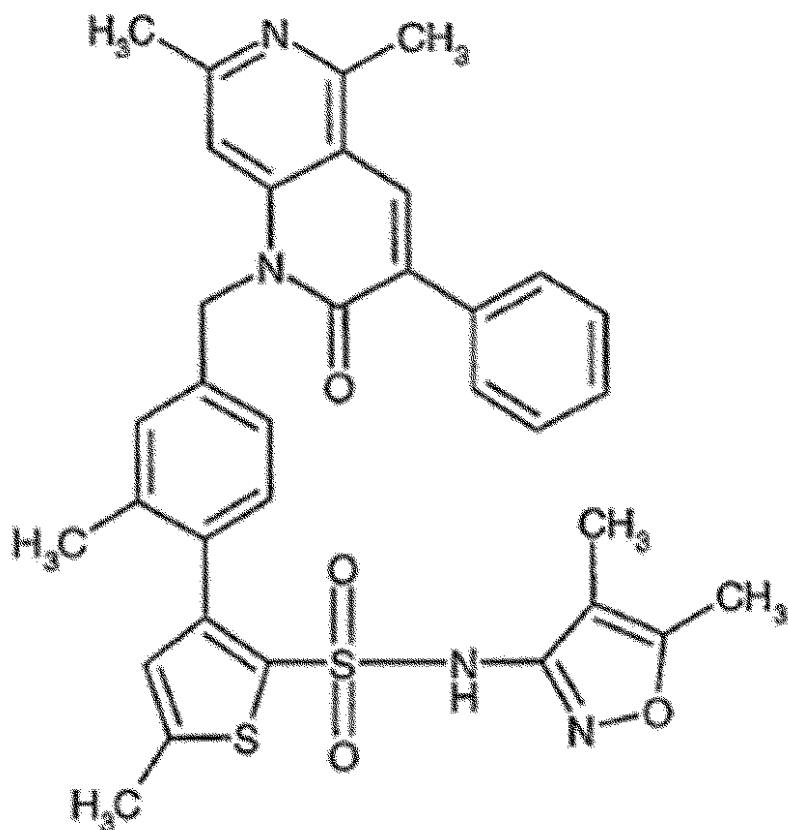
分子量：604

^1H NMR（DMSO d_6 ）：0.91（t, J=7.2Hz, 3H）, 1.18-1.27（m, 6H）, 1.45（s, 3H）, 1.61-1.66（q, J=7.6Hz, 2H）, 1.92（s, 3H）, 2.11（s, 3H）, 2.70-2.80（m, 4H）, 3.04-3.10（d, J=7.2Hz, 2H）, 5.46（s, 2H）, 6.71-7.16（m, 6H）, 8.22-8.25（d, J=9.36, 1H）, 10.59（s, 1H）

マスペクトル：（ m^{-1} ）603.2

【実施例29】

【0913】



3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0914】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【0915】

○ステップ02：2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【0916】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【0917】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【0918】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 15 のステップ 11のように実施した。

【0919】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例 1 のステップ 07のように実施した。

【0920】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例 1 のステップ 08のように実施した。

【0921】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例 1 のステップ 09のように実施した。

【0922】

○ステップ09：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例 19 のステップ 08のように実施した。

【0923】

○ステップ10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例 19 のステップ 09のように実施した。

【0924】

○ステップ11：メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例 19 のステップ 10のように実施した。

【0925】

○ステップ12：3-〔4-（5，7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5，7-ジメチル-3-フェニル-1H-〔1，6〕ナフチリジン-2-オン（0.5 g、0.002 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60% 鉱油）（150 mg、0.0031 mol）を窒素下に 0℃で滴下した。添加終了後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。反応混合物を 0℃に冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メ

トキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル] - 3-メチルベンジルエステル (1 g、0.002 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水 (10 ml) で希釈した。次いで有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【0926】

○ステップ13: 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6N 塩酸水溶液 (6 ml) を、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド (1.3 g) に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を、水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-3-フェニル-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド 200 mg を得た。

【0927】

○ステップ14: 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

3-アミノブテン-2-ノイック酸エチルエステル (24.0 g、0.184 mol) と 3-オキソ酪酸メチルエステル (22.0 g、0.17 mol) の *o*-キシレン 200 ml 溶液と、モレキュラーシーブ 3A (50 g) 混合物を、ディーンスタルク装置つきで2日間加熱還流した。モレキュラーシーブを濾別し、濾液を濃縮して半固体を得、酢酸エチル 25 ml でスラリーにし濾過して、オフホワイト色固体の 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステル 9.0 g を得た。

【0928】

○ステップ15: 2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成

トシルイソシアネート (36.0 g、0.18 mol) を 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステル (20.0 g、0.10 mol) のアセトニトリル (250 ml) の攪拌懸濁液に加え、初期発熱が鎮まった後に、混合物を2時間還流した。混合物を室温に冷却し、懸濁固体を濾過により回収して、2,6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステル 37.0 g を得た。

【0929】

○ステップ16: 4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステル (37.0 g、0.10 mol) を 0℃で濃硫酸 (57 ml、1.15 mol) に加えた後、反応混合物を 50℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、粉碎氷上に注いだ。この混合物を固体炭酸ナトリウムで pH 8 に調節し、塩化メチレン (100 ml x 2 回) で抽出し、一緒にした有機相を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステル 20.6 g を得た。

【0930】

○ステップ17：（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノールの合成

4-アミノ-2，6-ジメチルニコチン酸エチルエステル（18.0 g、0.0928モル）のテトラヒドロフラン（130 ml）溶液に、水素化リチウムアルミニウム（7.044 g、0.1856モル）を0℃で分割して加えた。反応混合物を室温で15分間攪拌後、6時間還流した。反応混合物を0℃に冷却し、苛性ソーダ水溶液（水100 mlに10 g）を滴下した。有機層をデカントし、水層をテトラヒドロフラン（500 x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を蒸発して、（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノール12.0 gの結晶固体を得た。

【0931】

○ステップ18：4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成（4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-イル）メタノール（5.0 g、0.0329モル）のトルエン（80 ml）溶液に二酸化マンガン（8.58 g、0.0987モル）を加えた。反応混合物を6時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、高流速ベッドにより濾過し、残渣をトルエンで洗浄した。有機濾液を蒸発して、白色固体の4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド5.29 gを得た。

【0932】

○ステップ19：5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミンの合成

4-アミノ-2，6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド（3 g、0.02モル）、ナトリウムメトキシド（2.14 g、0.04モル）と、フェニルアセトニトリル（2.34 g、0.02モル）の混合物を60℃で2時間加熱した。揮発性材料を留去し、残渣を酢酸エチルと水に分配した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミン4.3 gを得た。

【0933】

○ステップ20：5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-オンの合成

亜硝酸ナトリウム（6.0 g）の水溶液（20 ml）を5，7-ジメチル-3-フェニル-1H-[1，6]ナフチリジン-2-イルアミン（4.3 g、0.02モル）、水30 ml及び1N塩酸（10 ml）溶液に45分をかけて滴下した。反応混合物を更に1時間攪拌した後、懸濁白色固体を濾過により回収し、真空乾燥して、5，7-ジメチル-3-フェニル-[1，6]ナフチリジン-2-オン4.35 gを得た。

【0934】

分子式： $C_{34}H_{32}N_4O_4S_2$

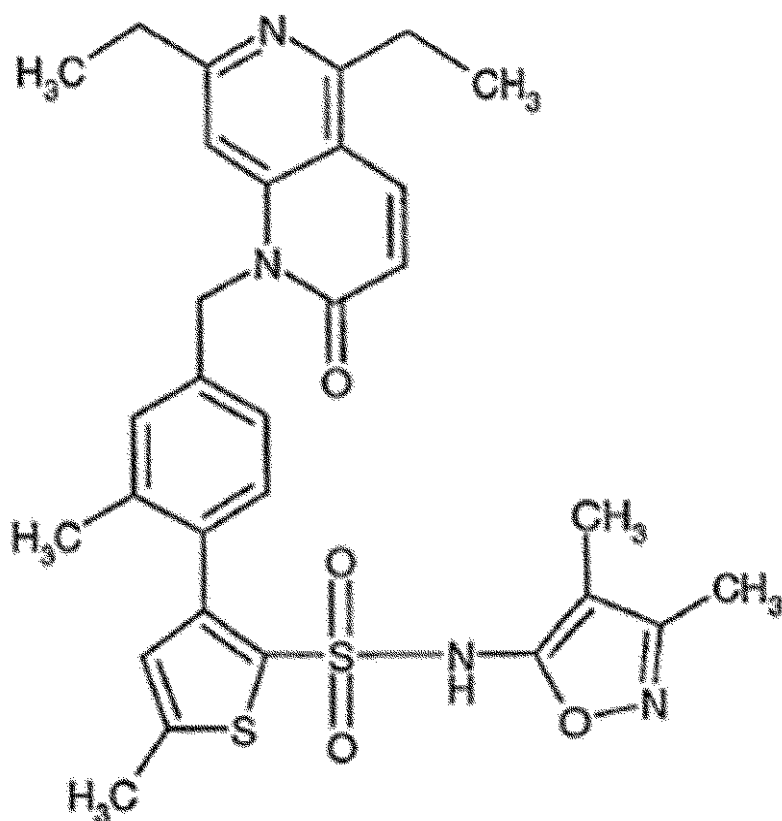
分子量：624

^1H NMR（DMSO d_6 ）：1.49（s，3H），1.93（s，3H），2.12（s，3H），2.47（s，3H），2.48（s，3H），2.78（s，3H），5.54（s，2H），6.71（s，1H），6.88-6.94（m，2H），7.15（s，1H），7.21（2，1H），7.40-7.49（m，3H），7.79-7.81（m，2H），8.24（2，1H），10.62（br，1H）

マスペクトル：（ $m^+ 1$ ）623.2

〔実施例30〕

【0935】



3-〔4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド。

【0936】

○ステップ01：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0937】

○ステップ02：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成は実施例26のステップ02のように実施した。

【0938】

○ステップ03：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成は実施例26のステップ03のように実施した。

【0939】

○ステップ04：3-ボロノ-N-(3,4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-〔(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド〕の合成

3-ボロノ-N-(3,4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-〔(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-5-メチルチオフェンスルホンアミド〕の合成は実施例26のステップ04のように実施した。

【0940】

○ステップ05：メチル3-アミノペンテノートの合成

メチル3-アミノペンテノートの合成は実施例28のステップ11のように実施した。

【0941】

○ステップ06：2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ12のように実施した。

【0942】

○ステップ07：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ13のように実施した。

【0943】

○ステップ08：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ14のように実施した。

【0944】

○ステップ09：(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例28のステップ15のように実施した。

【0945】

○ステップ10：4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例28のステップ16のように実施した。

【0946】

○ステップ11：5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成は実施例28のステップ17のように実施した。

【0947】

○ステップ12：1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(3.0g、0.01485mol)を窒素下に0℃で加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル(5.39g、0.01931mol)のジメチルフォルムアミド10mlの溶液を反応混合物に滴下し、室温で8時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで、冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン4.0gを得た。

【0948】

○ステップ13：3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミドの合成

1-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(1.0g、0.0026mol)のジメトキシエタン(20ml)の攪拌溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(0.183g、0.00026mol)を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液(水3.9mlに0.827g)を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、60℃に加熱した。

この溶液に 3-ボロノ-N-(3, 4-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキシエタン 10 ml 中に 0.58 g、0.0013 モル)の溶液を 45 以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-(4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)-N-[(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)]-5-メチルチオフェンスルホンアミド(ジメトキシエタン 10 ml 中に 0.58 g、0.0013 モル)を 45 分以内に加え、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 ml)と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、淡黄色油状の塊の 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミド 1.9 g を得た。

【0949】

○ステップ 14: 3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミドの合成

3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)アミド(1.9 g、0.00269 モル)をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解後、フッ化テトラブチルアンモニウム(8.1 ml、1 モルテトラヒドロフラン溶液)をそれに加えた。反応混合物を 55℃で 3 時間加熱した。その後反応混合物を室温に冷却し、それに希塩酸を加え、酢酸エチル(50 ml x 2 回)で抽出し、酢酸エチル層を、水、塩水で洗浄した、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して褐色油状の塊 1 g を得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(3, 4-ジメチルイソオキサゾール-5-イル)アミド 122 mg を得た。

【0950】

分子式: $C_{30}H_{32}N_4O_4S_2$

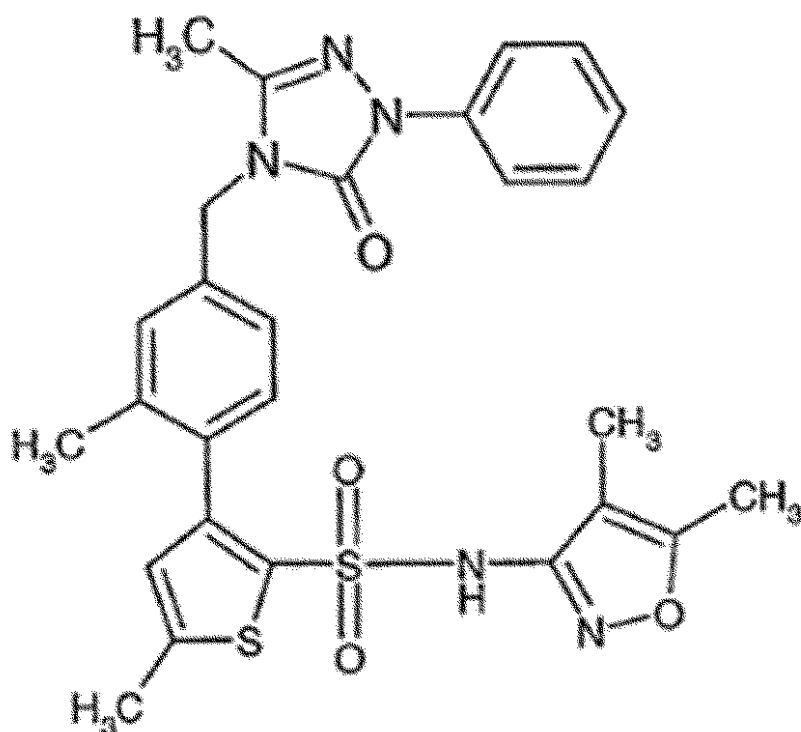
分子量: 576

^1H NMR (DMSO d_6): 1.20 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.70-2.74 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.04-3.10 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.70-7.35 (m, 6H), 8.22-8.25 (d, J=8.8, 1H), 11.07 (br, 1H)

マスペクトル: (m^{-1}) 575. 2

[実施例 31]

【0951】



5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0952】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

○ステップ02：2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【0953】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【0954】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成は実施例28のステップ04のように実施した。

【0955】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0956】

○ステップ06：5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサ

ゾール-3-イル) アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0957】

○ステップ07: 5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【0958】

○ステップ08: 3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル) -5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル) -5-メチルチオフェンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【0959】

○ステップ09: 5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

4- (4-ブromo-3-メチルベンジル) -5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン (2 g、0.00558 mol) のジメトキエタン (10 ml) の攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.39 g、0.00558 mol) を窒素下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液 (水 8.3 ml に 1.77 g) を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60°C に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 5 ml 中に 1.125 g、0.00558 mol) の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフェンスルホンアミド (ジメトキシエタン 5 ml 中に 1.125 g、0.00558 mol) を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 ml) と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルのクロマトグラフィで精製して、5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド 3.5 g を得た。

【0960】

○ステップ10: 5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

エタノール (10 ml) と 6 N塩酸水溶液 (8 ml) を、5-メチル-3- [2-メチル-4- (3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (2 g) に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、この混合物を酢酸エチル (25 ml x

2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の5-メチル-3-[2-メチル-4-(3-メチル-5-オキソ-1-フェニル-1, 5-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド400mgを得た。

【0961】

○ステップ11：アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩の合成

アセトニトリル(50g、1.21モル)とエタノール(55.66g、1.21モル)の0℃に冷却した溶液に、乾燥塩化水素ガス(44.5g)を2時間通した。完了後反応混合物を0℃で6時間攪拌後、室温で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩の白色結晶固体30gを得た。これをそのまま以下に使用した。

【0962】

○ステップ12：(1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステルの合成

アセトイミド酸エチルエステル塩酸塩(30g、0.248モル)の0℃に冷却した塩化メチレン溶液に、窒素気流下にジイソプロピルエチルアミン(80g、0.642モル)を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌後、エチルクロロホルメート(26.3g、0.2492モル)を、反応混合物に45分以内に滴下した。次いで反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、濾液を真空下に濃縮し、油状物の(1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステル50gを得た。

【0963】

○ステップ13：5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

フェニルヒドラジン(12.4g、0.114モル)を、1-エトキシエチリデン)カルバミン酸エチルエステル(20g、0.125モル)のトルエン(100ml)溶液に加えて、反応混合物を45℃で2時間還流後、反応混合物を室温に冷却後、トリエチルアミン(12.7g、0.125モル)を加えた後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を真空下に蒸発し、粗生成物をジエチルエーテルで再結晶して結晶固体を得、減圧下に濾過し真空乾燥して、5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン9.5gを得た。

【0964】

○ステップ14：4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オンの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)(617mg、0.0017モル)を、5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン(1.85g、0.01モル)のジメチルフォルムアミド(10ml)の攪拌溶液に窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル(2.86g、0.010モル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル(40ml)、次いで冷水10mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2, 4-ジヒドロ[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン3.4gを得た。

【0965】

分子式： $C_{27}H_{27}N_5O_4S_2$

分子量：549

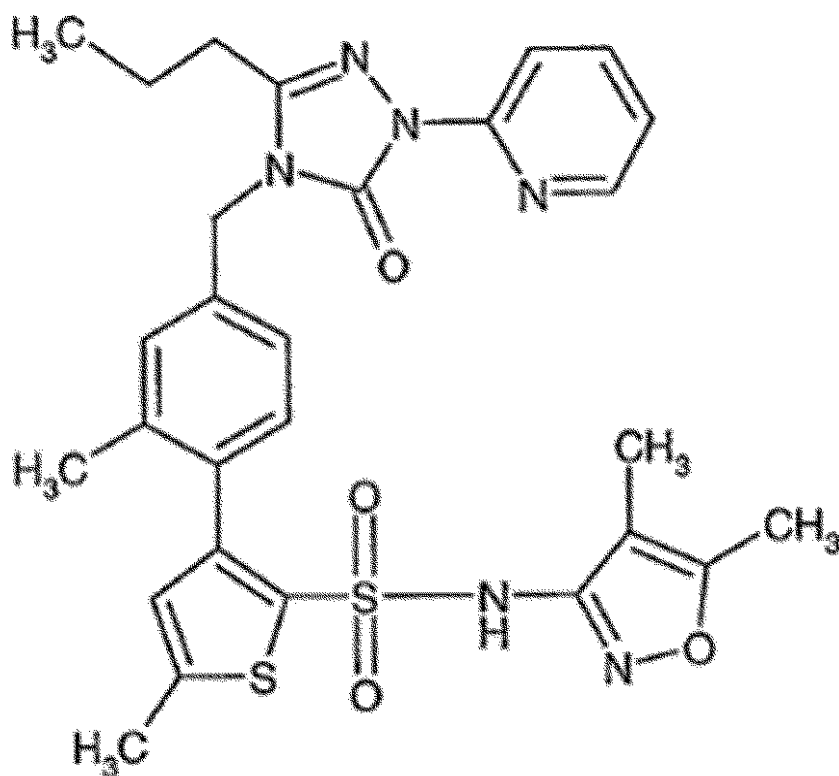
^1H NMR (DMSO d_6) : 1.55 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95-6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.04-7.06 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.92-7.94 (d,

$J=7.6\text{Hz}, 2\text{H}$), 10.58 (br, 1H)

マススペクトル: (m^{-1}) 548.1

[実施例 32]

【0966】



5-メチル-3-[2-メチル-4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【0967】

○ステップ01: 3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩(3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩)の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【0968】

○ステップ02: 2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【0969】

○ステップ03: N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-(2-メチル-[1, 3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオンアミジン又は2-(β-エチレンジオキシアセト)プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【0970】

○ステップ04: 3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【0971】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【0972】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【0973】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【0974】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【0975】

○ステップ09：5-メチル-3-〔2-プロピル-4-（3-メチルオキソ-1-ピリジン-2-イル）-（1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

4-（4-プロモ-3-メチルベンジル）-5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2，4-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-3-オン（0.5 g、0.0001 mol）のジメトキエタン（5 ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（0.09 g、0.00012 mol）を窒素下に加えた後、2 M炭酸ナトリウム水溶液（水2.16 mlに0.4 g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン5 ml中に0.26 g、0.0001 mol）の溶液を45分以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン5 ml中に0.26 g、0.0001 mol）を45分以内に加え、反応物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル（20 ml）と水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィで精製して、褐色油状物の5-メチル-3-〔2-プロピル-4-（3-メチルオキソ-1-ピリジン-2-イル）-（1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド0.78 gを得た。

【0976】

○ステップ10：5-メチル-3-〔2-メチル-4-（5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル）-（1，5-ジヒドロ〔1，2，4〕トリアゾール-4-イルメチル）フェニル〕チオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

エタノール（10 ml）と6 N塩酸水溶液（8 ml）を、3-[2-プロピル-4-(3-メチルオキソ-1-ピリジン-2-イル)-(1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド（0.78 g）に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、この混合物を酢酸エチル（25 ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の5-メチル-3-[2-メチル-4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル)-1,5-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド40 mgを得た。

【0977】

○ステップ11：ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩の合成

ブチロニトリル（50 g、0.726 mol）とエタノール（33.33 g、0.724 mol）の0℃に冷却した溶液に、乾燥塩化水素ガス（26.44 g、0.724 mol）を通した（反応混合物重量が26 g増加するまで）。完了後反応混合物を0℃で6時間攪拌後、室温で6時間維持した。反応混合物を真空下に蒸発し、ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩の白色結晶固体35 gを得た。

これをそのまま以下に使用した。

【0978】

○ステップ12：（1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステルの合成

ブチロイミド酸エチルエステル塩酸塩（25 g、0.18 mol）の塩化メチレン（125 ml）の0℃に冷却した溶液に、窒素気流下にジイソプロピルエチルアミン（55 g、0.58 mol）を加え、反応混合物を0℃で30分間攪拌後、エチルクロロホルメート（173 g、0.156 mol）を、反応混合物に45分以内に滴下した。次いで反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濾過し、濾液を真空下に濃縮し、油状物の（1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステル24 gを得た。

【0979】

○ステップ13：5-プロピル-ピリジン-2-イル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-オンの合成

ピリジン-2-イルヒドラジン（5.3 g、0.048 mol）を、1-エトキシブチリデン）カルバミン酸エチルエステル（10 g、0.5 mol）のトルエン（20 ml）溶液に加えて、反応混合物を45℃で30分間加熱した後、反応混合物を室温に冷却後、トリエチルアミン（5.4 g、0.053 mol）を加えた後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を真空下に蒸発し、粗生成物をジエチルエーテルで再結晶して結晶固体を得、減圧下に濾過し真空乾燥して、5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-オン2.2 gを得た。

【0980】

○ステップ14：4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-オンの合成

水素化ナトリウム（60%鉱油）（294 mg、0.0073 mol）を、5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2,4-ジヒドロ[1,2,4]トリアゾール-3-オン（1 g、0.004 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に窒素下に0℃で分割して加えた。添加後反応混合物を室温に暖め、30分間維持した。次いで反応混合物を0℃に冷却後、メタンスルホン酸4-ブロモ-3-メチルベンジルエステル（1.64 g、0.0058 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）溶液をこの反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（20 ml）、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、褐色固体の4-(4-ブロモ-3-メチルベンジル)-5-メチル-2-フェニル

ル-2, 4-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-3-オン 2 g を得た。

【0981】

分子式： $C_{28}H_{30}N_6O_4S_2$

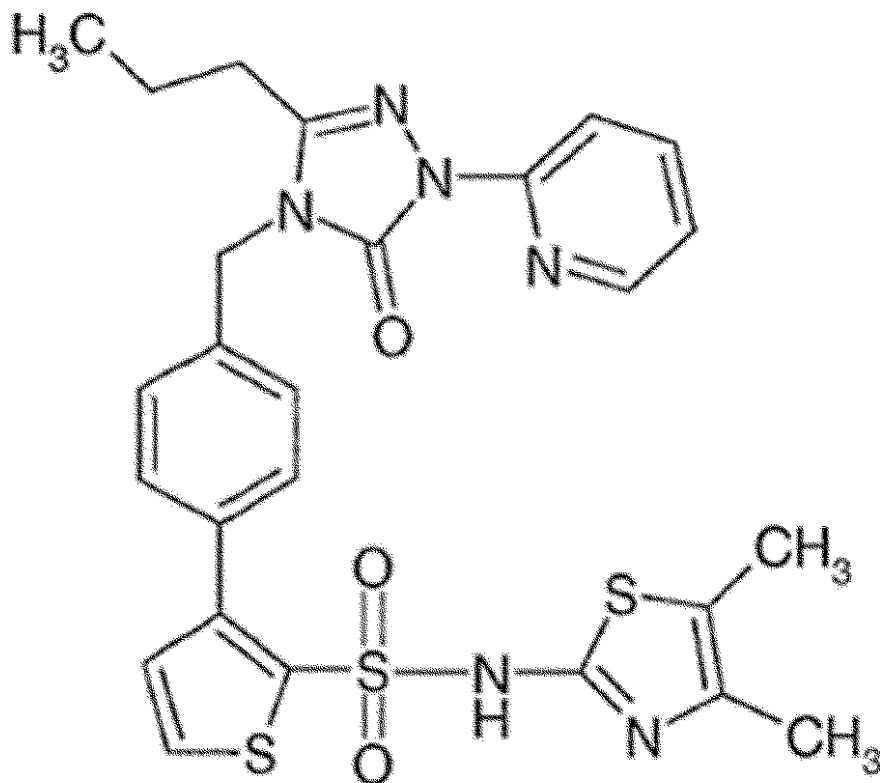
分子量：578

^1H NMR (DMSO d_6) : 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.64-1.69 (q, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.55 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.95-7.16 (m, 4H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.49-8.50 (d, 2H), 10.62 (s, 1H)

マスペクトル： (m^{-1}) 577.2

【実施例33】

【0982】



3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] トリアゾール-4-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミド。

【0983】

○ステップ01：3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例2のステップ10のように実施した。

【0984】

○ステップ02：3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル) アミドの合成

3-ブロモチオフェン-2-スルホニルクロライド (20 g、0.076 mol) を 4, 5-ジメチルチアゾール-2-イルアミン (15 g、0.071 mol) の苛性ソーダ溶液 (6 g、0.15 mol) に室温に加え、6時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、反応混合物を 1 N 塩酸を用いて酸性にした後、塩化メチレン (50 ml x 3 回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して生成物の混合物 40 g を得、これをメタノール性苛性ソーダ溶液に溶解し、この反応混合物を 50 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。このよう

にして得た残渣を希塩酸でpH 2の酸性にした後、塩化メチレン(100 ml x 3回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に蒸発して、褐色固体の3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド9 gを得た。

【0985】

○ステップ03: 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(5 g、0.036モル)を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド(8 g、0.022モル)のアセトン40 mlとジメチルフォルムアミド(10 ml)の溶液に0℃で加えた。反応混合物を室温で30分攪拌した。反応混合物を氷-食塩浴を用いて0℃に冷却した。塩化メトキシエトキシメチル(5 g、0.040モル)を30分に0℃で滴下した。反応物を氷-食塩浴で30分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(100 ml)、続いて冷水(30 ml)で希釈し、有機層を分離し、水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。残渣をヘキサノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製して、黄色油状物の3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド3 gを得た。

【0986】

○ステップ04: 3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成
3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(3 g、6.8ミリモル)と4-ホルミルボロン酸(1.2 g、8ミリモル)のジメトキエタン(30 ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下で2M炭酸ナトリウム水溶液(水10 mlに2.16 g)を加えた。次いでこの反応混合物を15分間攪拌後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(400 mg、0.68ミリモル)を反応混合物に加えた。反応混合物を85℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル(50 ml)を加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、残渣に酢酸エチル(100 ml)、続いて冷水を加え、更に酢酸エチル(100 ml x 2回)で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.5 gを油状の塊として得た。

【0987】

○ステップ05: 3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成
水素化ホウ素ナトリウム(400 mg、10ミリモル)をテトラヒドロフラン攪拌溶液に0℃で加えた後、3-(4-ホルミルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド(2.5 g、5.3ミリモル)のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、反応混合物の温度を室温に上げ、4時間攪拌した。0℃で苛性ソーダ水溶液(水100 mlに1 gを溶解)を加えた後、酢酸エチル(50 ml x 2回)で抽出処理した。有機層を一緒にし、水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に完全に濃縮して3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)アミド2.3 gを油状物として得た。

【0988】

○ステップ06: メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]チオフェン-3-イル}ベンジル

エステル合成

N-エチルジイソプロピルアミン (2 ml、10.8 mmol) を、3-(4-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) (2-メトキシエトキシメチル)アミド (2.3 g、4.9 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に加えた。反応混合物を 0℃ に冷却後、塩化メタンスルホン (0.5 ml、6.1 mmol) の塩化メチレン 10 ml の溶液を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で 3 時間維持した。反応混合物に氷冷水を加えた後、塩化メチレン (25 ml x 2 回) で抽出処理した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル 1.8 g を粘稠液体として得た。

【0989】

○ステップ 07: 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

5-プロピル-2-ピリジン-2-イル-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン (700 mg、3.4 mmol) のジメチルフォルムアミド (5 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (252 mg、5.2 mmol) を乾燥窒素気流下に 0℃ で分割して加えた。添加後、温度を室温に上げ、30 分間維持した。0℃ に再冷却し、メタンスルホン酸 4-{2-[(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル (1.8 g、3.5 mmol) のジメチルフォルムアミド 5 ml の溶液を反応混合物に滴下し、室温で 24 時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで水 10 ml で 0℃ で希釈し、酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした抽出層を水、塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g をガムとして得た。

【0990】

○ステップ 08: 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

95% エタノール (15 ml) と 6 N 塩酸水溶液 10 ml を、3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-2-イル) - (2-メトキシエトキシメチル)アミド 2 g に室温に加えた。反応混合物を 6 時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、この溶液の pH を重炭酸ナトリウム溶液を用いて pH 5 に調節し、この混合物を酢酸エチル (50 ml x 2 回) で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサノール/酢酸エチルを用いてシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の 3-[4-(5-オキソ-3-プロピル-1-ピリジン-2-イル-1,5-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-4-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミド 180 mg を得た。

【0991】

分子式: $C_{26}H_{26}N_6O_3S_3$

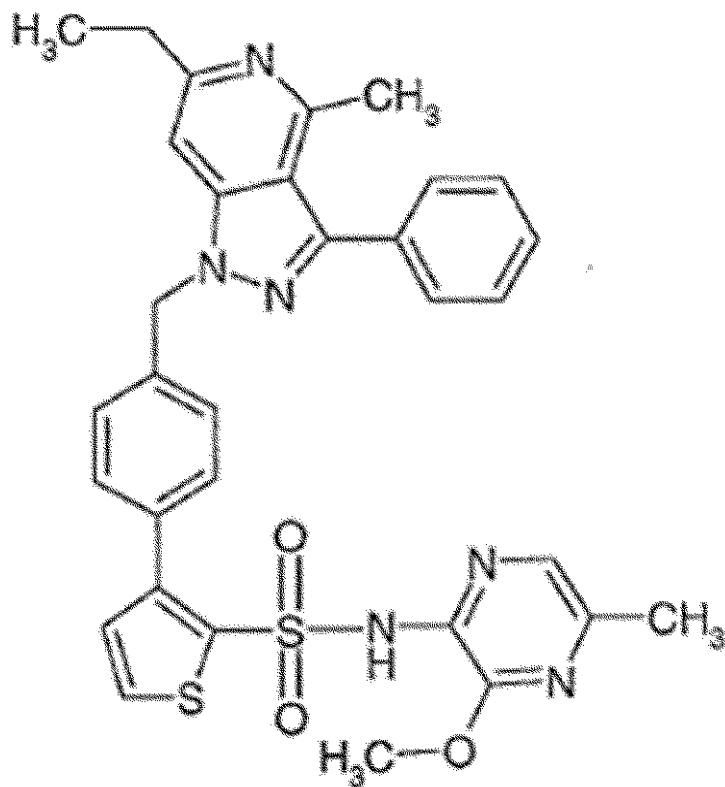
分子量: 566

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0.93 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.55 (t, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 4.96 (s, 2H), 7.20-8.50 (m, 10H), 12.46 (br, 1H)

マススペクトル : (m^{-1}) 565. 12

[実施例 34]

【0992】



3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフエン-2-スルホン酸-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド。

【0993】

○ステップ01：3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例2のステップ10のように実施した。

【0994】

○ステップ02：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

ジメチルアミノピリジン(0.3g、0.002mol)を3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イルアミン(2.5g、0.018mol)のピリジン(30ml)の冷却攪拌溶液に加えた後、3-ブロモチオフエン-2-スルホニルクロライド(6.5g、0.025mol)を加えた。反応混合物を60℃で24時間加熱攪拌した。ピリジンを真空下に蒸発した。粗生成物を酢酸エチルにとり、重炭酸ナトリウム飽和溶液で洗浄した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して、褐色固体の3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド4.4gを得た。

【0995】

○ステップ03：3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

水素化ナトリウム(60%鉱油)、(0.870g、0.018mol)を、3-ブロモチオフエン-2-スルホン酸(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド(5

． 5 g、0.015 モル) のジメチルフォルムアミド (30 ml) の冷却攪拌溶液に 0℃ で分割して加えた。反応混合物を室温で 30 分攪拌した。イソブチルクロロホルメート (2.4 g、0.017 モル) を 0℃ で加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。この溶液に酢酸エチル (150 ml) と水 (50 ml) を加えた。有機層を水洗 (50 ml x 3 回) した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮して褐色油状物の 3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 5 g を得た。

【0996】

○ステップ 04：3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成

4-ホルミルボロン酸 (1.61 g、0.011 モル) のエタノール 20 ml 溶液を、3-ブロモチオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (5 g、0.011 モル) のトルエン (20 ml) 溶液に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 16 ml に 3.4 g、0.032 モル) を加えた後、15 分間攪拌した。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.53 g、0.000454 モル) を加え、反応混合物を 110℃-120℃ で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (50 ml) 加え、反応混合物を真空下に濃縮した。この溶液に水 (100 ml) を加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 6 g を得た。

【0997】

○ステップ 05：3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成
水素化ホウ素ナトリウム (0.6 g、0.017 モル) を 3- (4-ホルミルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブチルカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (5 g、0.011 モル) のテトラヒドロフランの攪拌溶液に 0℃ で加えた後、放置して室温で 60 分間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却し、希苛性ソーダ水溶液 (50 ml に 0.5 g) を反応混合物に加えた。次いで反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、褐色油状物の 3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド 3.9 g を得た。

【0998】

○ステップ 06：メタンスルホン酸 4- {2- [(イソブトキシカルバモイル-3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステルの合成

トリエチルアミン (1.0 ml、6 ミリモル) を、3- (4-ヒドロキシメチルフェニル) チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミド (1.5 g、3 ミリモル) の塩化メチレン (20 ml) の攪拌溶液に 0℃ で加え、5 分間攪拌後塩化メタンスルホン (0.3 ml、3.7 ミリモル) を 0℃ で加えた。反応混合物を放置して室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 (15 ml) で反応停止した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮し真空下に濃縮して、メタンスルホン酸 4- {2- [イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) スルファモイル] チオフェン-3-イル} ベンジルエステル 1.5 g を得た。

【0999】

○ステップ 07：3- [4- (6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル (3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル) アミドの合成

6-エチル-4-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン(0.640 g、2.7ミリモル)のジメチルフォルムアミド(5ml)の攪拌溶液に、水素化ナトリウム(50%、0.2g、4ミリモル)を窒素下に0℃で加えた後、放置して室温で30分間攪拌した。次いで反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4-{2-[イソブトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)スルファモイル]チオフェン-3-イル}ベンジルエステル(1.5g、2.7ミリモル)のジメチルフォルムアミド(5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(20ml)と水(10ml)で希釈した。有機層を分離し、水(10ml x 3回)、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、粗3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド1gを粘稠な液体として得た。

【1000】

○ステップ08: 3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミドの合成

メタノール(10ml)と苛性ソーダ(水5mlに500mg)を、3-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド(1g)に加えた。反応混合物を50℃で1時間加熱攪拌した。メタノールを蒸発し、希塩酸で中和した(pH約6.5)。塩化メチレン(50ml)で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。粗化合物を酢酸エチル/ヘキサンを用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(6-エチル-4-メチル-フェニルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸イソブトキシカルバモイル-(3-メトキシ-5-メチルピラジン-2-イル)アミド50mgを得た。

【1001】

分子式: $C_{32}H_{30}N_6O_3S_2$

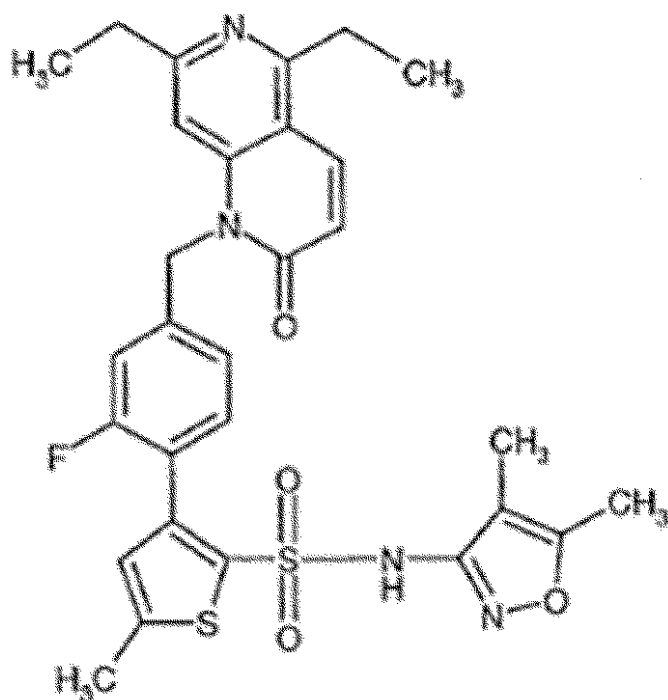
分子量: 610

^1H NMR (DMSO d_6): 1.24-1.31 (t, J=7.6Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.80-2.85 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 5.71 (s, 2H), 7.08-7.09 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.26-7.28 (d, J=8Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48-7.55 (m, 5H), 7.65-7.68 (dd, J=8Hz, 2H), 7.86-7.87 (d, J=5.2Hz, 1H)

マススペクトル: (m^{+1}) 611, 27

[実施例35]

【1002】



3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【1003】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1004】

○ステップ02：2-（2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル）プロピオニトリルの合成

2、2-（2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル）プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1005】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1006】

○ステップ04：3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4,5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1007】

○ステップ05：5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフェン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1008】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1009】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1010】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1011】

○ステップ09：3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

1-（4-プロモ-3-フルオロベンジル）-5，7-ジエチル-1H-〔1，6〕ナフチリジン-2-オン（2g、5.1ミリモル）のジメトキシエタン（20ml）の攪拌溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（370mg、0.51ミリモル）を窒素下に加えた後、2M炭酸ナトリウム水溶液（水8lに1.7g）を加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌した後、60℃に加熱した。この溶液に3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）]-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15ml中に1g、2.5ミリモル）の溶液を45以内に滴下し、反応物を60分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）]-5-メチルチオフエンスルホンアミド（ジメトキシエタン15mlに1g、2.5ミリモル）を45以内に加え、反応混合物を4時間還流し、室温で12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル100mlと水で希釈し、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、淡黄色油状の塊の3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミド2gを得た。

【1012】

○ステップ10：3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

エタノール（15ml）と6N塩酸水溶液（10ml）を、3-〔4-（5，7-ジエチル-2-オキソ-2H-〔1，6〕ナフチリジン-1-イルメチル）-2-フルオロフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミド（2g）に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてこの溶液をpH8に調節し、混合物を酢酸エチル（25ml x 2回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサ

ン／酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色固体の3-[4-(5,7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド200mgを得た。

【1013】

○ステップ11：メチル3-アミノペンテノアートの合成

メチル3-アミノペンテノアートの合成は実施例28のステップ11のように実施した。

○ステップ12：2,6-ジエチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2,6-ジエチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ12のように実施した。

【1014】

○ステップ13：2,6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2,6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ13のように実施した。

【1015】

○ステップ14：4-アミノ-2,6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2,6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ14のように実施した。

【1016】

○ステップ15：(4-アミノ-2,6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2,6-ジエチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例28のステップ15のように実施した。

【1017】

○ステップ16：4-アミノ-2,6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2,6-ジエチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例28のステップ16のように実施した。

【1018】

○ステップ17：5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成は実施例28のステップ17のように実施した。

【1019】

○ステップ18：1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼンの合成

N-ブロモサクシイミド(5.6g、0.037モル)を1-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンゼン(5.6g、0.026モル)の四塩化炭素(40ml)溶液に加えた後、アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)400mgを加えた後、反応混合物を6時間還流した。反応混合物を0℃に冷却し、減圧下に濾過し、濾液を真空下に蒸発して、黄色油状物の1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン6gを得た。このものをそのまま以下に用いた。

【1020】

○ステップ19：1-(4-ブロモ-3-フルオロベンジル)-5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

炭酸カリウム(1g、0.0072モル)を5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(1g、0.005モル)のジメチルフォルムアミド(10ml)の攪拌溶液に、窒素雰囲気下に室温に加えた後、1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン(1.4g、0.0052モル)のジメチルフォルムアミド10mlの溶液を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次いで混合物を濾別し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に蒸

発して、黄色油状物の 1-(4-ブromo-3-フルオロベンジル)-5,7-ジエチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン 2 g を得た。

【1021】

分子式： $C_{32}H_{30}N_6O_3S_2$

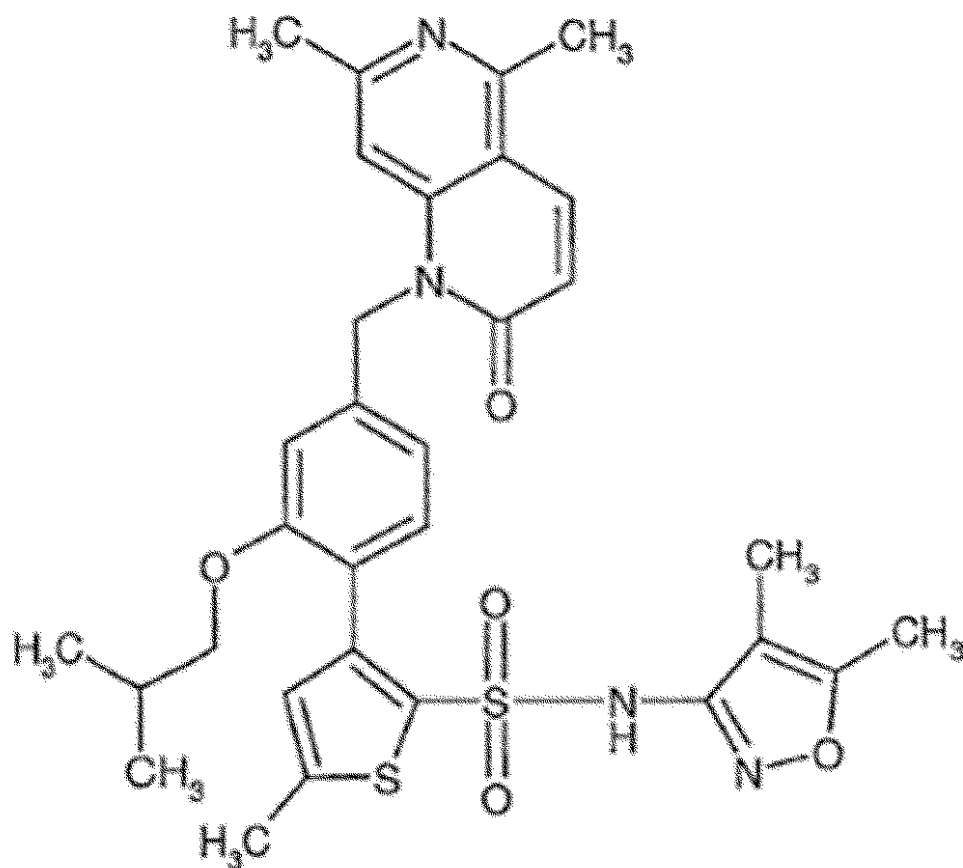
分子量：580

^1H NMR (DMSO d_6) : 1.20 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.67-2.75 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.05-3.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.72-6.74 (d, $J=10$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.95-6.97 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 8.24-8.26 (d, $J=10$ Hz, 1H), 10.72 (br, 1H)

マスペクトル：(m^{-1}) 579. 13

[実施例 36]

【1022】



3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソブトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド。

【1023】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1024】

○ステップ02：2-(2-メチル-[1,3]-ジオキサレン-2-イル)プロピオニトリルの合成

2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオニトリルの合成は実施例 28 のステップ 02 のように実施した。

【1025】

○ステップ 03: N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は 2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は 2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成は実施例 28 のステップ 03 のように実施した。

【1026】

○ステップ 04: 3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例 28 のステップ 04 のように実施した。

【1027】

○ステップ 05: 5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 15 のステップ 11 のように実施した。

【1028】

○ステップ 06: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成は実施例 1 のステップ 07 のように実施した。

【1029】

○ステップ 07: 5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成は実施例 1 のステップ 08 のように実施した。

【1030】

○ステップ 08: 3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例 1 のステップ 09 のように実施した。

【1031】

○ステップ 09: 4- { 2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) -] 2-メトキシエトキシメチル } スルファモイル - 5-メチルチオフエン-3-イル } - 3-イソブトキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブromo-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル (1.0 g、0.00348 モル) のジメトキシエタン (15 ml) の攪拌溶液に、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) クロライド (0.243 g、3.4 ミリモル) を窒素下に加えた後、2 M 炭酸ナトリウム水溶液 (水 3.8 ml に 0.811 g) を加えた。反応混合物を室温で 10 分間攪拌後、60 °C に加熱した。この溶液に 3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミド (ジメトキシエタン 15 ml 中に 700 mg、0.003465 モル) の溶液を 45 分以内に滴下し、反応物を 60 分間還流した。一時間後、同じことを更に繰り返して、3-ボロノ-N- (4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル) -N- [(2-メトキシエトキシメチル)] -5-メチルチオフエンスルホンアミド (ジメトキシエタン 15 ml に 700 mg、0.003465 モル) を 45 分以内に加え、反応混合物を 4 時間還流し、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 100 ml と水で希釈し

、層を分離し、水層を更に酢酸エチルで抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下に濃縮した。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、淡黄色油状の塊の4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) -2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル1.8 gを得た。

【1032】

○ステップ10: 3- [4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

水素化リチウムアルミニウム (0.15 g、0.0039 mol) をテトラヒドロフラン (15 ml) の攪拌溶液に窒素気流下に0℃で加えた後、4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)] - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル (1.5 g、0.0026 mol) のテトラヒドロフラン20 mlの溶液を加えた。反応混合物を0℃で15分間の間攪拌した。反応混合物の温度を室温に上げを4時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、温度を0℃に維持しながら苛性ソーダ水溶液50 ml (水100 mlに1 gを溶解) を滴下後、酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に完全に濃縮して、3- [4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド1.4 gを得た。

【1033】

○ステップ11: メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステルの合成

N-エチルジイソプロピルアミン (0.67 g、0.005204 mol) を、3- (4-ヒドロキシメチル-2-イソブトキシフェニル) -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.4 g、0.0026 mol) の塩化メチレン10 mlの溶液に加えた。反応混合物を0℃に冷却し、塩化メタンスルホン (0.351 g、0.003122 mol) を反応混合物に徐々に加えた。反応混合物を室温で3時間維持した。反応混合物を氷冷水に投入後、塩化メチレン (50 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を希塩酸、次いで水、塩水溶液で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステル1.5 gを得た。

【1034】

○ステップ12: 3- [4- (5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H- [1, 6] ナフチリジン-1-イルメチル) -2-イソブトキシフェニル] -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) アミドの合成

5, 7-ジメチル-1H- [1, 6] ナフチリジン-2-オン (0.0423 g、0.002435 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (60% 鉱油) (146 mg、0.00365 mol) を窒素下に0℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め30分間維持した。反応混合物を0℃に冷却し、メタンスルホン酸4- {2- [(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) - (2-メトキシエトキシメチル) スルファモイル] -5-メチルチオフェン-3-イル} -3-イソブトキシベンジルエステル (1.5 g、0.002435 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して粗生成物2 gを得、ヘキサン/酢酸エチルを

用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.7gを粘稠な油状の塊として得た。

【1035】

○ステップ13: 3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成

エタノール(10ml)と6N塩酸水溶液(8ml)を、3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.7g)に室温に加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH8に調節し、混合物を酢酸エチル(25ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機抽出物を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのクロマトグラフィにより精製し、白色固体の3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-イソプトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド120mgを得た。

【1036】

○ステップ14: 2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ14のように実施した。

【1037】

○ステップ15: 2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成

2,6-ジメチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ15のように実施した。

【1038】

○ステップ16: 4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルニコチン酸エチルエステルの合成は実施例29のステップ16のように実施した。

【1039】

○ステップ17: (4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)メタノールの合成

(4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-イル)メタノールの合成は実施例29のステップ17のように実施した。

【1040】

○ステップ18: 4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒドの合成は実施例29のステップ18のように実施した。

【1041】

○ステップ19: 5,7-ジメチル-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オンの合成

4-アミノ-2,6-ジメチルピリジン-3-カルボアルデヒド(6.1g、0.041モル)とカルベトキシメチレントリフェニルホスホラン(35.38g、0.101モル)混合物をキシレン(150ml)中で6時間攪拌し加熱還流した。反応混合物を室温に冷却した。溶媒を留去した。残渣にナトリウムメトシド(7.75g、0.144モル)のメタノール(150ml)溶液を加え、生成溶液を4時間加熱還流した。メタノール

を留去し、水（200 ml）を加えた。混合物に濃塩酸を加えて pH 1-2 の酸性にした。次いでこの混合物を酢酸エチル（200 ml x 2）で抽出し、抽出物を廃棄した。次いで水層を炭酸ナトリウムを加えて塩基性にした。次いでこの溶液を塩化メチレン（200 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、白色固体の 5, 7-ジメチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン 1.6 g を得た

【1042】

○ステップ 20：4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸の合成

臭化銅（4.7 g）を 48% 臭化水素酸 5 ml に溶解し、30 分間還流した。次いで別のフラスコで 48% 臭化水素酸 6 ml を 0℃ に冷却し、これに 4-アミノ-3-ヒドロキシ安息香酸（5 g、0.032679 モル）を加え、攪拌下に亜硝酸ナトリウム（2.61 g、0.03782 モル）溶液（水 20 ml に溶解）を加えた。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。次いでこの溶液を臭化銅の活性化溶液に 30 分以内に滴下した。添加完了後、混合物を 1 時間還流した。反応混合物を室温に冷却後、高流速ベッドで濾過し、濾液を酢酸エチル（50 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸 1 g を得た。

【1043】

○ステップ 21：4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸（1 g、0.004 モル）をメタノール 20 ml に溶解後、この溶液を 0℃ に冷却後、これに濃硫酸 0.2 ml を加えた。添加完了後、反応混合物を 6 時間還流後、メタノールを真空下に蒸発した。この残渣に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液、次いで水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル 1.3 g を得た。

【1044】

○ステップ 22：4-ブロモ-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（1.3 g、0.005 モル）をジメチルフォルムアミド（10 ml）に溶解後、炭酸カリウム（1.7 g、0.01 モル）を加えた。次いで反応混合物に臭化イソブチル（1 g、0.007 モル）を加え、反応混合物を 90℃ で 10 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を減圧下に濾過し、濾液に水を加え、酢酸エチル（20 ml x 3 回）で抽出した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸トリウムで乾燥し濃縮して、油状物の 4-ブロモ-3-イソブトキシ安息香酸メチルエステル 1 g を得た。

【1045】

分子式： $C_{31}H_{34}N_4O_5S_2$

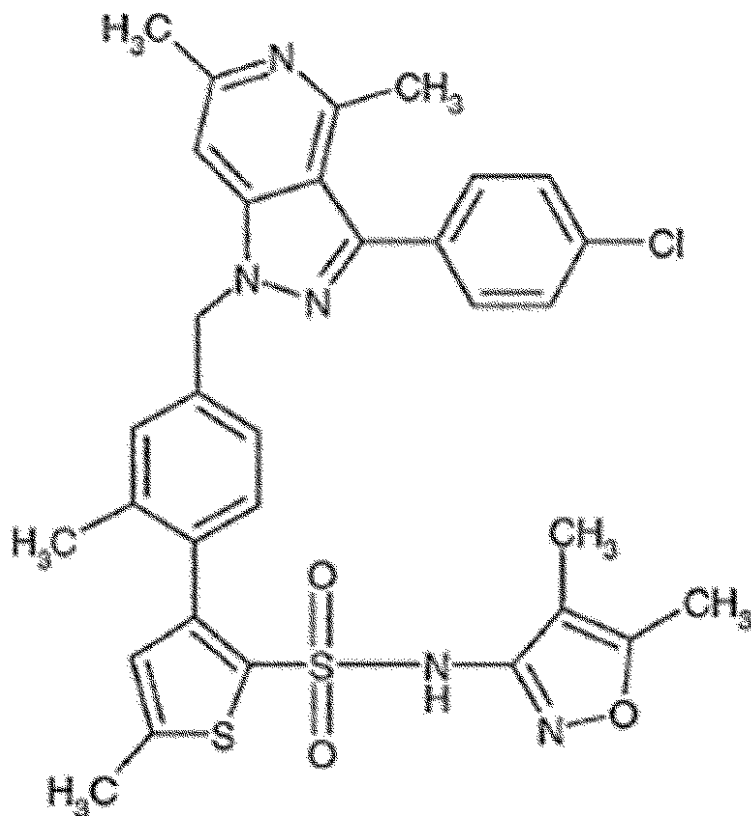
分子量：606

^1H NMR（DMSO d_6 ）：0.812-0.82（d, J=6.78Hz, 6H）, 1.47（s, 3H）, 1.79-1.82（m 1）, 2.10（s, 3H）, 2.44（s, 3H）, 2.46（s, 3H）, 2.70（s, 3H）, 3.59-3.61（d, J=6.4Hz, 2H）, 5.46（s, 2H）, 6.53-6.55（d, J=8Hz, 1H）, 6.71-6.74（m, 2H）, 7.00-7.04（m, 2H）, 7.22（s, 2H）, 8.19-8.21（d, 1H）, 10.55（br, 1H）

マススペクトル：（ m^{-1} ）605.1

〔実施例 37〕

【1046】



3- {4- [3- (4-クロロフェニル) -4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3- c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メチルフェニル} -5-メチルチオフエン-2-スルホン酸- (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1047】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1048】

○ステップ02：2-（2-メチル- [1, 3] -ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成

2-（2-メチル- [1, 3] -ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1049】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-（2-メチル- [1, 3] -ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-（2-メチル- [1, 3] -ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1050】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1051】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例 15のステップ 11 のように実施した。

【1052】

○ステップ 06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例 1のステップ 07のように実施した。

【1053】

○ステップ 07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例 1のステップ 08のように実施した。

【1054】

○ステップ 08：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例 1のステップ 09のように実施した。

【1055】

○ステップ 09：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例 19のステップ 08 のように実施した。

【1056】

○ステップ 10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例 19のステップ 09 のように実施した。

【1057】

○ステップ 11：メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例 19のステップ 10 のように実施した。

【1058】

○ステップ 12：3-〔4-〔3-（4-クロロフェニル）-4，6-ジメチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-メチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

3-（4-クロロフェニル）-4，6-ジメチル-1H-ピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン（516 mg、0.002 mol）のジメチルフォルムアミド（10 ml）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（60% 鉱油）（150 mg、0.031 mol）を窒素下に 0℃ で加えた。、添加後、反応混合物を室温に暖め 30 分間維持した。反応混合物を 0℃ に冷却し、メタンスルホン酸 4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（3

ーメトキシエトキシメチル) スルファモイル] - 5-メチルチオフェン-3-イル} - 3-メチルベンジルエステル (1.0 g、0.002 mol) のジメチルフォルムアミド (10 ml) 溶液を反応混合物に滴下し、室温で24時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル (40 ml)、次いで冷水10 mlで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮して、3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド 1 g を粘稠な油状の塊として得た。

【1059】

○ステップ13: 3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミドの合成
エタノール (10 ml) と 6 N 塩酸水溶液 (8 ml) を、3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル) アミド (1.6 g) に室温で加えた。反応混合物を3時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮し、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて pH 8 に調節し、混合物を酢酸エチル (25 ml x 2回) で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、白色固体の 3-{4-[3-(4-クロロフェニル)-4,6-ジメチルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド 200 mg を得た。

【1060】

○ステップ14: 1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオンの合成
水素化ナトリウム (60% 鉱油) (3.88 g、0.097 mol) を N,N-ジメチルフォルムアミド (50 ml) に 0°C で加えた後、乾燥酢酸エチル (6.8 g、0.0772 mol) と 4-クロロアセトフェノン (10.0 g、0.065 mol) を加えた。この反応物を室温で12時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、黄色固体の 1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオン 13.0 g を得た。

【1061】

○ステップ15: 3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-2-ブテン-1-オンの合成
1-(4-クロロフェニル)ブタン-1,3-ジオン (27.0 g、0.136 mol) と酢酸アンモニウム (31.6 g、0.41 mol) 混合物を乾燥メタノール (200 ml) 中で室温で24時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて塩基性にした後、酢酸エチル (100 ml x 2回) で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、3-アミノ-1-(4-クロロフェニル)-2-ブテン-1-オン 32.0 g を得た。

【1062】

○ステップ16: 3-(4-クロロベンゾイル)-2,6-ジメチル-1H-ピリジン-4-オンの合成
2,2,6-トリメチル-[1,3]ジオキシン-4-オン (11.56 g、0.081 mol) と 3-アミノ-1-(クロロフェニル)-2-ブテン-1-オン (10.0 g、0.059 mol) 混合物を、120°C で6時間加熱還流した。反応混合物をシリカゲルカラムのクロマトグラフィにより 10% メタノール/酢酸エチルで所望生成物を溶出して、3

ー（４－クロロベンゾイル）－２，６－ジメチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン ３．１ｇを得た。

【１０６３】

○ステップ１７：（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノンの合成

３－（４－クロロベンゾイル）－２，６－ジメチル－１Ｈ－ピリジン－４－オン（３．１ｇ、０．０１２モル）をオキシ塩化リン２０ｍｌに０℃で加えた。反応混合物を１００℃に加熱攪拌し、８時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を重炭酸ナトリウム飽和溶液でｐＨ８の塩基性にした後、塩化メチレン（５０ｍｌ×２回）で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン ３．２ｇを得た。

【１０６４】

○ステップ１８：３－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジンの合成

（４－クロロ－２，６－ジメチルピリジン－３－イル）（４－クロロフェニル）メタノン（３．４ｇ、０．０１２モル）をエタノール（１０ｍｌ）に取り、ヒドラジン水和物（５．８ｍｌ、０．１８５モル）と酢酸二滴をこの反応混合物に加えた。徐々に温度を上げて加熱還流し、６時間維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、３－（４－クロロフェニル）－４，６－ジメチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン ７００ｍｇを得た。

【１０６５】

分子式： $C_{32}H_{30}ClN_5O_3S_2$

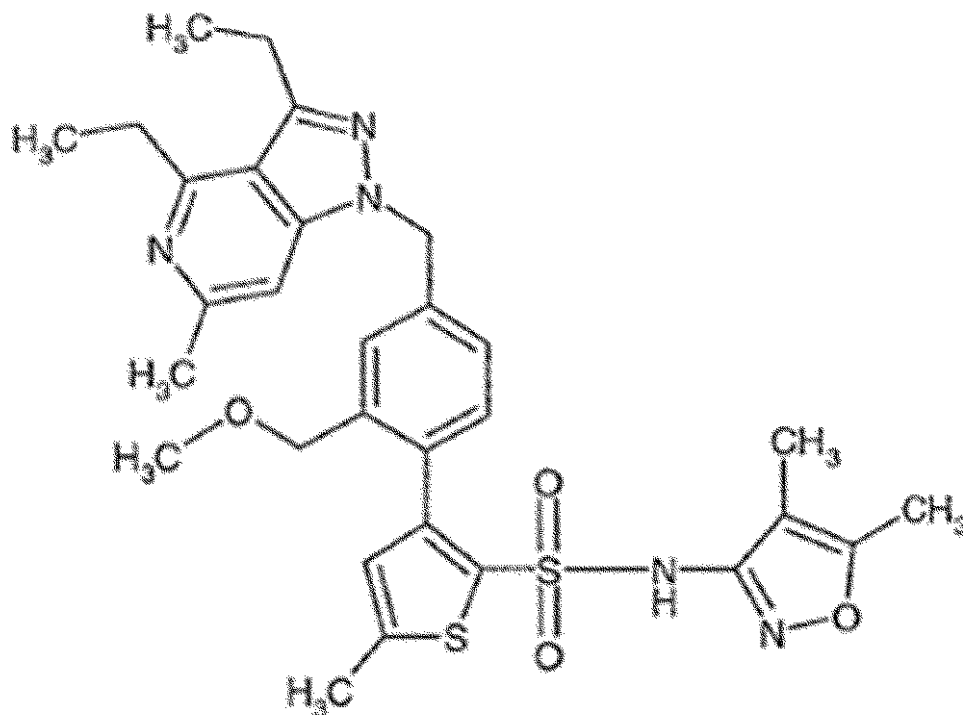
分子量：６３１．５

^1H NMR（DMSO d_6 ）：１．４５（s，３H），１．９３（s，３H），２．１１（s，３H），２．４７（s，３H），２．４９（s，３H），２．５４（s，３H），５．６３（s，２H），６．６８（s，１H），６．９０－６．９９（m，２H），７．１７（s，１H），７．５１（s，１H），７．５８－７．６０（d，J＝８．４Hz，２H），７．６８－７．７０（d，J＝８．４，２H），１０．６４（br，１H）

マスペクトル：（ m^{-1} ）６３０．１

〔実施例３８〕

【１０６６】



3- {4- [3, 4-ジエチル-6-メチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル] -2-メトキシメチルフェニル} -5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1067】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩 (3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩) の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩 (3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩) の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1068】

○ステップ02：2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオニトリルの合成

2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1069】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2- (2-メチル- [1, 3]-ジオキソレン-2-イル) プロピオンアミジン又は2- (β-エチレンジオキシアセト) プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1070】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1071】

○ステップ05：4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成

4-ブロモ-3-ブロモメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例1のステップ02のように実施した。

【1072】

○ステップ06：4-プロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
4-プロモ-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成は実施例20のステップ04のように実施した。

【1073】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1074】

○ステップ08：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1075】

○ステップ09：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成
5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1076】

○ステップ10：3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成
3-ボロノ-N-（4，5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1077】

○ステップ11：（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸エチルエステルの合成
（4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例21のステップ15のように実施した。

【1078】

○ステップ12：3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシメチル）アミドの合成
3-（2-エトキシメチル-4-ヒドロキシメチルメチルフェニル）-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシメチル）アミドの合成は実施例21のステップ16のように実施した。

【1079】

○ステップ13：メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成
メタンスルホン酸4-〔2-〔（4，5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メトキシメチルベンジルエステルの合成は実施例21のステップ17のように実施した。

【1080】

○ステップ14：3-〔4-〔3，4-ジエチル-6-メチルピラゾロ〔4，3-c〕ピリジン-1-イルメチル〕-2-メトキシメチルフェニル〕-5-メチルチオフエン-2-

ースルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミドの合成

３，４ジエチル－６－メチル－１Ｈ－ピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン（５３６ｍｇ、２．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（６０％鉱油）（２０４０ｍｇ、４．２ミリモル）を窒素下に０℃で分割して加えた。添加後、反応混合物を室温に暖め３０分間維持した。反応混合物を０℃に冷却し、メタンスルホン酸４－〔２－〔（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕－５－メチルチオフェン－３－イル〕－３－メトキシメチルベンジルエステル（１．５ｇ、２．８ミリモル）のジメチルフォルムアミド（１０ｍｌ）溶液を反応混合物に滴下し、室温で１６時間攪拌した。次いで混合物を酢酸エチル（４０ｍｌ）、次いで冷水１０ｍｌで希釈した。有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、粗生成物１．５ｇを得た。粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製して、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミド１．０ｇを粘稠な油状の塊として得た。

【１０８１】

○ステップ１５：３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミドの合成

９５％エタノール（１０ｍｌ）と６Ｎ塩酸水溶液（８ｍｌ）を、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）－（２－メトキシエトキシメチル）アミド（１．５ｇ）に室温で加えた。反応混合物を３時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮して、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてｐＨ８に調節し、混合物を酢酸エチル（２５ｍｌ×３回）で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、３－〔４－〔３，４ジエチル－６－メチルピラゾロ〔４，３－ｃ〕ピリジン－１－イルメチル〕－２－メトキシメチルフェニル〕－５－メチルチオフェン－２－スルホン酸（４，５－ジメチルイソオキサゾール－３－イル）アミド９０ｍｇを得た。

【１０８２】

○ステップ１６：５－アミノ－４－ヘプテン－３－オンの合成

ヘプタン－３，５－ジオン（８ｇ、０．０６２モル）と酢酸アンモニウム（１４．４３ｇ、０．１８７モル）混合物の乾燥メタノール（５０ｍｌ）中で室温で２４時間攪拌した。反応混合物を真空下に完全に濃縮し、残渣に冷水を加えた。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いて塩基性にした後、酢酸エチル（１００ｍｌ×２回）で抽出した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し蒸発して、５－アミノ－４－ヘプテン－３－オン６ｇを得た。

【１０８３】

○ステップ１７：２－エチル－６－メチル－３－プロピオニル－１Ｈ－ピリジン－４－オンの合成

２，２，６－トリメチル－〔１，３〕ジオキシン５－４－オン（１３．４ｇ、０．０９４モル）と５－アミノ－４－ヘプテン－３－オン（６ｇ、０．０４７モル）混合物を、１２０℃で６時間加熱還流した。反応混合物をカラムクロマトグラフィにより１０％メタノール／酢酸エチルで所望生成物を溶出して、２－エチル－６－メチル－プロピオニル－１Ｈ－ピリジン－４－オン３．９ｇを得た。

【１０８４】

○ステップ１８：１－（４－クロロ－２－エチル－６－メチルピリジン－３－イル）プロパン－１－オンの合成

2-エチル-6-メチル-3-プロピオニル-1H-ピリジン-4-オン (3.9 g) をオキシ塩化リン 20 ml に 0℃ で加えた。反応混合物を 100℃ で加熱攪拌し、6 時間維持した。オキシ塩化リンを真空下に蒸発し、残渣を炭酸ナトリウム飽和溶液で pH 8 の塩基性にした後、塩化メチレン (50 ml x 2 回) で抽出処理した。一緒にした抽出物を水、塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮して、1-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オン 2.95 g を得た。

【1085】

○ステップ 19: 3, 4-ジエチル-6-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジンの合成

1-(4-クロロ-2-エチル-6-メチルピリジン-3-イル) プロパン-1-オン (2.95 g) をエタノール (20 ml) に取り、ヒドラジン水和物 (6 ml) と酢酸二滴をこの反応混合物に加えた。徐々に温度を上げて加熱還流し、6 時間還流維持した。反応混合物を真空下に完全に蒸発した。粗塊を氷に投入し、得られた固体を濾別し、真空乾燥して、3, 4-ジエチル-6-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン 1.68 g を得た。

【1086】

分子式: $C_{30}H_{35}N_5O_4S_2$

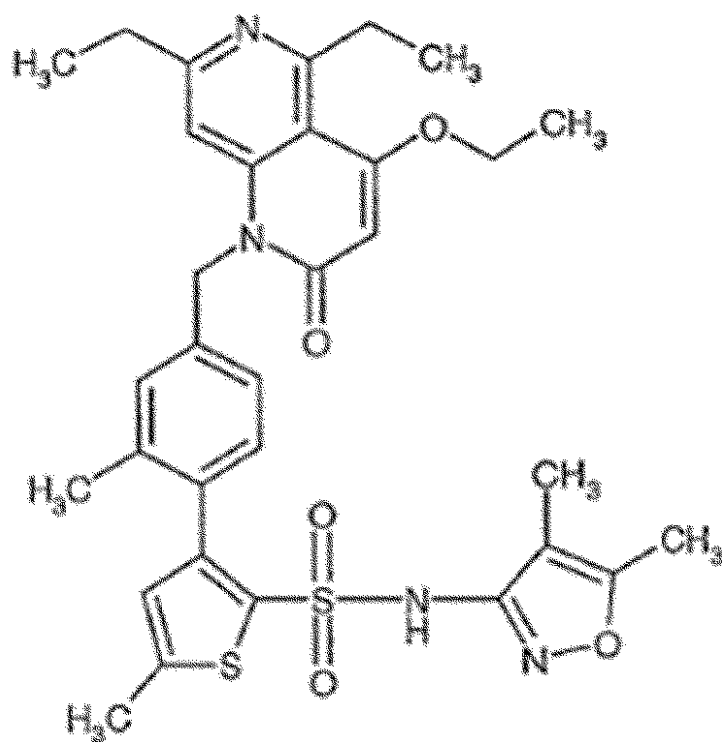
分子量: 593

^1H NMR (DMSO d_6): 1.29-1.36 (m, 6H), 1.49 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.07-3.13 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 10.75 (br, 1H)

マスペクトル: (m^{-1}) 592.2

[実施例 39]

【1087】



3-{4-[4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル]-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド。

【1088】

○ステップ01：3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成

3-ヒドロキシ-2-メチル-2-ブテンニトリルのナトリウム塩（3-シアノ-2-ブタノンのナトリウム塩）の合成は実施例28のステップ01のように実施した。

【1089】

○ステップ02：2-（2-メチル-〔1, 3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成

2-（2-メチル-〔1, 3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオニトリルの合成は実施例28のステップ02のように実施した。

【1090】

○ステップ03：N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1, 3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成

N-ヒドロキシ-2-（2-メチル-〔1, 3〕-ジオキソレン-2-イル）プロピオンアミジン又は2-（β-エチレンジオキシアセト）プロピオンアミドオキシムの合成は実施例28のステップ03のように実施した。

【1091】

○ステップ04：3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成

3-アミノ-4, 5-ジメチルイソオキサゾールの合成実施例28のステップ04のように実施した。

【1092】

○ステップ05：5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホニルクロライドの合成は実施例15のステップ11のように実施した。

【1093】

○ステップ06：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）アミドの合成は実施例1のステップ07のように実施した。

【1094】

○ステップ07：5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成

5-メチルチオフエン-2-スルホン酸（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）（2-メトキシエトキシメチル）アミドの合成は実施例1のステップ08のように実施した。

【1095】

○ステップ08：3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成

3-ボロノ-N-（4, 5-ジメチル-3-イソオキサゾリル）-N-〔（2-メトキシエトキシメチル）-5-メチルチオフエンスルホンアミドの合成は実施例1のステップ09のように実施した。

【1096】

○ステップ09：（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成

（4-〔2-〔（4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル）-（2-メトキシエトキシメチル）スルファモイル〕-5-メチルチオフエン-3-イル〕-3-メチル安息香酸メチルエステルの合成は実施例19のステップ08のように実施した。

【1097】

○ステップ10：3-（4-ヒドロキメチル-2-メチルフェニル）-5-メチルチオフ

エン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

3-(4-ヒドロキシメチル-2-メチルフェニル)-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成は実施例19のステップ09のように実施した。

【1098】

○ステップ11: メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステルの合成

メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステルの合成は実施例19のステップ10のように実施した。

【1099】

○ステップ12: 3-{4-[4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

炭酸カリウム(437mg、3.2ミリモル)を4-クロロ-5, 7-ジエチル-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オン(0.5g、2.2ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)の攪拌溶液に窒素下に室温に加え、メタンスルホン酸4-{2-[(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)スルファモイル]-5-メチルチオフエン-3-イル}-3-メチルベンジルエステル(1.17g、2ミリモル)のジメチルフォルムアミド(10ml)溶液を反応混合物に滴下し、室温で16時間攪拌した。次いで反応混合物を濾別し、残渣を酢酸エチル(40ml)で洗浄し、一緒にした有機層を水、塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して粗材料1.2gを得、ヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、3-{4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド0.8gを粘稠な油状の塊として得た。

【1100】

テップ13: 3-{4-[4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドの合成

ナトリウムエトキシド(120mg、1.7ミリモル)を、3-{4-(4-クロロ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミドのエタノール(8ml)の攪拌溶液に室温に加えた。添加完了後、反応混合物を40℃で1時間加熱攪拌した。次いで反応混合物を室温に冷却し、真空下に蒸発した。残渣に水を加え、塩酸水溶液でpHを2に調節した後、酢酸エチル(50ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を有機層を水、塩水で洗浄し、最後に硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に蒸発して、油状物の3-{4-[4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド700mgを得た。

【1101】

○ステップ14: 3-{4-[4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-5-メチルチオフエ

ン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミドの合成
エタノール(5 ml)と6 N塩酸水溶液(3 ml)を、3-{4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)-(2-メトキシエトキシメチル)アミド(0.3 g)に室温に加えた。反応混合物を2時間還流した。反応混合物を真空下に濃縮して、溶液を重炭酸ナトリウム飽和溶液を用いてpH 8に調節し、混合物を酢酸エチル(25 ml x 2回)で抽出した。一緒にした有機層を水、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し真空下に濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチルを用いてシリカゲルカラムのカラムクロマトグラフィにより精製し、褐色固体の3-{4-(4-エトキシ-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-[1, 6]ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル}-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド80 mgを得た。

【1102】

○ステップ11：メチル3-アミノペンテノアートの合成

メチル3-アミノペンテノアートの合成は実施例28のステップ11のように実施した。

【1103】

○ステップ12：2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ12のように実施した。

【1104】

○ステップ13：2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成

2, 6-ジエチル-4-(トルエン-4-スルホニルアミノ)ニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ13のように実施した。

【1105】

○ステップ14：4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成

4-アミノ-2, 6-ジエチルニコチン酸メチルエステルの合成は実施例28のステップ14のように実施した。

【1106】

○ステップ15：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの合成

マロン酸ジエチル(15 ml、0.093モル)と4-アミノ-2, 6-ジエチルピリジン-3-カルボン酸メチルエステル(19.0 g、0.09モル)混合物を、ナトリウムエトキシド(7 g、0.10モル)のエタノール(60 ml)溶液に加え、この反応混合物をオートクレーブ中で150℃、圧力100ポンド平方インチ(psi)で20時間加熱した。反応混合物を放置して冷却し、揮発性材料を留去し、生成した半固体をエーテルで粉砕して白色固体を得、濾過により回収し、水に溶解した。次いでこの溶液を1 N塩酸で酸性にして白色固体を得、濾過し、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-[1, 6]ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル11 gを得た。

【1107】

○ステップ16：5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1H-[1, 6]ナフチリジン-2-オンの合成

5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(11 g)を、水(11 ml)、1, 4-ジオキサン(22 ml)及び濃塩酸(11 ml)混合物に溶解し、この反応混合物を3時間加熱還流した。次いで反応混合物を冷却し、懸濁固体を濾別し、エタノール、エーテルで洗浄し、真空乾燥して、オフホワイト色固体の5, 7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1, 6-ナ

フチリジン-2 (1H)-オン 4.3 g を得た。

【1108】

○ステップ 17: 4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オンの合成

5,7-ジエチル-4-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (4.3 g、0.019 mol) をオキシ塩化リン (22 ml) に溶解し、この反応混合物を 24 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を濃塩酸 (16 ml) と水 22 ml 混合物に溶解し、4 時間還流した。反応混合物を水で希釈し、固体重炭酸ナトリウムで塩基性にした。生成固体を濾過により回収し、水洗し、真空乾燥して、橙色固体の 4-クロロ-5,7-ジエチル-1,6-ナフチリジン-2 (1H)-オン 3.0 g を得た。

【1109】

分子式: $C_{32}H_{36}N_4O_5S_2$

分子量: 620

^1H NMR (DMSO- d_6): 1.16-1.27 (m, 6H), 1.47-1.50 (m, 6H), 1.92 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.67-2.72 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.20-3.26 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.21-4.26 (q, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.46 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.84-6.91 (m, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 10.26 (s, 1H)

マスペクトル: (m^{-1}) 619.2

【1110】

又以下の化合物は上に示した反応スキーム I, II 及び III に記載の方法を用いて生成できる。

3-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-[1,6]ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルフラン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 40)。

5-メチル-3-[4-(7-オキソ-2-プロピル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル)フェニル]チオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 41)。

3-{4-[(2-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル)ベンジル]-4-オキソ-2-プロピル-3,4-ジヒドロキナゾリン-5-カルボン酸 (化合物 42)。

5-メチル-[3-(4-(3,4,5,7-テトラメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル)チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 43)。

2-[4-[4,5-ジエチル-3,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル]フェニル]ピリジン-3-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 44)。

2-ブチル-5-クロロ-3-{4-[5-(4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-3-メチルイソオキサゾール-4-イル]ベンジル}-3H-イミダゾール-4-カルボン酸 (化合物 45)。

3-メチル-[4-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-4-イルオキシメチル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 46)。

3-メチル-[4-(6-エチル-4-メチル-3-フェニルピラゾロ[4,3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 47)。

3-メチル-[4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 48)。

3-[2-クロロ-4-(5,7-ジメチル-2-オキソ-2H-1,6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]ベンゾフラン-2-スルホン酸 (4,5-ジメチルイソオ

キサゾール-3-イル) アミド (化合物 49)。

3-[2-クロロ-4-(3, 5-イソプロピル-1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 50)。

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-メチル-4-プロピルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 51)。

4-[4-(2-エチル-5, 7-ジメチルイミダゾ [4, 5-b] ピリジン-3-イルメチル) フェニル]-3-メチルイソオキサゾール-5-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 52)。

3-[2-クロロ-4-(3-イソブチル-6-メトキシ-2-メチルキノリン-4-オキシメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 53)。

3-[2-クロロ-4-(4-オキソ-2-プロピル-1, 3-ジアザスピロ [4. 5] デセ-1-エン-3-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-ブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 54)。

3-[2-クロロ-4-(5-フェニル-2-プロピル-2H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 55)。

4-メチル-2-[4-(7-オキソ-2-プロピル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾイミダゾール-1-イルメチル) フェニル] ピリジン-3-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 56)。

3-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (5-メトキシチアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) アミド (化合物 57)。

2-[4-(5, 7-ジメチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] ピリジン-3-スルホン酸 (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) アミド (化合物 58)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) アミド (化合物 59)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (イソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 60)。

3-[4-(6-メトキシ-2, 3-ジメチルキノリン-4-イルオキシメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) アミド (化合物 61)。

3-[4-(3-(3-クロロフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル) フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (1H-テトラゾール-5-イル) アミド (化合物 62)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 63)。

3-[4-(4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-ヒドロキエチルフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 64)。

3-[4-(3-クロロ-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-

ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 65)。

3-[4-(3-1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 66)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-メチル-5-メチルチオフェン-2-イル) ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル]-2-(2-オキソピロリジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 67)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-フェニルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 68)。

3-[4-(3-(3-イソブチルフェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 69)

3-[4-(3-(3-クロロフェニル)-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシフェニル]-5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 70)。

3-[4-(4-(4-メトキシフェニル)-5, 7-ジエチル-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-プロポキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-クロロ-5-メチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 71)。

3-[4-(5, 7-ジメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 72)。

3-[4-(3-メトキシ-4, 6-ジメチルピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 73)。

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル) ベンジルオキシ]-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル (化合物 74)。

4-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル) ベンジルオキシ]-6-メチル-2-プロピルニコチン酸 (化合物 75)。

3-[4-(2-(4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)-5-メチルチオフェン-3-イル) ベンジル]-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸メチルエステル (化合物 76)。

3-[2-エトキシメチル-4-(6-オキソ-4-フェニル-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 77)。

3-[4-(2, 4-ジメチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-8-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 78)。

3-[2-エトキシメチル-4-(4-エチル-6-オキソ-2-プロピル-6H-ピリミジン-1-イルメチル) フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル) アミド (化合物 79)。

3-[4-(3-シアノ-5, 7-ジメチル-1, 6-ナフチリジン-2-イルアミノ)

メチル] フェニル] チオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 80)。

3-[4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-エトキシメチルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 81)。

3-[2-クロロ-4-(5, 7-ジエチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-オキソ-2H-1, 6-ナフチリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-イソブチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イルアミド (化合物 82)。

4-[4-(2-(5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イルスルファモイル)5-メチルチオフェン-3-イルベンジルオキシ)-6-メチル-2-プロピルニコチン酸エチルエステル (化合物 83)。

3-[2, 6-ジクロロ-4-(4, 6-ジメチル-3-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 84)。

3-[2-クロロ-4-(3-メチル-6-チオフェン-2-イルメチル-4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)フェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4-エチル-5-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 85)。

3-[4-(6-シクロプロピルメチル-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-プロピルフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 86)。

3-[4-(6-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-3, 4-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-ヒドロキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 87)。

3-[2-(2-ヒドロキシエチル-4-[3-メチル-6-(4-メチルベンジル)-4-(5-メチルチオフェン-2-イル)ピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル]フェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 88)。

3-[4-(4-シクロプロピルメチル-6-イソブチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メトキシフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 89)。

3-[4-(3-シクロプロピル-4, 6-ジメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-フルオロフェニル]-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 90)。

3-[4-(4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシフェニル)-5-メチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 91)。

3-[4-(3-クロロ-6-メチル-4-プロピルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-メチルフェニル]-4, 5-ジメチルチオフェン-2-スルホン酸 (4, 5-ジメチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 92)。

3-[4-(3-(4-ブトキシフェニル)-6-メチル-4-トリフルオロメチルピラゾロ[4, 3-c]ピリジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル]-5-エチルチオフェン-2-スルホン酸 (5-エチル-4-メチルイソオキサゾール-3-イル)アミド (化合物 93)。

3-[4-(7-イソブチル-2-オキソ-5-フェニル-2H-1, 6-ナフチリジン

－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物94））。

3－〔4－（7－ベンジル－2－オキソ－5－プロピル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）－2－クロロフェニル］－5－エチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物95））。

3－〔2，6－ジクロロ－4－（7－シクロプロピルメチル－5－（5－メチルチオフェン－2－イル）－2－オキソ－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物96））。

3－〔4－（4，5－ジメチル－2－オキソ－7－チオフェン－2－イルメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物97））。

3－〔2－クロロ－4－（7－エチル－2－オキソ－5－チオフェン－2－イルメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物98））。

3－〔4－（5－シクロプロピルメチル－7－エチル－2－オキソ－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）－2－メトキシメチルフェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物99））。

3－〔2－クロロ－4－（7－シクロプロピルメチル－2－オキソ－4－オトリル－5－トリフルオロメチル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物100））。

3－〔2－シクロプロピルメトキシ－4－〔5，7－ジメチル－2－オキソ－4－（ピリジン－4－イルオキシ）－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル］フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物101））。

3－〔2－クロロ－4－（5，7－ジメチル－2－オキソ－3－ピリジン－2－イル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物102））。

3－〔2－クロロ－4－（5，7－ジエチル－4－メチル－2－オキソ－3－フェニル－2H－1，6－ナフチリジン－1－イルメチル）フェニル］－5－メチルチオフェン－2－スルホン酸（4、5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルアミド（化合物103））。

（S）－2－〔4－（2－（4，5－ジメチルイソオキサゾール－3－イルスルファモイル）－5－メチルチオフェン－3－イル）－3－エトキシメチルベンジル］ペンタノイルアミノ］－3－メチル酪酸（化合物103））。

【1111】

〔生体内効力決定用の選別モデル〕

動物

オスSDラット（300－350g）をケタミン／キシラジン（又はケタミン／ジアゼパムで麻酔した。気管挿管後、ラットを体重kg当たり体積10mlの大気で、一分当たりの拍出速度70で通気した。恒温毛布システムで動物の暖を保った。左頸動脈を静脈内医薬投与のために、右大頸動脈を全身血圧と心拍数測定のためにカニューレ処置した。血圧の安定化後（約15分）、アトロピン（0.4mg/kg、静脈内）とメカメラミン（3mg/kg、静脈内）を自律神経反射を阻害するために注入した。

【1112】

麻酔ラットのAT1受容体に対する効力

2.5－3時間にヒトAngIIを一定注入（50ng/kg/min）することにより、血圧を45mmHg程度上げた。全てのETA受容体を遮断するために、AngII投入開始前に、選択したETA拮抗薬（ZD1611、1.5mg/kg）を与えた。血圧が安定すると、研究中の化合物を三つの漸増注入速度で30分間に注入した。各注入速度の

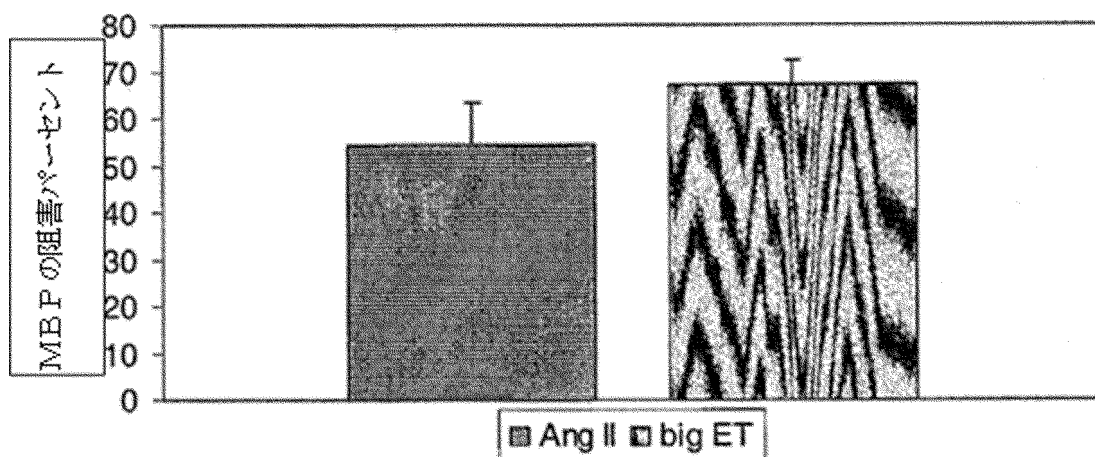
始まりと終りで、医薬品の血漿濃度測定のための血液試料を採取した。同様に血液試料を医薬品投入に続いて2時間間隔的に採取した。動物数は化合物当たり6乃至8匹である。実験を通して血圧を記録した。次いで非結合の血漿濃度と効力データ（血圧）を用いて、PK/PDモデルリングを薬力学の特徴付け（即ち生体内効果、効力）に用いた。

【1113】

麻酔ラットのETA受容体に対する効力

2.5-3時間にヒトビッグET-1を一定注入（0.05 ng/kg/min）することで血圧を上げた。全てのAT1受容体を遮断するために、1日2回のET1投入開始前に、ロサルタンを与えた。血圧が安定すると、研究中の化合物を漸増注入速度で30分間注入した。各注入速度の始まりと終りで血漿濃度測定のための血液試料を採取した。同様に血液試料を医薬品投入の終りに続いて2時間周期的に採取した。動物数は化合物当たり6乃至8匹である。実験を通して血圧を記録した。次いで非結合の血漿濃度と効力データ（血圧）を用いて、PK/PDモデルリングを薬力学の特徴付け（即ち生体内効果、効力）に用いた。

【1114】



図：実施例15の化合物によるSDラットのアンギオテンシンII（Ang II）とビッグエンドセリン1（big ET-1）誘発昇圧応答阻害のパーセント

【1115】

〔生体外効力決定用の選別モデル〕

○AT1の機能分析

完全長のヒトAT1受容体を安定に過剰発現するチャイニーズハムスター卵巣（CHC）細胞を、10%ウシ胎児血清（ハイクロン社（Hyclone））を有するダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）（ギブコ社（Gibco））で培養し、選択物を0.5 mg/mlのG418（ギブコ社（Gibco））を用いて維持した。コンフルエンス70%の細胞をトリプシン処理し、培地に再懸濁して計数した。穴当たり20,000個の細胞を透明底を有する黒色ポリスチレン384穴プレートに蒔き、16時間放置して接着した。細胞をハanks平衡塩溶液（HBSS）（ギブコ社（Gibco））中に色素フロー4（Flou）（テフラボ社（TEFLABS）、米国）で1時間負荷した後、HBSSで洗浄し、DMSOに希釈の化合物0.6 μlを、マルチメック液体処理システム（ベックマン社（Beckman）、米国）で、HBSS 30 μl中の細胞に加えた。次いで細胞を蛍光定量イメージプレートリーダー（FLIPR、モレキュラーデバイス社（Molecular Devices）、米国）に入れ、この機器に作用薬として（80%有効濃度で）HBSS中のアンギオテンシンIIペプチド20 μlを加えた。

【1116】

カルシウム流出を2分間追跡し、化合物の種々の濃度でのピーク最大高さを測定し、以下の式に従いプロットし、

$$y = A + (B - A) / 1 + ((C / x)^D)$$

50%抑制濃度を評価した。ここで

Aは曲線の底部平坦域、即ちyの最終最小値、

Bは曲線の頂部平坦域、即ちyの最終最大値、

Cは曲線中央でのxの値である。A + B = 100の場合には、これは50%抑制濃度の対数値を表す。

Dは傾斜因子である。xはxの初期既知値である。yはyの初期既知値である。

【1117】

○ETA機能分析

完全長のヒトETA受容体を安定に過剰発現するCHO細胞を、10%ウシ胎児血清（ハイクロン社（Hyclone））を有するDMEM培地（ギブコ社（Gibco））で培養し、選択物を0.5mg/mlのG418（ギブコ社（Gibco））を用いて維持した。コンフルエンス70%の細胞をトリプシン処理し、培地に再懸濁して計数した。穴当たり20,000個の細胞を透明底を有する黒色ポリスチレン384穴プレートに蒔き、16時間放置して接着した。細胞をHBSS（ギブコ社（Gibco））中に色素フロー4（Flou）（テフラボ社（TEFLABS）、米国）で1時間負荷した後、HBSSで洗浄し、DMSOに希釈の化合物0.6μlを、マルチメック液体処理システム（ベックマン社（Beckman）、米国）で、HBSS30μl中の細胞に加えた。次いで細胞を蛍光定量イメージプレートリーダー（FLIPR、モレキュラーデバイス社（Molecular Devices）、米国）に入れ、この機器に作用薬として（80%有効濃度で）HBSS中のエンドセリン120μlを加えた。

【1118】

カルシウム流出を2分間追跡し、化合物の種々の濃度でのピーク最大高さを測定し、以下の式に従いプロットし、

$$y = A + (B - A) / 1 + ((C / x)^D)$$

50%抑制濃度を評価した。ここで

Aは曲線の底部平坦域、即ちyの最終最小値、

Bは曲線の頂部平坦域、即ちyの最終最大値、

Cは曲線中央でのxの値である。A + B = 100の場合には、これは50%抑制濃度の対数値を表す。

Dは傾斜因子である。xはxの初期既知値である。yはyの初期既知値である。

【1119】

通常本発明の化合物の効力は、AT1に対しては1nM乃至10μMであり、ETAに対しては10nM乃至50μMである。各50%抑制濃度の例は以下の通りである。

【1120】

【表 1】

実施例	50%抑制濃度(AT1)(nM)	50%抑制濃度(ETA)(μ M)
3	125	2.92
4	29	6.2
6	22.9	0.562
7	24.6	0.814
8	20.8	2.87
15	11.4	0.503
18	7.98	1.43
21	7.47	0.464
22	25.2	0.454
23	22.1	0.248
24	27.4	1.89
26	117	18.9
27	15.6	0.646
29	15.9	0.292
30	18.9	3.32
34	189	7.04
35	27.6	2.57
36	58.3	0.758
37	153	0.407
38	17.2	1.04
39	25.1	0.781

これらの値はAT1対ETA間の選択性バランスが本発明の化合物では良好で、先行技術に関しては予知できない。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000199

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC: see extra sheet According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: C07D, A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
SE,DK,FI,NO classes as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MURUGESAN NATESAN ET AL "Dual Angiotensin II and Endothelin A Receptor Antagonists: Synthesis of 2'-Substituted N-3-Isoxazolyl Biphenylsulfonamides with Improved Potency and Pharmacokinetics", J.Med.Chem. 2005, Vol. 48, p. 171-179	12,15
A	--	1-11,13-14, 16
X	KOWALA MARK C. ET AL "Novel Dual Action ATI and ETA Receptor Antagonists Reduce Blood Pressure in Experimental Hypertension, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2004, Vol. 309, No.1, p. 275-284	12,15
A	--	1-11,13-14, 16
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 June 2007		20 -06- 2007
Name and mailing address of the ISA/ Swedish Patent Office Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Authorized officer Eva Johansson/ELY Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000199

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TELLEW JOHN E. ET AL "Discovery of 4'-[[Imidazol-1-yl)methyl]biphenyl-2-sulfonamides as Dual Endothelin/Angiotensin II Receptor Antagonists", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003, Vol. 13, p. 1093-1096 --	1-16
A	WO 0001389 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 13 January 2000 (13.01.2000) --	1-16
A	WO 0144239 A2 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 21 June 2001 (21.06.2001) --	1-16
A	MURUGESAN NATESAN ET AL "Discovery of N-Isoxazoly1 Biphenylsulfonamides as Potent Dual Angiotensin II and Endothelin A Receptor Antagonists", J.Med.Chem. 2002, Vol. 45, p. 3829-3835 --	1-16
A	WO 9729748 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 21 August 1997 (21.08.1997) --	1-16
A	EP 0768305 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 16 April 1997 (16.04.1997) --	1-16
A	US 5612359 A (MURUGESAN), 18 March 1997 (18.03.1997) --	1-16
A	US 5411980 A (ASHTON ET AL), 2 May 1995 (02.05.1995) --	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE2007/000199

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ASHTON WALLACE T. ET AL "Triazolinone Biphenylsulfonamide Derivatives as Orally Active Angiotensin II Antagonists with Potent AT1 Receptor Affinity and Enhanced AT2 Affinity^{1,2}", J.Med.Chem. 1994, Vol. 37, p. 2808-2824 -- -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000199

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13 - 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-15 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The following separate inventions were identified:

1: Claims 1-11, 13-14, 16 directed to new compounds which can be used as dual action receptor antagonist at the AT1 and ETA

.../...

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000199

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2007/000199

Box III
receptor.

2: Claims 12 and 15 directed to use of any dual action receptor antagonist at the AT1 and ETA receptors.

The present application has been considered to contain 2 inventions which are not linked such that they form a single general inventive concept, as required by Rule 13 PCT for the following reasons:

The single general concept of the present application is the teaching compounds directed to use of a dual action receptor antagonist at the AT1 and ETA.

Document D1: J. Med. Chem. 2005, 48, 171-179, Murugesan et al. and D2: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2004, 309, 275-284, Kowala et al. disclose dual action receptor antagonist at the AT1 and ETA receptor.

Thus, the single general concept is known and cannot be considered as a single general inventive concept in the sense of Rule 13.1 PCT.

No other features can be distinguished which can be considered as the same or corresponding special technical features in the sense of Rule 13.2 PCT.

Thus, the application lacks unity of invention.

Claims 12 and 15 have been searched in combination with compounds used as receptor antagonist at the AT1 and ETA receptors.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/SE2007/000199

International patent classification (IPC)

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

Download your patent documents at www.prv.se

The cited patent documents can be downloaded at www.prv.se by following the links:

- In English/Searches and advisory services/Cited documents (service in English) or
- e-tjänster/anförda dokument (service in Swedish).

Use the application number as username.

The password is **RONLRSEJCU**.

Paper copies can be ordered at a cost of 50 SEK per copy from PRV InterPat (telephone number 08-782 28 85).

Cited literature, if any, will be enclosed in paper form.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

28/04/2007

International application No.

PCT/SE2007/000199

WO	0001389	A1	13/01/2000	AU	767456 B	13/11/2003
				AU	5088899 A	24/01/2000
				BG	105205 A	28/09/2001
				BR	9911621 A	16/10/2001
				CA	2336714 A	13/01/2000
				CN	1149196 C	12/05/2004
				CN	1308536 A,T	15/08/2001
				CZ	20010072 A	15/08/2001
				EE	200100006 A	17/06/2002
				EP	1094816 A	02/05/2001
				HU	0104634 A	28/10/2002
				ID	26984 A	00/00/0000
				IL	140622 D	00/00/0000
				JP	2002519380 T	02/07/2002
				LT	4854 B	26/11/2001
				LT	4864 B	26/11/2001
				LT	2001004 A	25/07/2001
				LV	12639 A,B	20/04/2001
				NO	20010062 A	05/03/2001
				NZ	508118 A	25/07/2003
				PL	346443 A	11/02/2002
				RU	2001103044 A	10/08/2003
				SK	18822000 A	03/12/2001
				TR	200100149 T	00/00/0000
				US	6638937 B	28/10/2003
				US	6835741 B	28/12/2004
				US	6852745 B	08/02/2005
				US	20020143024 A	03/10/2002
				US	20040106833 A	03/06/2004
				US	20040127515 A	01/07/2004
				ZA	200006772 A	20/02/2002
WO	0144239	A2	21/06/2001	AR	029417 A	25/06/2003
				AT	339417 T	15/10/2006
				AU	2092601 A	25/06/2001
				CA	2395088 A	21/06/2001
				DE	60030764 D	00/00/0000
				EP	1237888 A,B	11/09/2002
				EP	1741713 A	10/01/2007
				JP	2003520785 T	08/07/2003
				US	6638937 B	28/10/2003
				US	6835741 B	28/12/2004
				US	6852745 B	08/02/2005
				US	20020143024 A	03/10/2002
				US	20040106833 A	03/06/2004
				US	20040127515 A	01/07/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

28/04/2007

International application No.

PCT/SE2007/000199

WO	9729748	A1	21/08/1997	AT	264324	T	15/04/2004
				AU	720458	B	01/06/2000
				AU	2209897	A	02/09/1997
				CA	2240043	A	21/08/1997
				DE	69728673	T	31/03/2005
				EP	0921800	A,B	16/06/1999
				ES	2219762	T	01/12/2004
				JP	2002500619	T	08/01/2002
				TW	517057	B	00/00/0000
				US	5846990	A	08/12/1998
				ZA	9701423	A	19/08/1998
EP	0768305	A1	16/04/1997	AU	716606	B	02/03/2000
				AU	6810596	A	17/04/1997
				CA	2187576	A	12/04/1997
				JP	9124620	A	13/05/1997
				US	6080774	A	27/06/2000
				US	6271248	B	07/08/2001
US	5612359	A	18/03/1997	AT	252098	T	15/11/2003
				AU	699138	B	26/11/1998
				AU	3026195	A	07/03/1996
				BR	1100659	A	13/06/2000
				CA	2155447	A	27/02/1996
				CN	1060171	B,C	03/01/2001
				CN	1128262	A	07/08/1996
				CZ	9502163	A	13/03/1996
				DE	69531918	D,T	19/08/2004
				DK	702012	T	16/02/2004
				EP	0702012	A,B	20/03/1996
				SE	0702012	T3	
				ES	2208663	T	16/06/2004
				FI	954008	A	27/02/1996
				HU	74097	A	28/11/1996
				HU	222277	B	28/05/2003
				HU	9502483	D	00/00/0000
				IL	114829	A	30/11/1999
				JP	8183786	A	16/07/1996
				NO	307461	B	10/04/2000
				NO	953361	A	27/02/1996
				NZ	272812	A	24/11/1997
				PL	183008	B	31/05/2002
				PL	310191	A	04/03/1996
				RU	2174979	C	20/10/2001
				SG	46142	A	20/02/1998
				TW	461890	B	00/00/0000
				US	5827869	A	27/10/1998
				ZA	9507168	A	25/02/1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

28/04/2007

International application No.

PCT/SE2007/000199

US	5411980	A	02/05/1995	CA	2021954	A,C	29/01/1991
				DE	69024556	D,T	17/10/1996
				EP	0412594	A,B	13/02/1991
				JP	2927519	B	28/07/1999
				JP	3148266	A	25/06/1991
				AU	648677	B	28/04/1994
				AU	1938792	A	07/01/1993
				CA	2072775	A	04/01/1993
				EP	0526001	A	03/02/1993
				IE	922164	A	13/01/1993
				IL	102365	D	00/00/0000
				JP	5294947	A	09/11/1993
				WO	9301177	A	21/01/1993
				ZA	9204916	A	31/03/1993

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 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 6 H	
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 2 Z	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
	A 6 1 K 31/4709	
	C 0 7 D 417/14	

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

- (72)発明者 グプタ ラメシュ チャンドラ
インド国, アーメダバード 380008, カリヤン ナガール マニナガール, グルドゥワラ,
サラチ アパートメント オーピーピー 2
- (72)発明者 ジャグタップ ヴィクラント ヴィジヤイクマール
インド国, ガンディナーガル 382007, セクター ツウーディー 1625/2, マンガル
グハール エイチオーエス ソサエティ
- (72)発明者 マンダレ アッパジ バブラオ
インド国, アーメダバード 380007, パルジ チャル ラスタ パルジ, アンビカ パワー
ン ビーエイチ ウマ トゥレイダース 26
- (72)発明者 パーキンス ティム
スウェーデン王国, モルンダル 83 エスー431, アストラゼネカ アール アンド ディー
モルンダル, (番地無し)
- (72)発明者 ウェスターlund クリスター
スウェーデン王国, モルンダル 83 エスー431, アストラゼネカ アール アンド ディー
モルンダル, (番地無し)

Fターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB06 BB08 CC92 DD12 DD14 DD25 DD26 DD41
EE01
4C065 AA01 AA05 BB05 BB09 CC01 DD02 DD03 EE02 HH02 JJ01
JJ04 JJ09 KK02 KK04 KK07 KK09 LL01 PP06 PP09 PP14
PP16
4C084 AA19 NA14 ZA36 ZA42 ZA45 ZA51 ZB08 ZC42
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC67 BC82 CB05 CB09 GA03 GA07
GA08 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZA42 ZA45
ZA51 ZB08 ZC42