

(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2009-509986

(P2009-509986A)

(43) 公表日 平成21年3月12日 (2009.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 413/12 (2006.01)	C O 7 D 413/12 C S P	4 C O 5 O
C O 7 D 417/12 (2006.01)	C O 7 D 417/12	4 C O 6 3
C O 7 D 417/14 (2006.01)	C O 7 D 417/14	4 C O 8 6
C O 7 D 491/113 (2006.01)	C O 7 D 491/113	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 229 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-532645 (P2008-532645)	(71) 出願人	399050909
(86) (22) 出願日	平成18年9月26日 (2006.9.26)		サノフィーアベンティス
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月23日 (2008.5.23)		フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/009298		・フランス 174番
(87) 国際公開番号	W02007/039172	(74) 代理人	100127926
(87) 国際公開日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		弁理士 結田 純次
(31) 優先権主張番号	05021235.6	(74) 代理人	100105290
(32) 優先日	平成17年9月29日 (2005.9.29)		弁理士 三輪 昭次
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100140132
			弁理士 竹林 則幸
		(74) 代理人	100091731
			弁理士 高木 千嘉

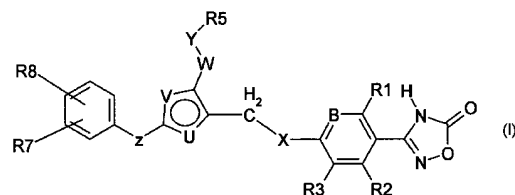
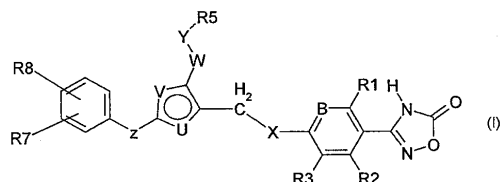
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 フェニル基を有する、フェニル-及びピリジル-1, 2, 4-オキサジアゾロン誘導体、その製造方法、及び医薬品としてのその使用

(57) 【要約】

本発明は、PPARデルタ作動薬活性を示す、フェニル基を有するフェニル-1, 2, 4-オキサジアゾロン誘導体、並びに生理学的に許容されるその塩及び生理学的機能を有する誘導体に関する。記載されていることは、式 (I)

【化1】



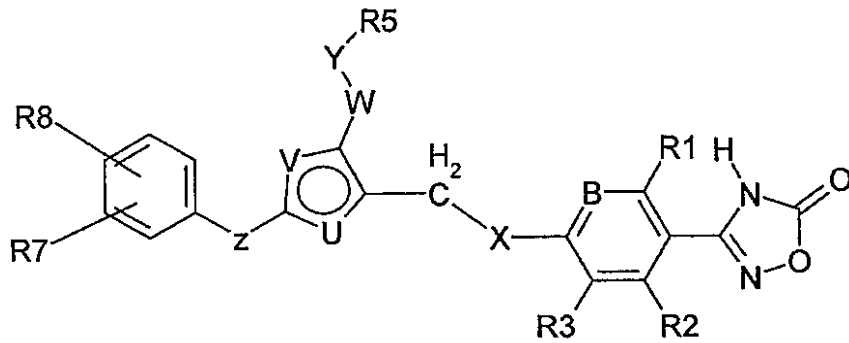
(ここで、それらの基は定義されている通りである) の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにその製造法である。本化合物は脂肪酸代謝障害及びグルコース利用障害の治療及び／又は予防と共に、インスリン抵抗性に関する障害や中枢及び末梢神経系の脱髄や他の神経変性障害の治療及び／又は予防に適している。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



式 I

の化合物、その全ての立体異性体、エナンチオマー体及びあらゆる割合での混合物、並びに生理学的に許容されるその塩及び互変異性体。

上記式中、

Bは、C (R 4) 又はNであり；

R 1は、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-O- (C₀ - C₄) アルキレン-H、(C₀ - C₂) アルキレン-O- (C₀ - C₂) アルキレン-(C₃ - C₆) シクロアルキル、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R 2、R 3、R 4は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-O- (C₀ - C₄) アルキレン-H、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

Xは、O、S、S (O)、S (O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-Sであり；

U及びVのうちの1つはNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、(C₂ - C₈) アルケニレン、(C₀ - C₆) アルキレン-(C₃ - C₆) シクロアルキレン、(C₃ - C₆) シクロアルキレン-(C₁ - C₆) アルキレンであり、ここで、アルキレン及びアルケニレン及びシクロアルキレンは、無置換又はOH及びFにより一、二若しくは三置換され；

Yは、結合、O、S、S (O)、S (O)₂、N (R 6) であり；そして

R 5は、H、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₃) シクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₆ - C₁₄) アリール、(C₂ - C₈) アルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン-(C₅ - C₁₅) ヘテロアリール、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₃) シクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₆ - C₁₀) アリール、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン-CO-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₅ - C₁₅) ヘテロアリール、SO₂-(C₁ - C₄) アルキル、SO₂-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₃) シクロアルキル、SO₂-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₆ - C₁₀) アリール、SO₂-(C₀ - C₄) アルキレン-(C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、SO₂-(C

30

40

50

C_0-C_4) アルキレン-H、(C_1-C_6) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、(C_5-C_{15}) ヘテロアリールにより、一、二若しくは三置換された(C_1-C_8) アルキルであり；又は、

YがOの場合、

R5は、F、CO-(C_1-C_4) アルキル、CO-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_6-C_{10}) アリール、CO-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、CO-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、CO-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、CO-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_5-C_{15}) ヘテロアリール、CO-N
 10
 ((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-H、CO-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_6-C_{10}) アリール、CO-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、CO-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、CO-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、CO-N
 20
 ((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、CO-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_5-C_{15}) ヘテロアリール、(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、(C_0-C_4) アルキレン-(C_5-C_{15}) ヘテロアリール、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4)
 30
 アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-H、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{13}) シクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_6-C_{10}) アリール、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、(C_0-C_4) アルキレン-N((C_0-C_4) アルキレン-H) -(C_0-C_4) アルキレン-(C_5-C_{15})
 40
 ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された(C_1-C_8) アルキルであり；

R6は、H、(C_1-C_8) アルキル、(C_2-C_8) アルケニル、(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルケニルは、無置換又はF及びO-(C_0-C_4) -アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒に(Y=N(R₆))、(C_3-C_{15}) -ヘテロシクロアルキル、(C_3-C_{15}) -ヘテロシクロアルケニル又は(C_5-C_{15}) -ヘテロアリールを形成し、それらは更に、ヘテロ原子N、O、Sを1~3個含有することができ、その上、それらのヘテロ原子は酸化されていてもよく、そして、それらは無置換又はハロゲン、CN、CF₃、(C_1-C_4) アルキル、(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-H、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_6-C_{10}) アリール、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルキル、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_3-C_{15}) ヘテロシクロアルケニル、(C_0-C_4) アルキレン-O-(C_0-C_4) アルキレン-(C_5-C_{15}) ヘテロアリール、(C_0-C_4) アルキレン-S-(C_1-C_4) アルキル、(C_0-C_4) アルキレン-SO-(C_1-C_4) アルキル、(C_0-C_4) アルキレン-SO₂-(C_1-C_4) アルキル、(C_0-C_4) アルキレン-CO-(C_1-C_4) アルキル、(C_0-C_4) アルキレン
 40
 50

ン-CO-(C₆-C₁₀)アリール(C₀-C₄)アルキレン-CO-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-CO-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-CO-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₁-C₄)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₄)アリール、及び(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルは、オキソ残基で一又は二置換され、そしてアルキルは、Fで一、二又は三置換されてよく；

Zは、結合、(C₁-C₈)アルキレン、(C₂-C₈)アルケニレン、(C₂-C₈)アルキリデン、(C₁-C₆)アルキレン-O-(C₁-C₆)アルキレンであり；

R₇、R₈は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₆-C₁₂)アリール、(C₀-C₄)アルキレン(C₆-C₁₂)アリール、NO₂から成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二又は三置換され、そして、アリールは、無置換又はハロゲン、(C₁-C₄)アルキル又はO-(C₁-C₄)アルキルにより一、二若しくは三置換される。

【請求項2】

R₂、R₃は、独立に、H、ハロゲン、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-H、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R₄は、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-Hであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換される；

請求項1に記載の式Iの化合物。

【請求項3】

Bは、C(R₄)であり；そして

R₄はHである；

請求項1又は2に記載の式Iの化合物。

【請求項4】

R₁は、ハロゲン、(C₁-C₄)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀

10

20

30

40

50

—C₂) アルキレン—H、O—(C₀—C₂) アルキレン—(C₃—C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換される；

請求項1～3の何れか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項5】

Wは、(C₁—C₃) アルキレンであり；

Yは、N(R6)であり；そして

R5及びR6はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって(Y=N(R6))、(C₃—C₇)—ヘテロシクロアルキル、(C₄—C₇)—ヘテロシクロアルケニル又は(C₅—C₈)—ヘテロアリールを形成し、それらは更に1～2個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは、無置換又はF、CF₃、(C₁—C₃) アルキル、(C₀—C₃) アルキレン—O—(C₀—C₃) アルキレン—H、SO₂—(C₁—C₃) アルキル、CO—(C₁—C₃) アルキル、CO—NH₂、NH—CO—(C₁—C₃) アルキル、フェニル、(C₅—C₆) ヘテロアリール、(C₃—C₇) ヘテロシクロアルキル及び(C₄—C₇) ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されても良い；

請求項1～4の何れか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項6】

Wは、(C₁—C₃) アルキレンであり；

Yは、N(R6)であり；そして

R5は、H、(C₁—C₄) アルキル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₇) シクロアルキル、(C₀—C₃) アルキレン—フェニル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀—C₄) アルキレン—(C₄—C₇) ヘテロシクロアルケニル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₅—C₆) ヘテロアリール、CO—(C₀—C₃) アルキル、CO—O—フェニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、S—(C₁—C₃) アルキル、SO—(C₁—C₃) アルキル、SO₂—(C₁—C₃) アルキル、N((C₀—C₃) アルキレン—H)—(C₀—C₃) アルキレン—H、CO—O(C₁—C₃) アルキル及びO—(C₀—C₃) アルキレン—Hにより一、二若しくは三置換されても良く、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F及び(C₀—C₄)—アルキレン—O—(C₀—C₄) アルキレン—Hにより一、二若しくは三置換され；

R6は、H、(C₁—C₃) アルキル又は(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はO—(C₀—C₄)—アルキレン—Hで一、二若しくは三置換され；又は

YはS、S(O)、S(O)₂であり；そして

R5は、(C₁—C₃) アルキル又は(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；又は

Yは、Oであり；そして

R5は、F、CO—(C₁—C₃) アルキル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₆) シクロアルキル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₃—C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀—C₃) アルキレン—(C₅—C₈) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された(C₁—C₄) アルキルであり；又は

Zは、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—CH=CH—である；

請求項1～5の何れか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項7】

VはNであり、そしてUはOである；又は

VはNであり、そしてUはSである；

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 8】

X が O 又は $O-CH_2$ である請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 9】

W が結合又は $-CH_2-$ である請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 10】

R 7 がパラ位である請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R 8 が H である請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 12】

R 1 はハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレン- O -(C_0-C_2) アルキレン-H、 O -(C_0-C_2) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

W は、 (C_1-C_3) アルキレンであり；

Y は、N (R 6) であり；そして

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって ($Y=N(R 6)$)、 (C_3-C_7) -ヘテロシクロアルキル、 (C_4-C_7) -ヘテロシクロアルケニル、又は (C_5-C_8) -ヘテロアリールを形成し、それらは更に、1～2 個のヘテロ原子 N、O、S を含有することができ、そして、それらは、無置換又は F、 CF_3 、 (C_1-C_3) アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- O -(C_0-C_3) アルキレン-H、 SO_2 -(C_1-C_3) アルキル、 CO -(C_1-C_3) アルキル、 $CO-NH_2$ 、 $NH-CO$ -(C_1-C_3) アルキル、フェニル、 (C_5-C_6) ヘテロアリール、 (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル及び (C_4-C_7) ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基で一若しくは二置換されても良く；

W は、 (C_1-C_3) アルキレンであり；

Y は、N (R 6) であり；そして

R 5 は、H、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-フェニル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_0-C_4) アルキレン-(C_4-C_7) ヘテロシクロアルケニル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_5-C_6) ヘテロアリール、 CO -(C_0-C_3) アルキル、 $CO-O$ -フェニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、 S -(C_1-C_3) アルキル、 SO -(C_1-C_3) アルキル、 SO_2 -(C_1-C_3) アルキル、N ((C_0-C_3) アルキレン-H)-(C_0-C_3) アルキレン-H、 $CO-O$ -(C_1-C_3) アルキル及び O -(C_0-C_3) アルキレン-H により一、二若しくは三置換されても良く、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F 及び (C_0-C_4) -アルキレン- O -(C_0-C_4) アルキレン-H により一、二若しくは三置換され；

R 6 は、H、 (C_1-C_3) アルキル又は (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は O -(C_0-C_4) -アルキレン-H で一、二若しくは三置換され；

Y は、S、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；そして

R 5 は、 (C_1-C_3) アルキル又は (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

Y は、O であり；そして

R 5 は、F、 CO -(C_1-C_3) アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-(C_5-C_8) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された (C_1-C_4) アルキルであり；又は

10

20

30

40

50

Zは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ である；

請求項1～10のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項13】

Bは、C(R4)であり；そして

R4は、Hであり；

R1は、F、C1、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレンーOー (C_1-C_4) アルキレンーH、 (C_0-C_2) アルキレンーOー (C_0-C_2) アルキレンー (C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで、一、二若しくは三置換され；

R2は、Hであり；

R3は、H、F、Brであり；

R4は、Hであり；

Xは、O、O-CH₂であり；

Uは、S、Oであり；そして

Vは、Nであり；

又は、

Uは、Nであり；そして

Vは、Oであり；

Wは、結合、 (C_1-C_4) アルキレンであり；

Yは、N(R6)であり；そして

R5は、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレンー $(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 (C_0-C_4) アルキレンー $(\text{C}_6-\text{C}_{12})$ アリール、 (C_0-C_4) アルキレンー $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクロアルキルCOー (C_0-C_4) アルキル、COーOー $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリールから成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、Sー (C_1-C_4) アルキル、SOー (C_1-C_4) アルキル、N((C_0-C_4) アルキレンーH)ー (C_0-C_4) アルキレンーH及びOー (C_0-C_4) アルキレンーHにより一、二若しくは三置換されても良く、そして、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、F及び (C_0-C_4) アルキレンーOー (C_0-C_4) アルキレンーHにより一、二若しくは三置換され；

Yは、Oであり；そして

R5は、F、COー (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレンー (C_3-C_6) シクロアルキルにより一、二若しくは三置換された (C_1-C_8) アルキルであり；
又は

Zは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

Yは、S、S(O)、S(O)₂であり；そして

R5は、 (C_1-C_3) アルキルであり；

R6は、H、 (C_1-C_8) アルキル又は (C_0-C_4) アルキレンー (C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はOー (C_0-C_4) アルキレンーHにより一、二若しくは三置換され；

R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって(Y=N(R6))、 (C_3-C_8) ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ ヘテロシクロアルケニルを形成することができ、それらは更に、1～3個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは、無置換又はF、CF₃、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレンーOー (C_0-C_4) アルキレンーH、SO₂ー (C_1-C_4) アルキル、COー (C_1-C_4) アルキルにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロシクロアルキルは、オキソ残基により一若しくは二置換されても良く；

Zは、結合、 (C_1-C_2) アルキレン、 (C_2) アルケニレン、 (C_1-C_2) アルキレンーOー (C_1-C_2) アルキレンであり；

10

20

30

40

50

R 7 は、H、O - (C₁ - C₄) アルキル、C F₃ であり；

R 8 は、H である；

請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の式 I の化合物。

【請求項 14】

R 1 は、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル、OH、O - (C₁ - C₃) アルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

R 2 は、H であり；

R 3 は、H、F であり；

B は、C (R 4) 又は N であり；そして

R 4 は、H であり；

10

X は、O であり；

U 及び V のうちの 1 つは N であり、他方は S 又は O であり；

W は、(C₁ - C₃) アルキレンであり；

Y は、N (R 6) であり；そして

R 5 及び R 6 はそれらが結合している窒素原子と一緒に (Y = N (R 6))、(C₃ - C₇) - ヘテロシクロアルキル、(C₄ - C₇) - ヘテロシクロアルケニル又は (C₅ - C₈) - ヘテロアリールを形成し、それらは更に、1 ～ 2 個のヘテロ原子 N、O、S を含み、そして、それらは、無置換又は F、C F₃、(C₁ - C₃) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - O - (C₀ - C₃) アルキレン - H、S O₂ - (C₁ - C₃) アルキル、C O - (C₁ - C₃) アルキル、C O - N H₂、N H - C O - (C₁ - C₃) アルキル、フェニル、(C₅ - C₅) ヘテロアリール、(C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル及び (C₄ - C₇) ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されても良く、

20

Y は、N (R 6) であり；そして、

R 5 は、H、(C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - フェニル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₄ - C₇) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₅ - C₆) ヘテロアリール、C O - (C₀ - C₃) アルキル、C O - O - フェニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、S - (C₁ - C₃) アルキル、S O - (C₁ - C₃) アルキル、S O₂ - (C₁ - C₃) アルキル、N ((C₀ - C₃) アルキレン - H) - (C₀ - C₃) アルキレン - H、C O - O (C₁ - C₃) アルキル及び O - (C₀ - C₃) アルキレン - H により一、二若しくは三置換されても良く、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F 及び (C₀ - C₄) - アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H により、一、二若しくは三置換され；

30

R 6 は、H、(C₁ - C₃) アルキル又は (C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は O - (C₀ - C₄) - アルキレン - H により一、二若しくは三置換され；

Y は、S、S (O)、S (O)₂ であり；そして

40

R 5 は、(C₁ - C₃) アルキル又は (C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、F で一、二若しくは三置換され；

Y は、O であり；そして

R 5 は、F、C O - (C₁ - C₃) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₅ - C₈) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された (C₁ - C₄) アルキルであり；又は

Z は、- C H₂ -、- C H₂ - C H₂ -、- C H₂ - O - C H₂ -、- C H = C H - であり；

Z は、結合、(C₁ - C₂) アルキレン、(C₂) アルケニレン、(C₁ - C₂) アル

50

キレンーOー($C_1 - C_2$)アルキレンであり；

R 7は、H、ハロゲン、($C_1 - C_3$)アルキル、Oー($C_1 - C_3$)アルキルであり、ここでアルキルは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R 8はHである；

請求項1～13のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項15】

R 1は、F、OH、OCH₃、OCHF₂、OCH₂CF₃であり；

R 2は、Hであり；

R 3は、H、Fであり；

Bは、C(R 4)又はNであり；そして

10

R 4は、Hであり；

Xは、Oであり；

U及びVのうちの1つはNであり、他方はS又はOであり；

Wは、CH₂、CH₂CH₂CH₂であり；

Yは、N(R 6)であり；そして

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって(Y=N(R 6))、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンーSーオキシド、チオモルホリンーSージオキシド、ピペラジン、ピペラジノン、イソインドリンを形成し、それらは、無置換又はF、CF₃、($C_1 - C_3$)アルキル、Oー($C_1 - C_3$)アルキル、OH、CH₂OH、SO₂CH₃、COCH₃、フェニルにより一、二若しくは三置換され；

20

Yは、S、S(O)、S(O)₂であり；そして

R 5は、CH₃であり；

Zは、結合であり；

R 7は、CF₃であり；

R 8は、Hである；

請求項1～14のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項16】

R 1は、H、F、Clであり；

R 2は、Hであり；

30

R 3は、Hであり；

Bは、C(R 4)又はNであり；そして

R 4は、Hであり；

Xは、Oであり；

Uは、S、Oであり；そして

Vは、Nであり；

Wは、CH₂であり；

Yは、結合又はOであり；

Zは、結合であり；

R 5は、Fで一、二若しくは三置換された($C_1 - C_6$)アルキルであり；

40

R 7は、パラ位の、そして、($C_1 - C_4$)アルキル、($C_0 - C_4$)アルキレンーOー($C_0 - C_4$)アルキレンーH、SF₅、($C_0 - C_4$)アルキレンーOーフェニルであり、ここで、アルキル、アルキレン及びフェニルは、Fで一、二若しくは三置換され；

R 8はHである；

請求項1～15のいずれか1項に記載の式Iの化合物。

【請求項17】

請求項1～16の何れか1項に記載の式Iの化合物を1つ又はそれ以上含む医薬品。

【請求項18】

請求項1～16の何れか1項に記載の式Iの化合物を1つ又はそれ以上、及び代謝障害又はそれと高頻度に併発する障害に対して好ましい効果を有する有効成分を1つ又はそれ

50

以上含む医薬品。

【請求項 19】

請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上、及び 1 つ又はそれ以上の抗糖尿病薬を含む医薬品。

【請求項 20】

請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上、及び 1 つ又はそれ以上の脂質モジュレーターを含む医薬品。

【請求項 21】

脂肪酸代謝障害及びグルコース利用障害の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

10

【請求項 22】

インスリン抵抗性に関係する障害の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 23】

糖尿病に伴う後遺症の予防を含む糖尿病の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 24】

異脂肪血症及びその後遺症の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 25】

メタボリックシンドロームに関係する可能性のある状態の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

20

【請求項 26】

中枢及び末梢神経系の脱髄及び他の神経変性障害の治療及び／又は予防のための、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 27】

脂肪酸代謝障害及びグルコース利用障害の治療のために、少なくとも 1 つの更なる活性化化合物を併用する、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

【請求項 28】

インスリン抵抗性に関係する障害の治療のために、少なくとも 1 つの更なる活性化化合物を併用する、請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物の使用。

30

【請求項 29】

請求項 1～16 の何れか 1 項に記載の式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上含む医薬品の製造法であって、活性化化合物を薬学的に好適な担体と混合し、この混合物を投与に好適な形態にすることを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は PPAR デルタ作動薬活性を示す、フェニル基を有するフェニル-1, 2, 4-オキサジアゾロン誘導体、並びに生理学的に許容されるその塩及び生理学的機能を有する誘導体に関する。

40

【背景技術】

【0002】

PPAR デルタ作動薬は、従来技術（例えば、WO 第 01/00603 号、WO 第 02/092590 号、WO 第 2004/080943 号、WO 第 2005/054213 号、及び WO 第 2005/097786 号）において記載されている。オキサジアゾロンの特徴を含む化合物は、独国特許出願公開第 10112768 号 A1 において Xa 因子阻害剤として、また経口血糖降下剤として WO 第 96/13264 号において開示されていた。WO 第 97/40017 号から、ヘテロ環に結合したフェニル基を有する化合物は、ホスホチロシン認識ユニットを備えた分子調節剤として知られている。スクアレン合成酵素

50

、及び蛋白質のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤としてのベンゼン誘導体は、WO第96/34851号に記載されている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、治療上活用可能な脂質及び／又は糖質の代謝の調節を可能とし、そして2型糖尿病及びアテローム性動脈硬化症、及びその様々な後遺症などの疾病の予防及び／又は治療に好適な化合物を供給することを目的としている。本発明の別の目的は、中枢及び末梢神経系の脱髄障害の、及び他の神経変性障害を治療することである。

【0004】

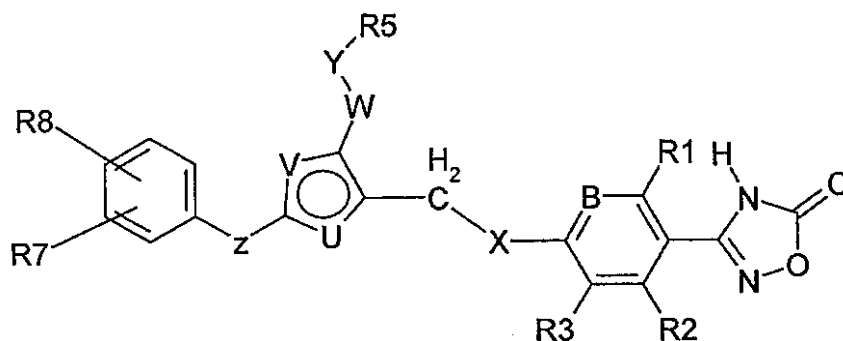
PPA受容体の活性を調節する一連の化合物は見出されている。それらの化合物は、特に、PPARデルタ、又はPPARデルタ及びPPARアルファを活性化するのに適しているが、しかし、それらの化合物に依存して、相対的な活性化の程度を変化させることも可能である。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明の化合物は、式I：

【化1】



式I

[ここで、

Bは、C(R4)又はNであり；

R1は、H、ハロゲン、(C₁ - C₈)アルキル、(C₀ - C₄)アルキレン-O-(C₀ - C₄)アルキレン-H、(C₀ - C₂)アルキレン-O-(C₀ - C₂)アルキレン-(C₃ - C₆)シクロアルキル、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R2、R3、R4は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈)アルキル、(C₀ - C₄)アルキレン-O-(C₀ - C₄)アルキレン-H、SCH₃、CNであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

Xは、O、S、S(O)、S(O)₂、O-CH₂、S-CH₂、CH₂-O、CH₂-Sであり；

U及びVのうちの1つはNであり、他方はS又はOであり；

Wは、結合、(C₁ - C₈)アルキレン、(C₂ - C₈)アルケニレン、(C₀ - C₆)アルキレン-(C₃ - C₆)シクロアルキレン、(C₃ - C₆)シクロアルキレン-(C₁ - C₆)アルキレンであり、ここで、アルキレン及びアルケニレン及びシクロアルキレンは、無置換又はOH及びFにより一、二若しくは三置換され；

Yは、結合、O、S、S(O)、S(O)₂、N(R6)であり；そして

【0006】

R5は、H、(C₁ - C₈)アルキル、(C₀ - C₄)アルキレン-(C₃ - C₁₃)

シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン-CO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、SO₂- $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、CO-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、CO-O- $(C_1 - C_4)$ アルキル、CO-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、CO-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、CO-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、CO-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、SO₂-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、SO₂-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、SO₂-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、SO₂-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、SO₂-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はF、S- $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO- $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO₂- $(C_1 - C_4)$ アルキル、CO-N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、N $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H)- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-H、CO-O $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル及びO- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され、そして、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、無置換又はF、Cl、Br、CF₃、 $(C_1 - C_4)$ アルキル及び $(C_0 - C_4)$ -アルキレン-O- $(C_0 - C_4)$ アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

【0007】

但し、YがS、S(O)又はS(O)₂の場合、

R₅は、SO₂- $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、SO₂- $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、SO₂-N $(C_0 -$

10

20

30

40

50

C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリールではなく；

Yが、結合又はOの場合、

Zは結合ではなく；又は、

Yが結合の場合、

R5は、CN；F、CO-(C₁-C₄) アルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - CO-(C₀-C₄) アルキレン-H、(C₁-C₆) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、(C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₅-C₁₅) ヘテロアリールにより、一、二若しくは三置換された(C₁-C₈) アルキルであり；又は、

【0008】

YがOの場合、

R5は、F、CO-(C₁-C₄) アルキル、CO-O-(C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、CO-O-(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、CO-O-(C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄) アルキレン-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された(C₁-C₈) アルキルであり；

R6は、H、(C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルケニルは、無置換又はF及びO-(C₀-C₄) -アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

10

20

30

40

50

【0009】

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒になり ($Y = N(R_6)$)、($C_3 - C_{15}$) - ヘテロシクロアルキル、($C_3 - C_{15}$) - ヘテロシクロアルケニル又は ($C_5 - C_{15}$) - ヘテロアリールを形成し、それらは更に、ヘテロ原子 N、O、S を 1 ~ 3 個含有することができ、その上、それらのヘテロ原子は酸化されていてもよく、そして、それらは無置換又はハロゲン、CN、 CF_3 、($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - H、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルケニル、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_5 - C_{15}$) ヘテロアリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - S - ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - SO - ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - SO₂ - ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - ($C_6 - C_{10}$) アリール ($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルケニル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - ($C_5 - C_{15}$) ヘテロアリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン - H、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - CO - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_5 - C_{15}$) ヘテロアリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_1 - C_4$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_6$) シクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_6 - C_{10}$) アリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルケニル、($C_0 - C_4$) アルキレン - N (($C_0 - C_4$) アルキレン - H) - CO - ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_5 - C_{15}$) ヘテロアリール、($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_6 - C_{14}$) アリール、及び ($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクロアルケニル、($C_0 - C_4$) アルキレン - ($C_5 - C_{15}$) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルは、オキソ残基で一又は二置換され、そしてアルキルは、F で一、二又は三置換されてよく；

Z は、結合、($C_1 - C_8$) アルキレン、($C_2 - C_8$) アルケニレン、($C_2 - C_8$) アルキリデン、($C_1 - C_6$) アルキレン - O - ($C_1 - C_6$) アルキレンであり；

R₇、R₈ は、独立に、H、ハロゲン、($C_1 - C_8$) アルキル、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_0 - C_4$) アルキレン - H、 SCF_3 、 SF_5 、 $S(O)_2CF_3$ 、($C_0 - C_4$) アルキレン - O - ($C_6 - C_{12}$) アリール、($C_0 - C_4$) アルキレン ($C_6 - C_{12}$) アリール、 NO_2 から成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二又は三置換され、そして、アリールは、無置換又は

10

20

30

40

50

ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $O - (C_1 - C_4)$ アルキルにより一、二若しくは三置換される]

で記載される化合物、及びその全ての立体異性体、エナンチオマー体及びあらゆる割合での混合物、並びに生理学的に許容されるその塩及び互変異性体である。

【0010】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 2、R 3 は、独立に、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 $SC H_3$ 、CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

R 4 は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン-H であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F で一、二若しくは三置換される；

化合物である。

【0011】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

B は C (R 4) であり；そして

R 4 は H である；

化合物である。

【0012】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで

B は、C (R 4) であり；そして

R 4 は H であり；

R 1 は、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 $SC H_3$ 、CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

R 2、R 3、R 4 は、独立に、H、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン-H、 $SC H_3$ 、CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F により一、二若しくは三置換され；

X は、O、S、S (O)、S (O)₂、 $O - CH_2$ 、 $S - CH_2$ 、 $CH_2 - O$ 、 $CH_2 - S$ であり；

U 及び V のうちの 1 つは N であり、他方が S 又は O であり；

W は、結合、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、 $(C_2 - C_8)$ アルケニレン、 $(C_0 - C_6)$ アルキレン- $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン- $(C_1 - C_6)$ アルキレンであり、ここで、アルキレン及びアルケニレン及びシクロアルキレンは、無置換又は OH 及び F により一、二若しくは三置換され；

Y は、N (R 6) であり；

【0013】

R 5 は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $SO_2 - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $SO_2 - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $SO_2 - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、 SO_2

- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクルアルキル、SO₂- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、SO₂- (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、CO-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、CO-O- (C₁-C₄) アルキル、CO-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、CO-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、CO-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、CO-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₃) シクロアルキル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、SO₂-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はF、S- (C₁-C₄) アルキル、SO- (C₁-C₄) アルキル、SO₂- (C₁-C₄) アルキル、CO-N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、N ((C₀-C₄) アルキレン-H) - (C₀-C₄) アルキレン-H、CO-O (C₁-C₄) アルキル、(C₁-C₄) アルキル及びO- (C₀-C₄) アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され、ここで、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、無置換又はF、Cl、Br、CF₃、(C₁-C₄) アルキル及び(C₀-C₄) -アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン-Hにより、一、二若しくは三置換され；

R 6は、H、(C₁-C₈) アルキル、(C₂-C₈) アルケニル、(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルケニルは無置換又はF及びO- (C₀-C₄) -アルキレン-Hにより一、二若しくは三置換され；

【0014】

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子一緒になり(Y=N(R 6))、(C₃-C₁₅) -ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₁₅) -ヘテロシクロアルケニル又は(C₅-C₁₅) -ヘテロアリールを形成することができ、それらは更に、1~3個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは無置換又はハロゲン、CN、CF₃、(C₁-C₄) アルキル、(C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₆) シクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン-H、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₆) シクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₆-C₁₀) アリール、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₃-C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄) アルキレン-O- (C₀-C₄) アルキレン- (C₅-C₁₅) ヘテロアリール、(C₀-C₄) アルキレン-S- (C₁-C₄) アルキル、(C₀-C₄) アルキレン-SO- (C₁-C₄) アルキル、(C₀-C₄) アルキレン-SO₂- (C₁-C₄) アルキル、(C₀-C₄) アルキレン-CO- (C₁-C₄) アルキル、(C₀-C₄) アルキレン-CO- (C₆-C₁₀) アリール、(

$C_0 - C_4$) アルキレン- $CO - (C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - (C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- H 、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $CO - N$ ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- N ($(C_0 - C_4)$ アルキレン- H) - $CO - (C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{14})$ アリール及び $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル及びヘテロシクロアルケニルは、オキソ残基により一又は二置換することができ、そして、アルキルは無置換又はFで一、二若しくは三置換することができ；

Z は、結合、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、 $(C_2 - C_8)$ アルケニレン、 $(C_2 - C_8)$ アルキリデン、 $(C_1 - C_6)$ アルキレン- $O - (C_1 - C_6)$ アルキレンであり；

R_7 、 R_8 は、独立に、 H 、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン- H 、 SCF_3 、 SF_5 、 $S(O)_2CF_3$ 、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_6 - C_{12})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $(C_6 - C_{12})$ アリール、 NO_2 から成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され、そしてアリールは、無置換又はハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $O - (C_1 - C_4)$ アルキルにより一、二若しくは三置換される；

化合物である。

【0015】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで

B は、 $C(R_4)$ であり；そして

R_4 は、 H であり；

R_1 は、 H 、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン- H 、 SCH_3 、 CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R_2 、 R_3 、 R_4 は、独立に、 H 、ハロゲン、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレン- $O - (C_0 - C_4)$ アルキレン- H 、 SCH_3 、 CN であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで、一、二若しくは三置換され；

X は、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $O-CH_2$ 、 $S-CH_2$ 、 CH_2-O 、 CH_2-S であり；

U 及び V のうちの1つは N であり、他方は S 又は O であり；

10

20

30

40

50

Wは、結合、 $(C_1 - C_8)$ アルキレン、 $(C_2 - C_8)$ アルケニレン、 $(C_0 - C_6)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレン、 $(C_3 - C_6)$ シクロアルキレンー $(C_1 - C_6)$ アルキレンであり、ここで、アルキレン及びアルケニレン及びシクロアルキレンは、無置換又はOH及びFにより一、二若しくは三置換され；

Yは、結合、O、S、S(O)、S(O)₂であり；そして

【0016】

R5は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{14})$ アリール、 $(C_2 - C_8)$ アルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{10})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンーCOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、SO₂ー $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO₂ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、SO₂ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{10})$ アリール、SO₂ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、SO₂ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、SO₂ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、COーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{10})$ アリール、COーOー $(C_1 - C_4)$ アルキル、COーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、COーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、COーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、COーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{10})$ アリール、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリール、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{10})$ アリール、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、SO₂ーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリールであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はF、Sー $(C_1 - C_4)$ アルキル、SOー $(C_1 - C_4)$ アルキル、SO₂ー $(C_1 - C_4)$ アルキル、COーN $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH、N $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH)ー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーH、COーO $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_1 - C_4)$ アルキル及びOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーHにより一、二若しくは三置換され、そしてここで、シクロアルキル、アリール及びヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、無置換又はF、Cl、Br、CF₃、 $(C_1 - C_4)$ アルキル及び $(C_0 - C_4)$ アルキレンーOー $(C_0 - C_4)$ アルキレンーHにより一、二若しくは三置換され；

10

20

30

40

50

【0017】

但し、Yが、S、S(O)又はS(O)₂の場合、

R₅は、SO₂-(C₁-C₄)アルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリールではなく；

Yが、結合又はOの場合、

Zは結合ではなく；又は

Yが結合の場合、

R₅は、CN；F、CO-(C₁-C₄)アルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₁-C₆)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₅-C₁₅)ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された(C₁-C₈)アルキルであり；又は

【0018】

YがOの場合、

R₅は、F、CO-(C₁-C₄)アルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクロアルケニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₅-C₁₅)ヘテロアリール、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-

10

20

30

40

50

C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - N ((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン - N ((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - (C₅ - C₁₅) ヘテロアリールで一、二若しくは三置換された(C₁ - C₈) アルキルであり;

Zは、結合、(C₁ - C₈) アルキレン、(C₂ - C₈) アルケニレン、(C₂ - C₈) アルキリデン、(C₁ - C₆) アルキレン - O - (C₁ - C₆) アルキレンであり;

R₇、R₈は、独立に、H、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、SCF₃、SF₅、S(O)₂CF₃、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₆ - C₁₂) アリール、(C₀ - C₄) アルキレン (C₆ - C₁₂) アリール、NO₂ から成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され、そして、アリールは、無置換又はハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル又はO - (C₁ - C₄) アルキルにより一、二若しくは三置換される;

化合物である。

【0019】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R₁は、ハロゲン、(C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₂) アルキレン - H、O - (C₀ - C₂) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換される;

化合物である。

【0020】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

Wは、(C₁ - C₃) アルキレンであり;

Yは、N(R₆)であり;そして

R₅及びR₆は、それらが結合している窒素原子と一緒に(Y = N(R₆))、(C₃ - C₇) - ヘテロシクロアルキル、(C₄ - C₇) - ヘテロシクロアルケニル又は(C₅ - C₈) - ヘテロアリールを形成し、それらは更に、1 ~ 2 個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そしてそれらは、無置換又はF、CF₃、(C₁ - C₃) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - O - (C₀ - C₃) アルキレン - H、SO₂ - (C₁ - C₃) アルキル、CO - (C₁ - C₃) アルキル、CO - NH₂、NH - CO - (C₁ - C₃) アルキル、フェニル、(C₅ - C₆) ヘテロアリール、(C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル及び(C₄ - C₇) ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されることができる;

化合物である。

【0021】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

Wは、(C₁ - C₃) アルキレンであり;

Yは、N(R₆)であり;そして

R₅は、H、(C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) シクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - フェニル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₄ - C₇) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₅ - C₆) ヘテロアリール、CO - (C₀ - C₃) アルキル、CO - O - フェニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、S - (C₁ - C₃) アルキル、SO - (C₁ - C₃) アルキル、SO₂ - (C₁ - C₃) アルキル、N((C₀ - C₃) アルキレン - H) - (C₀ - C₃) アルキレン - H、CO - O(C₁ - C₃) アルキル及びO - (C₀ - C₃) アルキレン - Hにより一、二若しくは三置換することができ、そして、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F及び(C₀ - C₄) - アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - Hにより一、二若しくは三置換され；

R 6 は、H、(C₁ - C₃) アルキル又は(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はO - (C₀ - C₄) - アルキレン - Hにより一、二若しくは三置換され；又は

Y は、S、S(O)、S(O)であり；そして

R 5 は、(C₁ - C₃) アルキル又は(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；又は

Y はOであり；そして

10

R 5 は、F、CO - (C₁ - C₃) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₅ - C₈ C₅ - C₈) ヘテロアリールで一、二若しくは三置換された(C₁ - C₄) アルキルであり；又は、

Z は、-CH₂ -、-CH₂ - CH₂ -、-CH₂ - O - CH₂ -、-CH = CH - である；

化合物である。

【0022】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、F、Cl、(C₁ - C₄) アルキル、O - (C₁ - C₄) アルキルであり、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換される；化合物である。

20

【0023】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、F、Cl、CH₃ 又はOCH₃ である；

化合物である、

【0024】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

V はNであり、そして、U は、Oであり；又は

V はNであり、そしてU はSである；

30

化合物である。

【0025】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

X はO又はO - CH₂ である；

化合物である。

【0026】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

X はOである；

化合物である。

【0027】

40

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

X は、OCH₂ である；

化合物である。

【0028】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

W は、結合又は-CH₂ - である；

化合物である。

【0029】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 7 は、パラ位置である；

50

化合物である。

【0030】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 8 は H である；

化合物である。

【0031】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、F 又は OCH_3 である；

化合物である。

【0032】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、Cl 又は CH_3 である；

化合物である。

【0033】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、Cl である；

化合物である。

【0034】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_4)$ アルキレン-O- $(\text{C}_0 - \text{C}_2)$ アルキレン-H、O- $(\text{C}_0 - \text{C}_2)$ アルキレン $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

W は $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキレンであり；

Y は、N(R 6) であり；そして

R 5 及び R 6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって ($\text{Y} = \text{N}(\text{R} 6)$)、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ -ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ -ヘテロシクロアルケニル、又は $(\text{C}_5 - \text{C}_8)$ -ヘテロアリールを形成し、それらは更に、1~2 個のヘテロ原子 N、O、S を含有することができ、そして、それらは、無置換又は F、 CF_3 、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン-O- $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン-H、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 $\text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 $\text{CO} - \text{NH}_2$ 、 $\text{NH} - \text{CO} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、フェニル、 $(\text{C}_5 - \text{C}_6)$ ヘテロアリール、 $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキル及び $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されることができ；

化合物である。

【0035】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R 1 は、ハロゲン、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_4)$ アルキレン-O- $(\text{C}_0 - \text{C}_2)$ アルキレン-H、O- $(\text{C}_0 - \text{C}_2)$ アルキレン- $(\text{C}_3 - \text{C}_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

W は、 $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキレンであり；

Y は、N(R 6) であり；そして

R 5 は、H、 $(\text{C}_1 - \text{C}_4)$ アルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン- $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ シクロアルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン-フェニル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン- $(\text{C}_3 - \text{C}_7)$ ヘテロシクロアルキル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_4)$ アルキレン- $(\text{C}_4 - \text{C}_7)$ ヘテロシクロアルケニル、 $(\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキレン- $(\text{C}_5 - \text{C}_6)$ ヘテロアリール、 $\text{CO} - (\text{C}_0 - \text{C}_3)$ アルキル、 $\text{CO} - \text{O} - \text{フェニル}$ であり、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、S- $(\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 $\text{SO} - (\text{C}_1 - \text{C}_3)$ アルキル、 $\text{SO}_2 - (\text{C}_1 -$

10

20

30

40

50

C_3) アルキル、 $N((C_0-C_3)$ アルキレン-H) - (C_0-C_3) アルキレン-H、 $CO-O(C_1-C_3)$ アルキル及び $O-(C_0-C_3)$ アルキレン-H により一、二若しくは三置換され、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、 F 及び (C_0-C_4) - アルキレン- $O-(C_0-C_4)$ アルキレン-H により一、二若しくは三置換されることができ；

R_6 は、 H 、 (C_1-C_3) アルキル又は (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は $O-(C_0-C_4)$ - アルキレン-H で一、二若しくは三置換され；

Y は、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；そして

R_5 は、 (C_1-C_3) アルキル又は (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

Y は O であり；そして

R_5 は、 F 、 $CO-(C_1-C_3)$ アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_6) シクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_5-C_8) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された (C_1-C_4) アルキルであり；又は

Z は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ である；

化合物である。

【0036】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、

R_1 は、ハロゲン、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_4) アルキレン- $O-(C_0-C_2)$ アルキレン-H、 $O-(C_0-C_2)$ アルキレン- (C_3-C_6) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

W は、 (C_1-C_3) アルキレンであり；

Y は、 $N(R_6)$ であり；そして

R_5 及び R_6 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって ($Y=N(R_6)$)、 (C_3-C_7) - ヘテロシクロアルキル、 (C_4-C_7) - ヘテロシクロアルケニル又は (C_5-C_8) - ヘテロアリールを形成し；それらは更に、1~2 個のヘテロ原子 N 、 O 、 S を含有することができ、そして、それらは、無置換又は F 、 CF_3 、 (C_1-C_3) アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- $O-(C_0-C_3)$ アルキレン-H、 $SO_2-(C_1-C_3)$ アルキル、 $CO-(C_1-C_3)$ アルキル、 $CO-NH_2$ 、 $NH-CO-(C_1-C_3)$ アルキル、フェニル、 (C_5-C_6) ヘテロアリール、 (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル及び (C_4-C_7) ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されることができ；

W は、 (C_1-C_3) アルキレンであり；

Y は、 $N(R_6)$ であり；そして

R_5 は、 H 、 (C_1-C_4) アルキル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_0-C_3) アルキレン-フェニル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_3-C_7) ヘテロシクロアルキル、 (C_0-C_4) アルキレン- (C_4-C_7) ヘテロシクロアルケニル、 (C_0-C_3) アルキレン- (C_5-C_6) ヘテロアリール、 $CO-(C_0-C_3)$ アルキル、 $CO-O$ -フェニルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、 F 、 $S-(C_1-C_3)$ アルキル、 $SO-(C_1-C_3)$ アルキル、 $SO_2-(C_1-C_3)$ アルキル、 $N((C_0-C_3)$ アルキレン-H) - (C_0-C_3) アルキレン-H、 $CO-O(C_1-C_3)$ アルキル及び $O-(C_0-C_3)$ アルキレン-H により一、二又は三置換され、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、 F 及び (C_0-C_4) - アルキレン- $O-(C_0-C_4)$ アルキレン-H により一、二若しくは三置換され；

R 6 は、H、(C₁ - C₃) アルキル又は (C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は O - (C₀ - C₄) - アルキレン - H で一、二若しくは三置換され；

Y は、S、S(O)、S(O)₂ であり；そして

R 5 は、(C₁ - C₃) アルキル又は (C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

Y は O であり；そして

R 5 は、F、CO - (C₀ - C₃) アルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₃ - C₇) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₃) アルキレン - (C₅ - C₈) ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された (C₁ - C₄) アルキルであり；又は

10

Z は、-CH₂ -、-CH₂ - CH₂ -、-CH₂ - O - CH₂ -、-CH = CH - である；

化合物である。

【0037】

本発明による別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、1 つ又はそれ以上の置換基は以下の意味を有する：

B は、C(R 4) であり；そして

R 4 は H であり；

R 1 は、ハロゲン、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₁ - C₄) アルキレン - H、(C₀ - C₂) アルキレン - O - (C₀ - C₂) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

20

R 2 は H であり；

R 3 は、H、F、Br であり；

R 4 は、H であり；

X は、O、O - CH₂ であり；

U は、S、O であり；そして

V は、N であり；又は

U は、N であり；そして

30

V は、O であり；

W は、結合、(C₁ - C₄) アルキレンであり；

Y は、N(R 6) であり；そして

R 5 は、(C₁ - C₈) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₃) シクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₆ - C₁₂) アリール、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルケニル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₅ - C₁₅) ヘテロアリール、CO - (C₀ - C₄) アルキル、CO - O - (C₆ - C₁₀) アリールから成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、F、S - (C₁ - C₄) アルキル、SO - (C₁ - C₄) アルキル、N((C₀ - C₄) アルキレン - H) - (C₀ - C₄) アルキレン - H、CO - O(C₁ - C₄) アルキル及び O - (C₀ - C₄) アルキレン - H により一、二若しくは三置換され、そして、ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、F 及び (C₀ - C₄) - アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H により一、二若しくは三置換され；

40

Y は結合であり；そして

R 5 は、F で一、二若しくは三置換された (C₁ - C₆) アルキルであり；

Y は O であり；そして

R 5 は、F、CO - (C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₆) シクロアルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - (C₃ - C₁₅) ヘテロシクロアルキ

50

ル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルケニル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_5 - C_{15})$ ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された $(C_1 - C_8)$ アルキルであり；又は

Zは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ であり；

R 6は、H、 $(C_1 - C_8)$ アルキル又は $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は $O-(C_0 - C_4)-$ アルキレンーHで一、二若しくは三置換され；

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子と一緒になり $(Y=N(R_6))$ 、 $(C_3 - C_8)$ ーヘテロシクロアルキル、 $(C_3 - C_{10})$ ーヘテロシクロアルケニル又は $(C_5 - C_8)$ ーヘテロアリールを形成することができ、それらは更に、1～3個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは、無置換又はF、 CF_3 、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $O-(C_0 - C_4)$ アルキレンーH、 $SO_2-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $CO-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $CO-NH_2$ 、 $NH-CO-(C_1 - C_4)$ アルキル、フェニル、 $(C_5 - C_6)$ ヘテロアリール、 $(C_3 - C_7)$ ヘテロシクロアルキル及び $(C_3 - C_7)$ ヘテロシクロアルケニルにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基により一若しくは二置換されることができ；

Zは、結合、 $(C_1 - C_2)$ アルキレン、 (C_2) アルケニレン、 $(C_1 - C_2)$ アルキレンー $O-(C_1 - C_2)$ アルキレンであり；

R 7は、H、 $O-(C_1 - C_4)$ アルキル、 CF_3 であり；

R 8は、Hである。

【0038】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は以下の意味を有する：

Bは、C(R 4)であり；そして

R 4は、Hであり；

R 1は、F、Cl、 $(C_1 - C_4)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $O-(C_1 - C_4)$ アルキレンーH、 $(C_0 - C_2)$ アルキレンー $O-(C_0 - C_2)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキル及びアルキレンは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R 2は、Hであり；

R 3は、H、F、Brであり；

R 4は、Hであり；

Xは、O、 $O-CH_2$ であり；

Uは、S、Oであり；そして

Vは、Nであり；又は、

Uは、Nであり；そして

VはOであり；

Wは、結合、 $(C_1 - C_4)$ アルキレンであり；

Yは、N(R 6)であり；そして

R 5は、 $(C_1 - C_8)$ アルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{13})$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_6 - C_{12})$ アリール、 $(C_0 - C_4)$ アルキレンー $(C_3 - C_{15})$ ヘテロシクロアルキル、 $CO-(C_0 - C_4)$ アルキル、 $CO-O-(C_6 - C_{10})$ アリールから成るグループから選択され、ここで、アルキル及びアルキレンは、 $S-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $SO-(C_1 - C_4)$ アルキル、 $N((C_0 - C_4) \text{ アルキレンーH})-(C_0 - C_4) \text{ アルキレンーH}$ 及び $O-(C_0 - C_4) \text{ アルキレンーH}$ により一、二若しくは三置換され、そして、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、F及び $(C_0 - C_4)-$ アルキレンー $O-(C_0 - C_4) \text{ アルキレンーH}$ により一、二若しくは三置換され；

Yは、Oであり；そして

R 5は、F、CO—(C₁—C₄)アルキル、(C₀—C₄)アルキレン—(C₃—C₆)シクロアルキルにより一、二若しくは三置換された(C₁—C₈)アルキルであり；又は

Zは、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—CH=CH—であり；

Yは、S、S(O)、S(O)₂であり；そして

R 5は、(C₁—C₃)アルキルであり；

R 6は、H、(C₁—C₈)アルキル又は(C₀—C₄)アルキレン—(C₃—C₆)シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はO—(C₀—C₄)—アルキレン—Hで一、二若しくは三置換され；

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子と一緒に(Y=N(R 6))、(C₃—C₈)—ヘテロシクロアルキル又は(C₃—C₁₀)—ヘテロシクロアルケニルを形成することができ、それらは更に、1～3個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは、無置換又はF、CF₃、(C₁—C₄)アルキル、(C₀—C₄)アルキレン—O—(C₀—C₄)アルキレン—H、SO₂—(C₁—C₄)アルキル、CO—(C₁—C₄)アルキルにより一、二若しくは三置換され、ここで、ヘテロシクロアルキルは、オキソ残基により、一若しくは二置換されることができ；

Zは、結合、(C₁—C₂)アルキレン、(C₂)アルケニレン、(C₁—C₂)アルキレン—O—(C₁—C₂)アルキレンであり；

R 7は、H、O—(C₁—C₄)アルキル、CF₃であり；

R 8はHである。

【0039】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は以下の意味を有する：

R 1は、ハロゲン、(C₁—C₄)アルキル、OH、O—(C₁—C₃)アルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又はFで一、二若しくは三置換され；

R 2は、Hであり；

R 3は、H、Fであり；

Bは、C(R 4)又はNであり；そして

R 4は、Hであり；

Xは、Oであり；

U及びVのうちの1つはNであり、他方は、S又はOであり；

Wは、(C₁—C₃)アルキレンであり；

Yは、N(R 6)であり；そして

R 5及びR 6は、それらが結合している窒素原子と一緒に(Y=N(R 6))、(C₃—C₇)—ヘテロシクロアルキル、(C₄—C₇)—ヘテロシクロアルケニル又は(C₅—C₈)—ヘテロアリールを形成し、それらは更に、1～2個のヘテロ原子N、O、Sを含有することができ、そして、それらは、無置換又はF、CF₃、(C₁—C₃)アルキル、(C₀—C₃)アルキレン—O—(C₀—C₃)アルキレン—H、SO₂—(C₁—C₃)アルキル、CO—(C₁—C₃)アルキル、CO—NH₂、NH—CO—(C₁—C₃)アルキル、フェニル、(C₅—C₆)ヘテロアリール、(C₃—C₇)ヘテロシクロアルキル及び(C₇—C₇)ヘテロシクロアルケニルにより一若しくは二置換され、ここで、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、オキソ残基で一若しくは二置換されることができ；

Yは、N(R 6)であり；そして

R 5は、H、(C₁—C₄)アルキル、(C₀—C₃)アルキレン—(C₃—C₇)シクロアルキル、(C₀—C₃)アルキレン—フェニル、(C₀—C₃)アルキレン—(C₃—C₇)ヘテロシクロアルキル、(C₀—C₄)アルキレン—(C₄—C₇)ヘテロシクロアルケニル、(C₀—C₃)アルキレン—(C₅—C₆)ヘテロアリール、CO—(

$C_0 - C_3$) アルキル、 $CO - O -$ フェニルであり；ここで、アルキル及びアルキレンは、 F 、 $S - (C_1 - C_3)$ アルキル、 $SO - (C_1 - C_3)$ アルキル、 $SO_2 - (C_1 - C_3)$ アルキル、 $N((C_0 - C_3)$ アルキレン $-H) - (C_0 - C_3)$ アルキレン $-H$ 、 $CO - O(C_1 - C_3)$ アルキル及び $O - (C_0 - C_3)$ アルキレン $-H$ により一、二若しくは三置換され、そして、ここで、シクロアルキル、フェニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル及びヘテロアリールは、 F 及び $(C_0 - C_4) -$ アルキレン $-O - (C_0 - C_4)$ アルキレン $-H$ により一、二若しくは三置換され；

R_6 は、 H 、 $(C_1 - C_3)$ アルキル又は $(C_0 - C_3)$ アルキレン $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は $O - (C_0 - C_4) -$ アルキレン $-H$ により一、二若しくは三置換され；

10

Y は、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；そして

R_5 は、 $(C_1 - C_3)$ アルキル又は $(C_0 - C_3)$ アルキレン $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

Y は、 O であり；そして

R_5 は、 F 、 $CO - (C_1 - C_3)$ アルキル、 $(C_0 - C_3)$ アルキレン $-(C_3 - C_6)$ シクロアルキル、 $(C_0 - C_3)$ アルキレン $-(C_3 - C_7)$ ヘテロシクロアルキル、 $(C_0 - C_3)$ アルキレン $-(C_5 - C_8)$ ヘテロアリールにより一、二若しくは三置換された $(C_1 - C_4)$ アルキルであり；又は、

Z は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ であり；

20

Z は、結合、 $(C_1 - C_2)$ アルキレン、 (C_2) アルケニレン、 $(C_1 - C_2)$ アルキレン $-O - (C_1 - C_2)$ アルキレンであり；

R_7 は、 H 、ハロゲン、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 $O - (C_1 - C_3)$ アルキルであり、ここで、アルキルは、無置換又は F で一、二若しくは三置換され；

R_8 は H である。

【0040】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基は以下の意味を有する：

R_1 は、 F 、 OH 、 OCH_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 であり；

R_2 は、 H であり；

30

R_3 は、 H 、 F であり；

B は、 $C(R_4)$ 又は N であり；そして

R_4 は、 H であり；

X は、 O であり；

U 及び V のうちの1つは N であり、他方は S 又は O であり；

W は、 CH_2 、 $CH_2CH_2CH_2$ であり；

Y は、 $N(R_6)$ であり；そして

R_5 及び R_6 はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって($Y = N(R_6)$)、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、アゼピン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン $-S$ -オキシド、チオモルホリン $-S$ -ジオキシド、ピペラジン、ピペラジノン、イソインドリンを形成し、それらは、無置換又は F 、 CF_3 、 $(C_1 - C_3)$ アルキル、 $O - (C_1 - C_3)$ アルキル、 OH 、 CH_2OH 、 SO_2CH_3 、 $COCH_3$ 、フェニルにより、一若しくは二置換され；

40

Y は、 S 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり；そして

R_5 は、 CH_3 であり；

Z は、結合であり；

R_7 は、 CF_3 であり；

R_8 は、 H である。

【0041】

本発明の別の実施態様は、式 I の化合物であって、ここで、1つ又はそれ以上の置換基

50

は以下の意味を有する：

R 1 は、H、F、C 1 であり；

R 2 は、Hであり；

R 3 は、Hであり；

B は、C (R 4) 又はNであり；そして

R 4 は、Hであり；

X は、Oであり；

U は、S、Oであり；そして

V は、Nであり；

W は、C H 2 であり；

Y は、結合又はOであり；

Z は、結合であり；

R 5 はFで一、二若しくは三置換された (C₁ - C₆) アルキルであり；

R 7 は、パラ位にあり；そして、(C₁ - C₄) アルキル、(C₀ - C₄) アルキレン - O - (C₀ - C₄) アルキレン - H、S F₅、(C₀ - C₄) アルキレン - O - フェニルであり；ここで、アルキル、アルキレン及びフェニルは、Fで一、二若しくは三置換され；

R 8 は、Hである。

【0042】

最も好ましい化合物は、以下のものである：

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - モルホリン - 4 - イルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - モルホリン - 4 - イルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 4 - [4 - (4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 4 - [4 - ジエチルアミノメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (3 - トリフルオロメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

3 - { 4 - [4 - { [エチル - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - メチル } - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン；

10

20

30

40

50

3- {4- [4- [([1, 4] ジオキサン-2-イルメチル-メチル-アミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

【0043】

3- {2-メトキシ-4- [4- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

シクロプロピル- [5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-イルメチル] -カルバミド酸フェニルエステル;

3- {4- [4- シクロプロピルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- (3-アゼチジン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- { [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- モルホリン-4-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

【0044】

3- {4- [4- (1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- [(4-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- (2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- { [(フラン-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-フルオロ-4- [4- [(3-メチルスルファニル-プロピルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ]

10

20

30

40

50

ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

4ー[5ー[3ーフルオロー4ー(5ーオキソー4, 5ージヒドロー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル)ーフェノキシメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー4ーイルメチル]ーピペラジンー2ーオン;

3ー{2ーフルオロー4ー[4ー[(4ーメトキシーベンジルアミノ)ーメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{4ー[4ー[(1R, 4R)ー1ー(2, 5ージアザービシクロ[2. 2. 1]ヘプター2ーイル)メチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーフルオローフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{2ーフルオロー4ー[4ー(3ーヒドロキシメチルーピペリジンー1ーイルメチル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{5ーブromoー2ーメトキシー4ー[4ーピペリジンー1ーイルメチルー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

【0045】

3ー{5ーフルオロー2ーメトキシー4ー[2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー4ー(4ートリフルオロメチルーピペリジンー1ーイルメチル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

酢酸5ー[3ーフルオロー4ー(5ーオキソー4, 5ージヒドロー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル)ーフェノキシメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー4ーイルメチルエステル;

酢酸5ー[3ーメトキシー4ー(5ーオキソー4, 5ージヒドロー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル)ーフェノキシメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー4ーイルメチルエステル;

3ー{2ーフルオロー4ー[4ーピロリジンー1ーイルメチルー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー(2ーメトキシー4ー{2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー4ー[(3, 3ートリフルオロプロピルアミノ)ーメチル]ーチアゾールー5ーイルメトキシ}ーフェニル)ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{4ー[4ー((1R, 2R, 4S)ービシクロ[2. 2. 1]ヘプター2ーイルアミノメチル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{2ーメトキシー4ー[4ー({[(S)ー1ー(テトラヒドロフランー2ーイル)メチル]ーアミノ}ーメチル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{2ーメトキシー4ー[4ー({[(R)ー1ー(テトラヒドロフランー2ーイル)メチル]ーアミノ}ーメチル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{4ー[4ー[(シクロプロピルメチルーアミノ)ーメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン;

3ー{4ー[4ーシクロブチルアミノメチルー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー[1, 2,

10

20

30

40

50

4] オキサジアゾール-5-オン；

【0046】

3- {4- [4- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {4- [4- { [ビス- (2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {4- [4- [(2-メタンスルフィニル-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メトキシ-4- [4-チオモルホリン-4-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {4- [4- (1, 1-ジオキソ-1 λ^6 -チオモルホリン-4-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メチル-4- [4-プロピルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {4- [4- [(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メチル-4- [4- { [2- (1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メチル-4- [4- [(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メチル-4- [4- [(2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-メチル-4- [4- [(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

【0047】

3- {4- [4- [(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ)-メチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- (2-クロロ-4- {4-メチル-2- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- (2-クロロ-4- {4-メトキシメチル-2- [2- (4-メトキシ-フェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- [4- (2-ベンジルオキシメチル-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-2-クロロ-フェニル]-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

3- {2-クロロ-4- [2- (4-メトキシ-ベンジル)-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン；

10

20

30

40

50

3- (2-クロロ-4- {4-メトキシメチル-2- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-クロロ-4- [4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- ジエチルアミノメチル-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

10

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-4-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

【0048】

3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

20

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-4-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-5-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-5-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

30

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-5-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [5- { [ビス- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-クロロ-4- [2- (4-メトキシ-フェニル)-4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

40

3- {2-クロロ-4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3- {2-クロロ-4- [4-ピペリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

【0049】

50

3 - { 4 - [4 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - { [エチル - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - メチル } - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - { [ビス - (2 - メトキシ - エチル) - アミノ] - メチル } - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - ジエチルアミノメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - (2 - シクロヘキシル - エトキシメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - クロロ - 4 - [4 - ジフルオロメチル - 2 - (4 - メトキシ - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - オン ;

【0050】

3 - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (1 , 4 - ジオキサ - 8 - アザ - スピロ [4 . 5] デカ - 8 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - (4 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (1 - オキソ - 1 λ^4 - チオモルホリン - 4 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - メチルスルファニルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

3 - { 4 - [4 - メタンスルフィニルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - オン ;

10

20

30

40

50

ル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 4 - [4 - メタンスルホニルメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 4 - [4 - アミノメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - フルオロ - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

N - [5 - [3 - フルオロ - 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチル] - アセトアミド;

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - ジフルオロメトキシ - 5 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

【0051】

3 - { 2 - イソプロポキシ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - シクロプロピルメトキシ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 5 - フルオロ - 2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 6 - [4 - ブチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メチル - ピリジン - 3 - イル } - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - メチルスルファニル - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 4 - [4 - (3 - メタンスルホニル - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - チオモルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - ペルヒドロアゼピン - 1 - イル - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン;

【0052】

3 - { 2 - メトキシ - 4 - [4 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロピル) - 2 - (4

10

20

30

40

50

ートリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4
H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{2-メトキシ-4-[4-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロ
ピル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]
-フェニル}-4 H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{2-メトキシ-4-[4-(3-ピペリジン-1-イル-プロピル)-2-(4-
トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4
H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{2-メトキシ-4-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-2-(4-
トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4
H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{2-フルオロ-4-[4-(3-モルホリン-4-イル-プロピル)-2-(4-
トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4
H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{2-フルオロ-4-[4-(3-ピロリジン-1-イル-プロピル)-2-(4-
トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4
H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン;

3-{4-[4-[3-(ベンジルメチル-アミノ)-プロピル]-2-(4-トリフ
ルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル
}-4 H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン;

3-(2-メトキシ-4-{2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-[3-
(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イル)-プロピル]-チアゾール-5-イ
ルメトキシ}-フェニル)-4 H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン。

【0053】

本発明は、又、本明細書に記載した本発明の好ましい態様のあらゆる組合せを包含する。

【0054】

本明細書で使用する用語アルキルは、飽和の炭化水素残基で、線状、即ち、直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い基を意味することを、最も広い意味で理解すべきである。特に指示の無い限り、定義されるアルキルは、1~8個の炭素原子を含む。「-(C₁-C₈)-アルキル」の例としては、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキル残基であり、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル又はオクチル;これらの残基のn-異性体である、イソプロピル、イソブチル、1-メチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル又はtert-ペンチルがある。用語「-(C₀-C₈)-アルキル」は、1、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含む炭化水素残基であり、ここで、用語「-C₀-アルキル」は、共有結合である。これらのすべての説明は、又、アルキレンにも適用される。

【0055】

本明細書で使用する用語アルケニルは、炭化水素残基で、1~4個の二重結合を有し、そして、線状、即ち、直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い基を意味することを、最も広い意味で理解すべきである。特に指示の無い限り、定義されるアルケニルは、2~8個の炭素原子を含む。「-(C₂-C₈)-アルケニル」の例は、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルケニル残基であり、それは、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル又は1, 3-ペンタジエニルである。これら全ての説明は、又、用語アルケニレンにも適用される。

【0056】

本明細書で使用する用語アルキニルは、炭化水素残基で、1~4個の三重結合を有し、そして、線状、即ち、直鎖状、又は分枝鎖状であっても良い基を意味することを、最も広

10

20

30

40

50

い意味で理解すべきである。特に指示の無い限り、定義されるアルキニルは、2～8個の炭素原子を含む。「 $-(C_2-C_8)-$ アルキニル」の例は、2、3、4、5、6、7又は8個の炭素原子を含むアルキニル残基であり、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(=プロパルギル)又は2-ブチニルがある。これら全ての説明は、又、用語アルキリデンにも適用される。

【0057】

これらすべての説明は、アルキル基が別の残基上の置換基である場合、例えば、アルキルオキシ残基、アルキルオキシカルボニル残基又はアリーラルアルキル残基にも適用される。

【0058】

特に指示の無い限り、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル及びアルキニレンは、無置換又は、例えば、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-O-(C₁-C₄)アルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、O-(C₀-C₆)-アルキル、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₂)シクロアルキル、O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-CO-O-(C₁-C₄)アルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₁₃)シクロアルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、S-(C₁-C₄)アルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO-(C₁-C₄)アルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO₂-(C₁-C₄)アルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクルの様な適当な基により、互いに独立に一、二若しくは三置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H；N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

$\text{N}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H}$ 、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{O}-\text{CO}-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{S}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{S}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{SO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $\text{SO}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{SO}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{SO}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{アルキル}$ 、 $\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{SO}_2-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクル、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ アリール、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H}$ 、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{13})$ シクロアルキル、 $\text{SO}_2-\text{N}((\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-\text{H})-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{アルキレン}-(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ ヘテロシクルの様な、好適な基により互いに独立に、一、二若しくは三置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-CO-N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクルにより一若しくは二置換され、ここで、アリール又はヘテロ環は、無置換、又はF、Cl、Br、I、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、SO₂-CH₃、COOH、COO-(C₁-C₆)-アルキル、SF₅、CONH₂により、一若しくは二置換される。

10

20

30

40

50

【0061】

用語「アリール」は、6～14個の炭素原子を含有し、単環又は二環である芳香族の炭化水素環を意味すると理解すべきである。(C₆—C₁₄)—アリール環の例は、フェニル、ナフチル、例えば、1—ナフチル及び2—ナフチル、ビフェニリル、例えば、2—ビフェニリル、3—ビフェニリル及び4—ビフェニリル、アントリル又はフルオレニルがある。ビフェニリル環、ナフチル環、及び特にフェニル環は、アリール環の更なる実施態様である。

【0062】

用語ヘテロシクルは、単環、又は二環、縮合環、橋掛け環又はスピロ環であって、3～15個の環状炭素原子を含有する、飽和の(ヘテロシクロアルキル)、部分飽和の(ヘテロシクロアルケニル)、又は不飽和の(ヘテロアリール)炭化水素環を意味すると理解すべきであり、ここで、3～15個の環炭素原子のうち、1～5個の炭素原子が、窒素、酸素又は硫黄の様なヘテロ原子で代替され、更に、ヘテロ原子が、例えば、N=O、S=O、SO₂の様に酸化されることが可能である。ヘテロシクルの例としては、アクリジニル、アザインドール(1H—ピロロピリジニル)、アザベンゾイミダゾリル、アザスピロデカニル、アゼピニル、アゼチジニル、アジリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH—カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロシンノリニル、4, 5—ジヒドロオキサゾリニル、ジオキサゾリル、ジオキサジニル、1, 3—ジオキソラニル、1, 3—ジオキソレニル、3, 3—ジオキソ[1, 3, 4]オキサチアジニル、6H—1, 5, 2—ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3—b]—テトラヒドロフラニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H—インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H—インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、2—イソオキサゾリニル、ケトピペラジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3—オキサジアゾリル、1, 2, 4—オキサジアゾリル、1, 2, 5—オキサジアゾリル、1, 3, 4—オキサジアゾリル、1, 2—オキサ—チエパニル、1, 2—オキサチオラニル、1, 4—オキサゼパニル、1, 4—オキサゼピニル、1, 2—オキサジニル、1, 3—オキサジニル、1, 4—オキサジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリル、オキセタニル、オキソカニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ペペリジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾリル、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリジノニル、ピロリニル、2H—ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H—キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラジニル、テトラゾリル、6H—1, 2, 5—チアジアジニル、1, 2, 3—チアジアゾリル、1, 2, 4—チアジアゾリル、1, 2, 5—チアジアゾリル、1, 3, 4—チアジアゾリル、チアントレニル、1, 2—チアジニル、1, 3—チアジニル、1, 4—チアジニル、1, 3—チアゾリル、チアゾリル、チアゾリジニル、チアゾリニル、チエニル、チエタニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオモルホリニル、チオフェノリル、チオフェニル、チオピラニル、1, 2, 3—トリアジニル、1, 2, 4—トリアジニル、1, 3, 5—トリアジニル、1, 2, 3—トリアゾリル、1, 2, 3—トリアゾリル、1, 2, 4—トリアゾリル、1, 2, 5—トリアゾリル、1,

10

20

30

40

50

3, 4-トリアゾリル及びキサンテニルがある。

【0063】

ヘテロ環は、無置換、又は、例えば、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOH、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、CO-O-(C₁-C₄)アルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)アルキレン-H、CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)シクロアルキル、CON((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)アルキル、(C₂-C₆)-アルケニル、(C₂-C₆)-アルキニル、(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、O-(C₀-C₆)-アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、(C₀-C₄)アルキレン-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-CO-O-(C₁-C₄)アルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、O-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、O-CO-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、S-(C₁-C₄)アルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、S-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO-(C₁-C₄)アルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO₂-(C₁-C₄)アルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₀)アリール、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、SO₂-N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクルの様な好適な基で一、二若しくは三置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換、又はF、Cl、Br、OH、CF₃、NO₂、CN、OCF₃、O-(C₁-C₆)-アルキル、(C₁-C₆)-アルキル、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)-アルキレン-H)-(C₀-C₄)-アルキレン-H、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₁-C₆)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁₂)-アリール、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₃)シクロアルキル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-(C₀-C₄)アルキレン-(C₃-C₁₅)ヘテロシクル、N((C₀-C₄)アルキレン-H)-CO-O-(C₀-C₄)アルキレン-(C₆-C₁

10

20

30

40

50

2) -アリール、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-O- ($C_0 - C_4$) アルキル、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-O- ($C_0 - C_4$) アルキレン- ($C_3 - C_{13}$) シクロアルキル、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-O- ($C_0 - C_4$) アルキレン- ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクル、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-N (($C_0 - C_4$) -アルキレン-H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン- ($C_6 - C_{12}$) -アリール、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-N (($C_0 - C_4$) -アルキレン-H) - ($C_0 - C_4$) アルキル、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-N (($C_0 - C_4$) -アルキレン-H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン- ($C_3 - C_{13}$) シクロアルキル、 N (($C_0 - C_4$) アルキレン-H) -CO-N (($C_0 - C_4$) -アルキレン-H) - ($C_0 - C_4$) アルキレン- ($C_3 - C_{15}$) ヘテロシクルにより、一若しくは二置換され、ここで、アリール環又はヘテロ環は、無置換又はF、Cl、Br、I、OH、 CF_3 、 NO_2 、CN、 OCF_3 、O- ($C_1 - C_6$) -アルキル、($C_1 - C_6$) -アルキル、 N (($C_0 - C_4$) -アルキレン-H) - ($C_0 - C_4$) -アルキレン-H、 $SO_2 - CH_3$ 、COOH、COO- ($C_1 - C_6$) -アルキル、 SF_5 、 $CONH_2$ により、一若しくは二置換される。

10

【0064】

用語「R5及びR6は、それらが結合している窒素原子と一緒になって ($Y = N(R6)$)、($C_3 - C_9$) -ヘテロシクルを形成し、それらは、例えば、更に1~3個のヘテロ原子を含有することができ」は、例えば、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、アゼチジン、2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール、ピペラジン-2-オン、アゼチジン、イソインドリン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、チオモルホリン1-オキシド、チオモルホリン1, 1-ジオキシド、ピペリジン-4-オン、ピペリジン-3-オン、ホモピペリジン、ホモピペラジン、ホモモルホリン、2, 3, 6, 7-テトラヒドロ- (1H) -1, 4-ジアゼピン-5 (4H) -オン、4-オキサゾリジン、アゼチジン-3-オン、チアゾリジン、チアゾリジン1-オキシド、チアゾリジン1, 1-ジオキシド、4-イミダゾリジノン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン、1, 4-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナン、2-アザ-5-オキサビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ジアザビシクロ [4. 4. 0] デカン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ [3, 2-c] ピリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾロ [4, 5-c] -ピリジン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン、3, 8-ジアザ-ビシクロ [3. 2. 1] オクタン、オクタヒドロ-ピロロ [3, 4-c] ピロール、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、4-スピロ- [3- (N-メチル-2-ピロリジノン)] -ピペリジン、2, 8-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザ-スピロ [4. 4] ノナン、3, 9-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカン、2, 8-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン、2, 7-ジアザ-スピロ [3. 5] ノナン、2, 9-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカン、2, 7-ジアザ-スピロ [4. 5] デカン、1-オキサ-4, 9-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカン、1-オキサ-4, 8-ジアザ-スピロ [5. 5] ウンデカンの様な化合物から誘導されるヘテロ環構造を意味する。

20

30

40

【0065】

用語「オキシ残基」又は「=O」は、カルボニル (-CO-)、ニトロソ (-N=O)、スルフィニル (-SO-) 又はスルホニル (-SO₂-) を意味する。

【0066】

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【0067】

式Iの化合物に存在する光学的に活性な炭素原子は、互いに独立にR配置又はS配置を取ることができる。式Iの化合物は、純粋なエナンチオマーの形態で、又は純粋なジアステレオマーの形態で、又はエナンチオマー及び/又はジアステレオマーの混合物の形態で、例えば、ラセミ体として存在することが可能である。本発明は、純粋なエナンチオマー

50

及びエナンチオマーの混合物、並びに純粋なジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物に関する。本発明は、式 I の化合物の 2 つ又はそれ以上の立体異性体の混合物を含み、そして、混合物中における、あらゆる比率の立体異性体を含む。式 I の化合物が E 異性体若しくは Z 異性体（又は、シス異性体又はトランス異性体）として存在し得る場合、本発明は、純粋な E 異性体及び純粋な Z 異性体の両者、並びにあらゆる比率における E / Z 混合物に関する。本発明は、また、式 I の化合物の全ての互変異性体を包含する。

【0068】

ジアステレオマーは、E / Z 異性体を含めて、例えば、クロマトグラフィーにより、個々の異性体に分離することができる。ラセミ体は、従来法により、例えば、キラル相でのクロマトグラフィーにより、又は、例えば、光学的に活性な酸又は塩基を用いて得られたジアステレオマー塩の結晶化による分割により、2 つのエナンチオマーに分離することが可能である。立体化学的に均一な式 I の化合物は、又、立体化学的に均一な出発物質を用いて、又は立体選択的反応を用いて得ることも可能である。

10

【0069】

式 I の化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、純粋エナンチオマー、ジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物並びに互変異性体の形態として存在しても良い。本発明は、式 I の化合物のこれらの異性体及び互変異性体のあらゆる形態を包含する。これらの異性体は、いくつかの場合において、具体的に記載されていなくても公知の方法により入手可能である、

【0070】

薬学的に許容される塩は、その水に対する溶解性が、最初の化合物、又は基本の化合物のそれより大きい場合、特に医学用途において適している。これらの塩は薬学的に許容されるアニオン又はカチオンを有していなければならない。本発明の化合物の適当な薬学的に許容される酸付加塩は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸などの無機酸；及び、例えば、酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、及び酒石酸などの有機酸の塩である。薬学的に許容される好適な塩基塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム及びカリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム及びカルシウム塩など）、及びトロメタモール（2-アミノ-2-ヒドロキシメチル-1, 3-プロパンジオール）、ジエタノールアミン、リシン、又はエチレンジアミンの塩である。

20

30

【0071】

薬学的に許容されないアニオンを伴う塩、例えば、トリフルオロ酢酸塩は、薬学的に許容される塩の製造又は精製のための、及び／又は、非治療用途における使用、例えば、インビトロでの使用のための有用な中間体として、本発明の範囲内に属する。

【0072】

本明細書で使われる用語「生理学的機能を有する誘導体」は、本発明の式 I の化合物の生理学的耐性を有する誘導体、例えば、エステルを意味し、それは、例えば、ヒトなどの哺乳類への投与を通して、式 I の化合物を（直接的に、若しくは間接的に）、又はその活性代謝物を生成することが可能である。

40

【0073】

生理学的機能を有する誘導体には、又、本発明の化合物の、例えば、H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61に記載されているプロドラッグも含まれる。そのようなプロドラッグは、体内で代謝されて本発明の化合物を生成することが可能である。これらのプロドラッグは、それ自身活性であっても、非活性であっても良い。

【0074】

本発明の化合物は、又、種々の多形体として、例えば、無晶性及び結晶性多形体として存在することもできる。本発明の化合物のあらゆる多形体は、本発明の範囲内に含まれ、そして、それは、本発明の更なる態様の 1 つでもある。

50

【0075】

これ以降の「式 I の化合物」に関するあらゆる言及は、上に記載した式 I の化合物、及びその塩、溶媒和物、並びに本明細書に記載する生理学的機能を有する誘導体を意味する。

【0076】

使用

本発明は、更に、PPARリガンドとしての式 I の化合物及びそれらの医薬組成物の使用に関する。本発明のPPARリガンドは、PPAR活性のモジュレーターとして適当である。

【0077】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) は、リガンドによって活性化されることができ核内ホルモン受容体の部類に属する転写因子である。3種のPPARアイソフォーム、PPARアルファ、PPARガンマ及びPPARデルタ (PPARベータに同じ) が存在し、これらは異なる遺伝子によってコードされる (ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) : 構造、活性化のメカニズム及び多様な機能 : Motojima K., Cell Struct Funct., 1993, 18(5), 267-77)。

【0078】

ヒトでは、PPARガンマは3つのバリエーション、即ち、PPARガンマ₁、ガンマ₂、及びガンマ₃として存在し、これらはプロモーター及び別異のmRNAスプライシングの代替使用の結果である。別異のPPARは異なる組織分布を有し、諸種の生理機能を調節する。PPARは多数の遺伝子の調節(regulation)の種々の局面(aspect)で重要な役割を果たしており、これらの遺伝子の産物は直接間接に脂質と糖質代謝に大きく関わる。従って、例えば、PPARアルファ受容体は、肝臓の脂肪酸異化作用或いはリポ蛋白質代謝の調節において重要な役割を担うが、PPARガンマは、例えば、脂肪細胞分化の調節に大きく関わる。しかしながら、PPARは、又、糖質又は脂質代謝に直接関係しないものを含む他の多くの生理学的プロセスの調節にも関わっている。異なったPPARの活性は種々の脂肪酸、脂肪酸誘導体及び合成化合物によって種々の程度に調節できる。機能、生理作用及び病態生理の関連レビューについては、以下を参照のこと : Berger, J. et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43 (4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Moller, D.E. and Berger, J.P., Int J Obes Relat Metab Disord., 2003, 27 Suppl 3, 17-21; Ram, V.J., Drugs Today, 2003, 39(8), 609-32)。

【0079】

3つのPARアイソフォームのうち、PPARデルタの生理機能は長い間謎であった。PPARデルタの最初に提案された薬理的役割は、コレステロールホメオスタシスの調節であった。多少選択的なPPARデルタリガンドL-165041が、糖尿病動物モデルで血漿コレステロールを上昇させることが示された (Berger J. et al., J.Biol.Chem., 1999, 274, 6718-6725; Leibowitz M.D. et al., FEBS Lett., 2000, 473(3), 333-336)。肥満のインシュリン抵抗性アカゲザルでは、強力かつ選択的なPPARデルタリガンドGW501516がHDL-コレステロールを上昇させ、血漿LDL-コレステロール、トリグリセリド及びインシュリンレベルを減少させる (Oliver, W. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2001, 98, 5306-5361)。二重PPARデルタ/PPARアルファ作動薬YM-16638は、アカゲザルとカニクイザルの血漿脂質を著しく低下させ (Goto, S. et al., Br. J. Pharm., 1996, 118, 174-178)、健常ボランティアの2週間臨床試験において同様に作用する (Shimokawa, T. et al., Drug Dev. Res., 1996, 38, 86-92)。

【0080】

最新の刊行物は、PPARデルタが異脂肪血症、インシュリン抵抗性、2型糖尿病、アテローム性動脈硬化症及びシンドロームXの治療の重要なターゲットであることを明確に示している (Wang, Y-X. et al., Cell, 2003, 113, 159-170; Luquet, S. et al., FASEB J., 2003, 17, 209-226; Tanaka, T. et al., PNAS, 2003, 100, 15924-15929; Holst

10

20

30

40

50

, D. et al., BioChem. Biophys. Acta, 2003, 1633, 43-50; Dressel, U. et al., Mol. Endocrin., 2003, 17, 2477-2493; Lee, C.H. et al., Science, 2003, 302, 453-457)

。

【0081】

脂質、グルコース及びコレステロール代謝の調節因子としての作用の他に、PPARデルタは胚発生、着床及び骨形成の役割を担っていることが知られている(Lim, H. and Dey, S.K., Trends Endocrinol Metab., 2000, 11(4), 137-42; Ding, N.Z et al. Mol Reprod Dev., 2003, 66(3), 218-24; Mano, H. et al., J Biol Chem., 2000, 275(11), 8126-32)。

【0082】

多数の刊行物は、PPARデルタが皮膚障害や創傷治癒においてその役割の証拠となるケラチン細胞の増殖と分化を誘導することを証明している(Di-Poi, N. et al., J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 85(2-5), 257-65; Tan, N.S. et al., Am J Clin Dermatol., 2003, 4(8), 523-30; Wahli, W., Swiss Med Wkly., 2002, 132(7-8), 83-91)。

【0083】

PPARデルタは、CNSに著しく発現すると考えられる；しかし、その機能の大部分は未だに解明されていない。しかし特に注目すべきは、PPARデルタがCNSの主要脂質産生細胞であるげっ歯類の乏突起膠細胞に発現したという発見である(J. Granneman, et al., J. Neurosci. Res., 1998, 51, 563-573)。更に、又、PPARデルタ選択的作動薬が、マウス培養物において乏突起膠細胞ミエリン遺伝子発現とミエリン鞘の径を著しく増加させることが見出された(I. Saluja et al., Glia, 2001, 33, 194-204)。このように、PPARデルタアクチベータは、脱髄疾患や髄鞘形成障害性疾患の治療に有用であり得る。MSや他の脱髄疾患の治療のためのペルオキシソーム増殖因子活性化受容体デルタ作動薬の使用は、WO第2005/097098号に記載のように示され得る。

【0084】

脱髄状態は、ミエリン多くの神経線維をカバーする脂質と蛋白質の多重稠密層の欠損として現れる。これらの層は中枢神経系(CNS)の乏突起膠細胞、及び末梢神経系(PNS)のシュバン(Schwann)細胞によって与えられる。脱髄状態患者では、脱髄は不可逆的と考えられる；これは通常、軸索変性に、そしてしばしば細胞変性に随伴するか又は続いて起る。脱髄は、異常免疫反応、局所損傷、虚血、代謝異常、毒性物質又はウイルス感染による、神経障害又はミエリン自体への障害の結果として起こり得る(Prineas and McDonald, Demyelinating Diseases. In Greenfield's Neuropathology, 6.sup.th ed. (Edward Arnold: New York, 1997) 813-811, Beers and Berkow, eds. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17.sup.th ed. (Whitehouse Station, N.J.: Merck Research Laboratories, 1999) 1299, 1437, 1473-76, 1483)。

【0085】

中枢性脱髄(CNSの脱髄)は、しばしば原因不明のいくつかの条件で起こり、原発性脱髄疾患として知られるようになった。これらのうち、多発性硬化症(MS)が最も優勢である。他の原発性脱髄疾患として、副腎脳白質ジストロフィー(ALD)、副腎脊髄ニューロパシー、AIDS空胞性ミエロパシー、HTLV関連ミエロパシー、レーバー(Lieber)遺伝性視神経萎縮、進行性多病巣性白質脳症(PML)、亜急性硬化性汎脳炎、ギラン・バレー症候群及び熱帯性痙攣不全対麻痺症が挙げられる。加えて、脱髄がCNSに起こり得る急性状態、例えば急性播種性脳脊髄炎(ADDEM)及び急性ウイルス性脳脊髄炎がある。更に、原因不明の急性脊髄離断が1つ又はそれ以上の隣接胸分節において、灰白質又は白質を冒す症候群として急性横断性脊髄炎も脱髄をもたらす可能性がある。又、脊髄損傷、ニューロパシー及び神経損傷を含むミエリン形成グリア細胞が損傷される障害も同様である。

【0086】

本発明は、PPARの活性、特にPPARデルタ及びPPARアルファの活性調節に適した式Iの化合物に関する。調節プロファイルに応じて、式Iの化合物は、以下に記載の

適応症の治療、コントロール及び予防、更にそれに関係する多くの他の薬物適用に適している（例えば、以下を参照：Berger, J., et al., Annu. Rev. Med., 2002, 53, 409-435; Wilson, T. et al., J. Med. Chem., 2000, 43(4), 527-550; Kliewer, S. et al., Recent Prog Horm Res., 2001, 56, 239-63; Fruchart, J.C. et al., 2001, Pharmacological Research, 44(5), 345-52; Kersten, S. et al., Nature, 2000, 405, 421-424; Torra, I.P. et al., Curr Opin Lipidol, 2001, 12, 245-254）。

【0087】

このタイプの化合物は、以下の治療及び／又は予防に特に適している。

1. ー脂肪酸代謝及びグルコース利用障害
 - ーインシュリン抵抗性が関与する障害
2. それに伴う後遺症の予防を含む糖尿病、特に2型糖尿病
 - これに関連する特別な側面として：
 - ー高血糖症
 - ーインシュリン抵抗性の改善
 - ー耐糖能の改善
 - ー膵臓β細胞の保護
 - ー微小及び大血管障害の予防
3. 異脂肪血症、及び、例えば、アテローム性動脈硬化症、冠動脈心疾患、脳血管障害等、特に以下の1つ又はそれ以上の因子で特徴付けられる疾患（これに限定されないが）などの後遺症：
 - ー高血漿トリグリセリド濃度、高い食後の血漿トリグリセリド濃度
 - ー低HDLコレステロール濃度
 - ー低アポAリポ蛋白質濃度
 - ー高LDLコレステロール濃度
 - ー低密度LDLコレステロール粒子
 - ー高アポBリポ蛋白質濃度
4. 以下のようなメタボリックシンドロームに関係する可能性のある他の種々の状態：
 - ー中心性肥満を含む肥満（過剰体重）
 - ー血栓症、血液凝固亢進及びプロトロンビン状態（動脈と静脈の）
 - ー高血圧
 - ー例えば（これに限定されないが）、以下の心筋梗塞、高血圧性心疾患又は心筋症後の心不全
5. 炎症反応が関与する障害又は状態：
 - ー例えば（これに限定されないが）、狭心症又は心筋梗塞を含む冠動脈硬化症、卒中等のアテローム性動脈硬化症
 - ー血管再狭窄又は再閉塞
 - ー例えば、Crohn病や潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性腸疾患
 - ー喘息
 - ーエリテマトーデス（LE）、又は、例えば、関節リウマチなどの炎症性リウマチ障害
 - ー他の炎症状態
6. 細胞周期又は細胞分化過程の障害：
 - ー脂肪細胞腫瘍
 - ー例えば、脂肪肉腫などの脂肪腫性カルシノーマ
 - ー例えば（これに限定されないが）、消化管、肝臓、胆管及び膵臓の癌腫、内分泌腫瘍、肺、腎臓と尿管、生殖管の癌腫、前立腺癌などの固形腫瘍及び新生物
 - ー急性及び慢性骨髓増殖性疾患、並びにリンパ腫
 - ー血管新生
7. 下記を含む中枢及び末梢神経系の脱髄障害および神経変性障害：
 - ーアルツハイマー病

10

20

30

40

50

- －多発性硬化症
- －パーキンソン病
- －副腎性白質ジストロフィー（ALD）
- －副腎脊髄神経障害
- －AIDS空胞ミエロパシー
- －HTLV関連ミエロパシー
- －レーバー遺伝性視神経萎縮
- －進行性多病巣性白質脳障害（PML）
- －亜急性硬化性汎脳炎
- －ギラン＝バレー症候群 10
- －熱帯性瘧疾不全対麻痺症
- －急性播種性脳脊髄炎（ADEM）
- －急性ウイルス性脳脊髄炎
- －急性横断脊髄炎
- －脊髄及び脳外傷
- －シャルコー＝マリー＝トゥース病
- 8．皮膚障害及び／又は創傷治癒過程の障害：
 - －例えば、乾癬などの紅斑落屑性皮膚病
 - －尋常性座瘡
 - －PPARによって調節される他の皮膚障害及び皮膚病変 20
 - －湿疹及び神経皮膚炎
 - －例えば、脂漏性皮膚炎又は光線皮膚炎などの皮膚炎
 - －例えば、脂漏性角化症、老年性角化症、紫外線角膜炎、光線性角化症、光誘起性角化症又は毛包性角化症などの角膜炎及び角化症
 - －ケロイドとケロイド予防
 - －コンジローム又は尖圭コンジロームを含む疣贅
 - －例えば、性病性乳頭腫などのヒトパピローマウイルス（HPV）感染、及び、例えば、伝染性軟属腫、白斑症などのウイルス性疣贅
 - －例えば、扁平苔癬などの丘疹性皮膚炎
 - －例えば、基底細胞癌、黒色腫又は皮膚T細胞リンパ腫などの皮膚癌 30
 - －例えば、角皮症、表皮母斑などの限局性良性表皮性腫瘍
 - －凍瘡
 - －創傷治癒
- 9．他の障害：
 - －高血圧
 - －膵臓炎
 - －シンドロームX
 - －多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）
 - －喘息
 - －変形性関節症 40
 - －例えば、関節リウマチなどのエリトマトーデス（LE）又は炎症性リウマチ障害
 - －脈管炎
 - －るいそう（悪液質）
 - －痛風
 - －虚血／再灌流症候群
 - －急性呼吸窮迫症候群（ARDS）

【0088】

製剤

望ましい生物学的効果を達成するために必要な式Iの化合物の量は、例えば、選択した特定の化合物、使用目的、投与様式及び患者の臨床状態など多くの要因に依存する。1日 50

の投与量は、一般的に0.001mgから100mg（通常0.01mgから50mg）／日及び／体重kg、例えば、0.1-10mg/kg／日である。静脈内投与量は、例えば、0.001mgから1.0mg/kgの範囲であり、10ngから100ng/kg及び／分で注入により好適に投与することができる。その目的のための好適な注入液剤は、例えば、0.1ngから10mg/ml、通常1ngから10mg/mlを含有する。単回投与は、例えば、1mgから10gの有効成分を含有する。従って、注射用アンプルは、例えば、1mgから100mgを含有し、そして経口投与可能な単回投与製剤、例えばカプセル及び錠剤は、例えば、0.05から1000mg、通常は0.5から600mgまでを含有する。上記の状態の治療のために、式Iの化合物は、化合物それ自体で利用できるが、許容できる担体を用いた医薬組成物の形態が好ましい。担体は、勿論組成物の他の成分と適合性があり、そして患者の健康に有害ではないという意味で許容性でなければならない。この担体は、固体又は液体、或いはその両者であり、単回投与として、例えば、0.05質量%から95質量%の有効成分を含有する錠剤として、この化合物と製剤化することが好ましい。式Iの他の化合物を含め、他の薬剤学的活性物質も同様に存在してよい。本発明の医薬組成物は、基本的に処方成分を薬理的許容担体及び／又は賦形剤と混合することからなる、既知の製剤方法の1つによって製造することができる。

10

【0089】

本発明の医薬組成物は、経口、直腸、局所、口腔（例えば舌下）及び非経口（例えば、皮下、筋肉内、皮内又は静脈内）投与に適しているが、最適投与様式は、治療すべき状態の性質と重症度、及び個々のケースで使用される式Iの化合物の性質により、ケース毎に異なる。被覆製剤及び被覆徐放性製剤も、本発明のフレームワークの範囲に属する。酸性及び胃液抵抗性製剤が好ましい。適当な胃液抵抗性の被覆剤は、セルロースアセテートフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタクリル酸及びメタクリル酸メチルのアニオン性ポリマーを含む。

20

【0090】

経口投与に適当な製剤は、例えば、カプセル剤、カシェ剤、吸込錠剤（suckable tablets）又は錠剤などの別個の単位の形態であり、各製剤は、規定量の式Iの化合物を；粉末又は顆粒として、水系又は非水系液体中の溶液又は懸濁液として；或いは水中油型又は油中水型乳剤として含有する。これらの組成物は、既に記載したように、有効成分と担体（1つ又はそれ以上の添加成分から成る）を接触させる工程を含む好適な製剤方法によって調剤されてよい。組成物は、一般的に、有効成分を、液体及び／又は微粉化固体担体と均一かつ均質に混合することによって製造され、必要に応じて、その後生成物は成形される。このように、例えば、錠剤は、化合物の粉末又は顆粒を、必要により1つ又はそれ以上の追加成分と共に、圧縮又は成型することによって製造することができる。圧縮した錠剤は、例えば、粉末又は顆粒などの自由流動形態の化合物を、必要により結合剤、流動促進剤、不活性希釈剤及び／又は1つ（又はそれ以上）の界面活性剤／分散剤と、好適な機械で混合して打錠することによって製造することができる。湿製錠剤は、粉末形態であり不活性液体希釈剤で加湿した化合物を、好適な機械で成型することによって製造することができる。

30

【0091】

口腔（舌下）投与に好適な医薬組成物は、矯味矯臭剤、通常蔗糖及びアラビアゴム又はトラガントと共に式Iの化合物を含む吸込錠剤、並びにゼラチン及びグリセロールまたは蔗糖およびアラビアゴムのような不活性基剤中にこの化合物を含むトローチを含む。

40

【0092】

非経口投与に好適な医薬組成物は、好ましくは式Iの化合物の滅菌水性製剤を含み、これは対象レシピエントの血液と等張であることが望ましい。これらの製剤は静脈内投与が望ましいが、投与は、又、皮下、筋肉内又は皮内注射で行なってもよい。これらの製剤は、好ましくは本化合物と水を混合し、得られた溶液を滅菌し血液と等張にすることによって製造することができる。本発明の注射用組成物は、一般的に0.1から5質量%の活性化合物を含有する。

50

【0093】

局所使用に適当な医薬組成物は、単回投与坐剤の形態が好ましい。これらは、式 I の化合物を 1 つ又はそれ以上の従来の固体担体、例えば、カカオ脂などと混合し、得られる混合物を成形することによって製造することができる。

【0094】

皮膚への局所使用に適当な医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、ペースト剤、スプレー剤、エロゾル剤又はオイルの形態が好ましい。使用可能な担体はワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール類、アルコール類及び 2 つ又はそれ以上のこれらの物質の組合せである。有効成分は、一般的に組成物に対して 0.1 から 15 質量%の濃度、例えば、0.5 から 2 質量%で存在する。

10

【0095】

経皮投与も、又、可能である。経皮用途に適した医薬組成物は、患者の表皮との長期間の密な接触に適した単一硬膏の形態であり得る。このような硬膏は、水溶液の形態で有効成分を適当に含有し、この水溶液は、必要により緩衝化され、接着剤中に溶解及び／又は分散されるか、或いはポリマー中に分散される。好適な有効成分濃度は、約 1 % から 35 %、好ましくは 3 % から 15 % である。特別な可能性として、有効成分が、例えば、Pharmaceutical Research, 2(6): 368 (1986) に記載のエレクトロトランスポート又はイオントフォoresisによって放出されるものがある。

【0096】

式 I の化合物は、代謝障害に対する好ましい効果によって区別される。これらは脂質と糖代謝に有益な影響を与え、特にトリグリセリドレベルを低下させ、そして I I 型糖尿病及びアテローム性動脈硬化症、並びにその多様な後遺症の予防と治療に適当である。

20

【0097】

他の薬剤との併用

本発明の化合物は、単独で、又は 1 つ又はそれ以上の更なる薬理活性物質と併用して投与することができる。特に、本発明の化合物は、類似の薬理作用を有する有効成分と併用して投与することができる。例えば、これらは代謝障害又はそれと高頻度に併発する障害に対して、好ましい効果を有する有効成分と併用して投与することができる。

このような薬剤の例は：

1. 血糖を降下させる薬剤、抗糖尿病薬、
2. 異脂肪血症の治療用の有効成分、
3. 抗アテローム性動脈硬化性薬剤、
4. 抗肥満剤、
5. 抗炎症性有効成分、
6. 悪性腫瘍治療用の有効成分、
7. 抗血栓性有効成分、
8. 高血圧の治療用の有効成分、
9. 心不全の治療用の有効成分、及び
10. 糖尿病起因又は糖尿病随伴合併症の治療及び／又は予防用の有効成分、
11. 神経変性疾患の治療用の有効成分、
12. 中枢神経系障害の治療用の有効成分、
13. 薬物、ニコチン及びアルコール依存症の治療用の有効成分、
14. 鎮痛薬、

30

である。

【0098】

それらは、特に活性の相乗的増強のために、本発明の式 I の化合物と併用することができる。有効成分併用物の投与は、患者に対する有効成分の分離投与によるか、又は複数の有効成分が 1 つの医薬製剤に存在する配合製品の形態で実施することができる。

【0099】

配合剤に特に好適な更なる有効成分は：Rote Liste 2006, Chapter 12に記載の全ての

50

抗糖尿病薬；Rote Liste 2006, Chapter 1に記載の全ての減量薬／食欲抑制薬；Rote Liste 2006, Chapter 58に記載の全ての脂質低下薬である。これらは、特に活性の相乗的増強のために、本発明の式 I の化合物と併用することができる。この活性化合物配合剤は、患者に対する活性化合物の分離投与によるか、又は複数の活性化合物が1つの医薬製剤に存在する配合剤の形態で投与することができる。以下に記載の活性化合物の大部分は、US P Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001に開示されている。

【0100】

抗糖尿病薬としては、例えば、Lantus（登録商標）（www.lantus.com参照）又は HMR 1964、又はWO第2005005477号（Novo Nordisk）に記載のものなどのインシュリン及びインシュリン誘導体；速効性インシュリン（US第6,221,633号）；例えば、Exubera（登録商標）のような吸入インシュリン；又は、例えば、IN-105（Nobex）又は Oral-lyn（登録商標）（Generex Biotechnology）などの経口インシュリン；例えば、エクセナチド（Exenatide）、リラグルチド（Liraglutide）、又はNovo Nordisk A/SによるWO第98/08871号若しくはWO第2005027978号、ZealandによるWO第01/04156号、又はBeaufour-IpsenによるWO第00/34331号に開示のものなどのGLP-1誘導体；酢酸プラムリンチド（Symlin; Amylin Pharmaceuticals）；及び更に経口で有効な血糖降下有効成分が挙げられる。

【0101】

活性化合物としては、好ましくは：

スルホニル尿素類、

ビグアニジン類、

メグリチニド類、

オキサジアゾリジンジオン類、

チアゾリジンジオン類、

グルコシダーゼ阻害剤、

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、

グルカゴン拮抗薬、

グルコキナーゼアクチベーター、

フルクトース-1, 6-ビスホスファターゼの阻害剤、

グルコーストランスポーター4（GLUT4）のモジュレーター、

グルタミン：フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ（GFAT）の阻害剤、

GLP-1作動薬、

カリウムチャンネル開口薬、例えば、Novo Nordisk A/SによるWO第97/26265号及びWO第99/03861号に開示されているもの、

ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）の阻害剤、

インシュリン増感剤、

糖新生及び／又はグリコーゲン分解の賦活化に関与する肝臓酵素の阻害剤、

グルコース取込み、グルコース輸送及びグルコース逆吸収（backresorption）のモジュレーター、

11β-HSD1の阻害剤、

蛋白質チロシンホスファターゼ1B（PTP1B）の阻害剤、

ナトリウム／グルコース共輸送体1又は2（SGLT1、SGLT2）のモジュレーター、

抗高脂血症性有効成分や抗脂血有効成分などの脂質代謝を変える化合物、

食物取込みと食物吸収を低下させる化合物、

熱発生を増加させる化合物、

PPARとPXRモジュレーター、及び

ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する有効成分、

が挙げられる。

【0102】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、シンバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、セリバスタチン、ロスバスタチン又はL-659699などのHMGレダクターゼ阻害剤と併用して投与される。

【0103】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、エゼチミブ、チクエシド、パマクエシド、FM-VP4（シトスタノール／リン酸カンペステロールアスコルビル；Forbes Medi-Tech によるWO第2005042692号）、MD-0727（Microbi a Inc. によるWO第2005021497号）などのコレステロール吸収阻害剤、又はWO第2002066464号（Kotobuki Pharmaceutical Co. Ltd.）、WO第2005062824号（Merck & Co.）、若しくはWO第2005061451号及びWO第2005061452号（AstraZeneca AB）に記載の化合物と併用して投与される。

10

【0104】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ロシグリタゾン、ピオグリタゾン、JTT-501、GI262570、R-483又はCS-011（リボグリタゾン）などのPPARガンマ作動薬と併用して投与される。

【0105】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW9578、GW-590735、K-111、LY-674、KRP-101又はDRF-10945などのPPARアルファ作動薬と併用して投与される。

20

【0106】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ムラグリタザル、テサグリタザル、ナベグリタザル、LY-510929、ONO-5129、E-3030、又はWO第00/64888号、WO第00/64876号、WO第03/020269号、WO第2004075891号、WO第2004076402号、WO第2004075815号、WO第2004076447号、WO第2004076428号、WO第2004076401号、WO第2004076426号、WO第2004076427号、WO第2006018118号、WO第2006018115号及びWO第2006018116号に、或いはJ.P. Berger et al., TRENDS in Pharmacological Sciences 28(5), 244-251, 2005に記載の混合PPARアルファ／ガンマ作動薬と併用して投与される。

30

【0107】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、GW-501516又はWO第2005097762号、WO第2005097786号、WO第2005097763号及びWO第2006029699号に記載のPPARデルタ作動薬と併用して投与される。

【0108】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、メタグリダセンと、又はMBX-2044若しくは他のPPARガンマ部分作動薬／拮抗薬と併用して投与される。

40

【0109】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、フェノフィブラート、クロフィブラート又はベザフィブラートなどのフィブラートと併用して投与される。

【0110】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、インプリタピド、BMS-201038、R-103757又はWO第2005085226号に記載のものなどのMTP阻害剤と併用して投与される。

【0111】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルセトラピブ又はJTT-705などのCETP阻害剤と併用して投与される。

50

【0112】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1741又はDE第10 2005 033099.1号及びDE第10 2005 033100.9号に記載のものなどの胆汁酸吸収阻害剤（例えば、US第6,245,744号、US第6,221,897号又はWO第00/61568号）と併用して投与される。

【0113】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、コレステラミン又はコレセラムなどの重合体の胆汁酸吸着剤と併用して投与される。

【0114】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、HMR1171、HMR1586又はWO第2005097738号に記載のものなどのLDL受容体誘導剤（US第6,342,512号）と併用して投与される。

10

【0115】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、Omacor（登録商標）（オメガ-3脂肪酸類；高濃縮エイコサペンタエン酸及びドコサヘキサエン酸のエチルエステル）と併用して投与される。

【0116】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、アバシミブ（avasimibe）などのACAT阻害剤と併用して投与される。

【0117】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、OPC-14117、プロブコール、トコフェロール、アスコルビン酸、 β -カロチン又はセレンなどの抗酸化剤と併用して投与される。

20

【0118】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ビタミンB6又はビタミンB12などのビタミンと併用して投与される。

【0119】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、イブロリピム（NO-1886）などのリポ蛋白質リパーゼモジュレーターと併用して投与される。

【0120】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、SB-204990などのATPクエン酸リアーゼ阻害剤と併用して投与される。

30

【0121】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、BMS-188494又はWO第2005077907号に記載のスクアレンシンターゼ阻害剤と併用して投与される。

【0122】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ゲムカベン（gemcabene）（CI-1027）などのリポ蛋白質（a）拮抗薬と併用して投与される。

【0123】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ニコチン酸などのHM74A受容体作動薬と併用して投与される。

40

【0124】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、オルリスタット又はセチリスタット（ATL-962）などのリパーゼ阻害剤と併用して投与される。

【0125】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、インシュリンと併用して投与される。

【0126】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベン

50

クラミド、グリピジド又はグリメピリドなどのスルホニル尿素と併用して投与される。

【0127】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、メトホルミンなどのビグアニドと併用して投与される。

【0128】

本発明の別の実施態様において、式Iの化合物は、例えば、レパグリニド又はナテグリニドなどのメグリチニドと併用して投与される。

【0129】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン又はDr. Reddy's Research Foundationによる
WO第97/41097号に開示されている化合物、特に5-[[4-[(3, 4-ジヒ
ドロ-3-メチル-4-オキソ-2-キナゾリニルメトキシ) -フェニル] メチル] -2
, 4-チアゾリジンジオンなどのチアゾリジンジオンと併用して投与される。

10

【0130】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、ミグリトール又はアカルボースなどの α -グルコシダーゼ阻害剤と併用して投与される。

【0131】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、トルブタミド、グリベン
クラミド、グリピジド、グリメピリド又はレパグリニドなどのベータ細胞のATP依存性
カリウムチャンネルに作用する有効成分と併用して投与される。

20

【0132】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、上記化合物の2つ以上と併用して
、例えば、スルホニル尿素とメトホルミン、スルホニル尿素とアカルボース、レパグリニ
ドとメトホルミン、インシュリンとスルホニル尿素、インシュリンとメトホルミン、イン
シュリンとトログリタゾン、インスリンとロバスタチンなどと併用して投与される。

【0133】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、PSN-357又はFR
第258900、又はWO第2003084922号、WO第2004007455号、
WO第2005073229-31号若しくはWO第2005067932号に記載のグ
リコーゲンホスホリラーゼの阻害剤と併用して投与される。

30

【0134】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、A-770077、NN
C-25-2504、又はWO第2004100875号若しくはWO第2005065
680号に記載のグルカゴン受容体拮抗薬と併用して投与される。

【0135】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、RO-4389620、
LY-2121260 (WO第2004063179号)、PSN-105、PSN-1
10、GKA-50、又は、例えば、ProsidionによるWO第2004072031号、
WO第2004072066号、WO第05103021号若しくはWO第060161
78号に記載のもの、RocheによるWO第00058293号、WO第00183465
号、WO第00183478号、WO第00185706号、WO第00185707号
、WO第01044216号、GB02385328号、WO第02008209号、W
O第02014312号、WO第0246173号、WO第0248106号、DE第1
0259786号、WO第03095438号、US第04067939号若しくはWO
第04052869号に記載のもの、Novo NordiskによるEP1532980号、WO第
03055482号、WO第04002481号、WO第05049019号、WO第0
5066145号若しくはWO第05123132号に記載のもの、Merck/Banyuによる
WO第03080585号、WO第03097824号、WO第04081001号、W
O第05063738号若しくはWO第05090332号に記載のもの、Eli Lillyに
よるWO第04063194号に記載のもの、又はAstra ZenecaによるWO第01020

40

50

3 2 7 号、WO 第 0 3 0 0 0 2 6 2 号、WO 第 0 3 0 0 0 2 6 7 号、WO 第 0 3 0 1 5 7 7 4 号、WO 第 0 4 0 4 5 6 1 4 号、WO 第 0 4 0 4 6 1 3 9 号、WO 第 0 5 0 4 4 8 0 1 号、WO 第 0 5 0 5 4 2 0 0 号、WO 第 0 5 0 5 4 2 3 3 号、WO 第 0 5 0 5 6 5 3 0 号、WO 第 0 5 0 8 0 3 5 9 号、WO 第 0 5 0 8 0 3 6 0 号若しくはWO 第 0 5 1 2 1 1 1 0 号に記載のものなどの、グルコキナーゼの活性化剤と併用して投与される。

【0136】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、FR 第 2 2 5 6 5 4 号などのグリコネオゲネシスの阻害剤と併用して投与される。

【0137】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、CS-917 などのフルクトース-1, 6-ビスホスファターゼ (FBPアーゼ) の阻害剤と併用して投与される。

10

【0138】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、KST-48 (D.-O. Lee et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 54 (12), 835 (2004)) などのグルコーストランスポーター 4 (GLUT 4) のモジュレーターと併用して投与される。

【0139】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 4 1 0 1 5 2 8 号に記載のグルタミン：フルクトース-6-リン酸アミドトランスフェラーゼ (GFAT) の阻害剤と併用して投与される。

20

【0140】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、ビルダグリプチン (LAF-237)、シタグリプチン (MK-0431)、サクサグリプチン (BMS-477118)、GSK-823093、PSN-9301、SYR-322、SYR-619、TA-6666、TS-021、GRC-8200、GW-825964X、又はWO 第 2 0 0 3 0 7 4 5 0 0 号、WO 第 2 0 0 3 1 0 6 4 5 6 号、WO 第 2 0 0 4 5 0 6 5 8 号、WO 第 2 0 0 5 0 5 8 9 0 1 号、WO 第 2 0 0 5 0 1 2 3 1 2 号、WO 第 2 0 0 5 / 0 1 2 3 0 8 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 7 8 2 1 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 8 0 0 5 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 8 0 0 2 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 8 0 0 4 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 8 2 8 3 号、DE 第 1 0 2 0 0 5 0 1 2 8 7 4 . 2 号若しくはDE 第 1 0 2 0 0 5 0 1 2 8 7 3 . 4 号に記載のものなどの、ジペプチジルペプチダーゼ IV (DPP-IV) の阻害剤と併用して投与される。

30

【0141】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、BVT-2733、又は、例えば、WO 第 2 0 0 1 9 0 0 9 0 - 9 4 号、WO 第 2 0 0 3 4 3 9 9 9 号、WO 第 2 0 0 4 1 1 2 7 8 2 号、WO 第 2 0 0 3 4 4 0 0 0 号、WO 第 2 0 0 3 4 4 0 0 9 号、WO 第 2 0 0 4 1 1 2 7 7 9 号、WO 第 2 0 0 4 1 1 3 3 1 0 号、WO 第 2 0 0 4 1 0 3 9 8 0 号、WO 第 2 0 0 4 1 1 2 7 8 4 号、WO 第 2 0 0 3 0 6 5 9 8 3 号、WO 第 2 0 0 3 1 0 4 2 0 7 号、WO 第 2 0 0 3 1 0 4 2 0 8 号、WO 第 2 0 0 4 1 0 6 2 9 4 号、WO 第 2 0 0 4 0 1 1 4 1 0 号、WO 第 2 0 0 4 0 3 3 4 2 7 号、WO 第 2 0 0 4 0 4 1 2 6 4 号、WO 第 2 0 0 4 0 3 7 2 5 1 号、WO 第 2 0 0 4 0 5 6 7 4 4 号、WO 第 2 0 0 4 0 6 5 3 5 1 号、WO 第 2 0 0 4 0 8 9 3 6 7 号、WO 第 2 0 0 4 0 8 9 3 8 0 号、WO 第 2 0 0 4 0 8 9 4 7 0 - 7 1 号、WO 第 2 0 0 4 0 8 9 8 9 6 号、WO 第 2 0 0 5 0 1 6 8 7 7 号若しくはWO 第 2 0 0 5 0 9 7 7 5 9 号に記載のものなどの、11-ペーパーヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ-1 (11β -HSD1) の阻害剤と併用して投与される。

40

【0142】

本発明の1つの実施態様において、式 I の化合物は、例えば、WO 第 2 0 0 1 1 9 8 3 0 - 3 1 号、WO 第 2 0 0 1 1 7 5 1 6 号、WO 第 2 0 0 4 5 0 6 4 4 6 号、WO 第 2 0 0 5 0 1 2 2 9 5 号、PCT/EP 2 0 0 5 / 0 0 5 3 1 1 号、PCT/EP 2 0 0 5 /

50

005321号、PCT/EP2005/007151号、PCT/EP2005/号若しくはDE第10 2004 060542. 4号に記載の、蛋白質チロシンホスファターゼ1B (PTP1B) の阻害剤と併用して投与される。

【0143】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、KGA-2727、T-1095及びSGL-0010、又は、例えば、WO第2004007517号、WO第200452903号、WO第200452902号、WO第2005121161号、WO第2005085237号、JP第2004359630号若しくはA. L. Handlonによる Expert Opin. Ther. Patents (2005) 15(11), 1531-1540に記載のナトリウム／グルコース共輸送体1若しくは2 (SGLT1、SGLT2) のモジュレーターと併用して投与される。

10

【0144】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第01/17981号、WO第01/66531号、WO第2004035550号、WO第2005073199号又はWO第03/051842号に記載のものなどの、ホルモン感受性リパーゼ (HSL) の阻害剤と併用して投与される。

【0145】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第199946262号、WO第200372197号、WO第2003072197号又はWO第2005044814号に記載のものなどの、アセチル-CoAカルボキシラーゼ (ACC) の阻害剤と併用して投与される。

20

【0146】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004074288号に記載のものなどの、ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) の阻害剤と併用して投与される。

【0147】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、US第2005222220号、WO第2004046117号、WO第2005085230号、WO第2005111018号、WO第2003078403号、WO第2004022544号、WO第2003106410号、WO第2005058908号、US第2005038023号、WO第2005009997号、US第2005026984号、WO第2005000836号、WO第2004106343号、EP1460075号、WO第2004014910号、WO第2003076442号、WO第2005087727号又はWO第2004046117号に記載のものなどの、グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3ベータ (GSK-3ベータ) の阻害剤と併用して投与される。

30

【0148】

本発明の1つの実施態様では、式Iの化合物は、例えば、ルボキシスタウリンなどの蛋白質キナーゼCベータ (PKCベータ) の阻害剤と併用して投与される。

【0149】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、アボセンタン (SP-301) などのエンドセリン-A受容体拮抗薬と併用して投与される。

40

【0150】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2001000610号、WO第2001030774号、WO第2004022553号又はWO第2005097129号に記載のものなどの“I-カッパBキナーゼ”の阻害剤 (IKK阻害剤) と併用して投与される。

【0151】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005090336号に記載のグルココルチコイド受容体のモジュレーターと併用して投与される。

【0152】

50

本発明の更なる実施態様において、式 I の化合物は、以下の物質：

CARTモジュレーター（“コカイン-アンフェタミン制御転写産物はマウスでのエネルギー代謝、不安及び胃内容排出に影響する”、Asakawa, A. et al.: Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9), 554-558参照）；

NPY拮抗薬、例えば、{4-[(4-アミノキナゾリン-2-イルアミノ)メチル]シクロヘキシルメチル}ナフタレン-1-スルホンアミド塩酸塩（CGP71683A）など；

ペプチドYY3-36（PYY3-36）又は類似化合物、例えば、CJC-1682（Cys34を介してヒト血清アルブミンと結合したPYY3-36）、CJC-1643（血清アルブミンにインビボで結合するPYY3-36の誘導体）又はWO第2005080424号に記載のものなど；

カンナビノイド受容体1拮抗薬、例えば、リモナバント、SR147778、又は、例えば、EP0656354号、WO第00/15609号、WO第02/076949号、WO第2005080345号、WO第2005080328号、WO第2005080343号、WO第2005075450号、WO第2005080357号、WO第200170700号、WO第2003026647-48号、WO第200302776号、WO第2003040107号、WO第2003007887号、WO第2003027069号、US第6、509、367号、WO第200132663、WO第2003086288号、WO第2003087037号、WO第2004048317号、WO第2004058145号、WO第2003084930号、WO第2003084943号、WO第2004058744号、WO第2004013120号、WO第2004029204号、WO第2004035566号、WO第2004058249号、WO第2004058255号、WO第2004058727号、WO第2004069838号、US第20040214837号、US第20040214855号、US第20040214856号、WO第2004096209号、WO第2004096763号、WO第2004096794号、WO第2005000809号、WO第2004099157号、US第20040266845号、WO第2004110453号、WO第2004108728号、WO第2004000817号、WO第2005000820号、US第20050009870号、WO第200500974号、WO第2004111033-34号、WO第200411038-39号、WO第2005016286号、WO第2005007111号、WO第2005007628号、US第20050054679号、WO第2005027837号、WO第2005028456号、WO第2005063761-62号、WO第2005061509号若しくはWO第2005077897号に記載のものなど；

【0153】

MC4作動薬（例えば、[2-(3a-ベンジル-2-メチル-3-オキソ-2,3,3a,4,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)-1-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]-1-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボキサミド（WO第01/91752号））、又はLB53280、LB53279、LB53278若しくはTHIQ、MB243、RY764、CHIR-785、PT-141、又はWO第2005060985号、WO第2005009950号、WO第2004087159号、WO第2004078717号、WO第2004078716号、WO第2004024720号、US第20050124652号、WO第2005051391号、WO第2004112793号、WOUS第20050222014号、US第20050176728号、US第20050164914号、US第20050124636号、US第20050130988号、US第20040167201号、WO第2004005324号、WO第2004037797号、WO第2005042516号、WO第2005040109号、WO第2005030797号、US第20040224901号、WO第200501921号、WO第200509184号、WO第2005000339号、EP1460069号、WO第

2005047253号、WO第2005047251号、EP1538159号、WO第2004072076号、WO第2004072077号若しくはWO第2006024390号に記載のもの；

【0154】

オレキシン受容体拮抗薬（例えば、1-（2-メチルベンゾオキサゾール-6-イル）-3-[1, 5]ナフチリジン-4-イル尿素塩酸塩（SB-334867-A）、又は、例えば、WO第200196302号、WO第200185693号、WO第2004085403号若しくはWO第2005075458号に記載のもの）；

ヒスタミンH₃受容体作動薬（例えば、3-シクロヘキシル-1-（4, 4-ジメチル-1, 4, 6, 7-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-c]ピリジン-5-イル）-プロパン-1-オンシュウ酸塩（WO第00/63208号）又はWO第200064884号、WO第2005082893号に記載のもの）；

CRF拮抗薬（例えば、[2-メチル-9-（2, 4, 6-トリメチルフェニル）-9H-1, 3, 9-トリアザフルオレン-4-イル]ジプロピルアミン（WO第00/66585号））；

CRFBP拮抗薬（例えば、ウロコルチン）；

ウロコルチン作動薬；

β₃作動薬（例えば、1-（4-クロロ-3-メタンスルホニルメチルフェニル）-2-[2-（2, 3-ジメチル-1H-インドール-6-イルオキシ）エチルアミノ]エタノール塩酸塩（WO第01/83451号）など）；

MSH（メラニン細胞刺激ホルモン）作動薬；

MCH（メラニン凝集ホルモン）受容体拮抗薬（例えば、NBI-845、A-761、A-665798、A-798、ATC-0175、T-226296、T-71、GW-803430、又はWO第2003/15769号、WO第2005085200号、WO第2005019240号、WO第2004011438号、WO第2004012648号、WO第2003015769号、WO第2004072025号、WO第2005070898号、WO第2005070925号、WO第2006018280号、WO第2006018279号、WO第2004039780号、WO第2003033476号、WO第2002006245号、WO第2002002744号、WO第2003004027号若しくはFR第2868780号に記載の化合物など）；

【0155】

CCK-A作動薬（例えば、{2-[4-（4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェニル）-5-（2-シクロヘキシルエチル）-チアゾール-2-イルカルバモイル]-5, 7-ジメチルインドール-1-イル}酢酸トリフルオロ酢酸塩（WO第99/15525号）、SR-146131（WO第0244150号）又はSSR-125180など）；

セロトニン再取り込み阻害剤（例えばデクスフェンフルアミン）；

混合セロトニン・ノルアドレナリン作動化合物（例えば、WO第00/71549号）；

5-HT受容体作動薬、例えば、1-（3-エチルベンゾフラン-7-イル）ピペラジンシュウ酸塩（WO第01/09111号）；

5-HT_{2C}受容体作動薬（例えば、APD-356、BVT-933、又はWO第200077010号、WO第20077001-02号、WO第2005019180号、WO第2003064423号、WO第200242304号若しくはWO第2005082859号に記載のものなど）；

5-HT₆受容体拮抗薬、例えば、WO第2005058858号に記載のものなど；

ボンベシン受容体作動薬（BRS-3作動薬）；

ガラニン受容体拮抗薬；

成長ホルモン（例えば、ヒト成長ホルモン又はAOD-9604）；

成長ホルモン放出化合物（6-ベンジルオキシ-1-（2-ジイソプロピルアミノ-エチルカルバモイル）-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸-*tert*-ブチ

10

20

30

40

50

ル（WO第01／85695号））；

成長ホルモン分泌促進因子受容体拮抗薬（グレリン拮抗薬）、例えば、A-778193又はWO第2005030734号に記載のものなど；

A-778193又はWO第2005030734号に記載のもの；

TRH作動薬（例えば、EP0 462 884号参照）；

脱共役蛋白質2又は3モジュレーター；

レプチン作動薬（例えば、Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya- Arena, Marina; Grasso, Patricia. 肥満治療の可能性のある方法としてのレプチン作動薬. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881を参照)；

DA作動薬（プロモクリプチン又はドプレキシン（Doprexin））；

10

【0156】

リパーゼ／アミラーゼ阻害剤（例えば、WO第00／40569号に記載のものなど）；

ジアシルグリセロールO-アシルトランスフェラーゼ（DGAT）の阻害剤、例えば、US第2004／0224997号、WO第2004094618号、WO第200058491号、WO第2005044250号、WO第2005072740号、JP第2005206492号又はWO第2005013907号に記載のものなど；

脂肪酸シンターゼ（FAS）の阻害剤、例えば、C75又はWO第2004005277号に記載のものなど；

オキシントモジュリン；

20

オレオイルーエストロン、又は、例えば、KB-2115又はWO第20058279号、WO第200172692号、WO第200194293号、WO第2003084915号、WO第2004018421号若しくはWO第2005092316号に記載の甲状腺ホルモン受容体作動薬；

と併用して投与される。

【0157】

本発明の1つの実施態様において、更なる有効成分はレプチンである； 例えば、“Perspectives in the therapeutic use of leptin”, Salvador, Javier; Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (2001), 2(10), 1615-1622を参照。

30

【0158】

本発明の1つの実施態様において、更なる有効成分はデキサメフェタミン又はアンフェタミンである。

【0159】

本発明の1つの実施態様において、更なる有効成分はフェンフルラミン又はデクスフェンフルラミンである。

【0160】

本発明の別の実施態様において、更なる有効成分はシブトラミンである。

【0161】

本発明の1つの実施態様において、更なる有効成分はマジンドール又はフェンテルミンである。

40

【0162】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、増量剤、好ましくは不溶性増量剤（例えば、イナゴマメ／Caromax（登録商標）(Zunft H J; et al. Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6)と併用して投与される。Caromax（登録商標）はNutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt/Main製のイナゴマメ含有製品である）。Caromax（登録商標）との併用は、1つの製剤で、又は式Iの化合物とCaromax（登録商標）の分離投与により可能である。これに関連して、Caromax（登録商標）は、例えば、ベーカリー製品又はムースリ・バーなどの食品の形態でも投与す

50

ることができる。

【0163】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2003/077949号又はWO第2005012485号に記載のPDE（ホスホジエステラーゼ）阻害剤と併用して投与される。

【0164】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004094429号に記載のNAR-1（ニコチン酸受容体）作動薬と併用して投与される。

【0165】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、US第2005/143448号に記載のCB2（カンナビノイド受容体）作動薬と併用して投与される。 10

【0166】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005101979号に記載のヒスタミン1作動薬と併用して投与される。

【0167】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2006017504号に記載のブプロピオンと併用して投与される。

【0168】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005107806号又はWO第2004094429号に記載のオピオイド拮抗薬と併用して投与される。 20

【0169】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第200202513号、WO第2002/06492号、WO第2002040008号、WO第2002040022号又はWO第2002047670号に記載の、中性エンドペプチダーゼ阻害剤と併用して投与される。

【0170】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2002047670号に記載のNPY阻害剤（ニューロペプチドY）と併用して投与される。

【0171】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2003092694号に記載のナトリウム／プロトン交換阻害剤と併用して投与される。 30

【0172】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2005090336号に記載のグルココルチコイド受容体のモジュレーターと併用して投与される。

【0173】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2004094429号に記載のニコチン受容体作動薬と併用して投与される。

【0174】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、WO第2002053140号に記載のNRI（ノルエピネフリン再取り込み阻害剤）と併用して投与される。 40

【0175】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、セゲリン（segeline）、又は、例えば、WO第2002053140号に記載のMOA（E-ペクターメトキシアクリレート）と併用して投与される。

【0176】

本発明の1つの実施態様において、式Iの化合物は、例えば、クロピドロゲル（clopidrogel）などの抗血栓性有効成分と併用して投与される。

【0177】

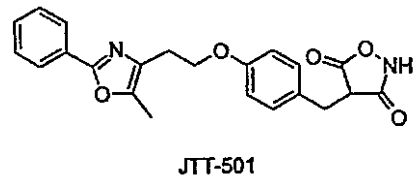
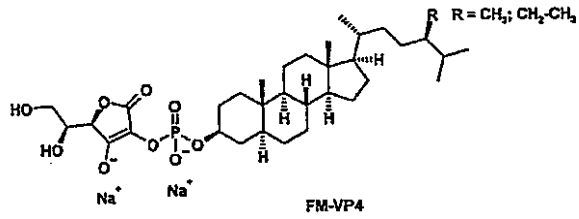
本発明の化合物及び1つ又はそれ以上の上記の化合物、並びに場合により1つ又はそれ 50

以上の更なる薬理学的に活性な物質の好適な併用は、本発明の範囲に包含されると理解すべきである。

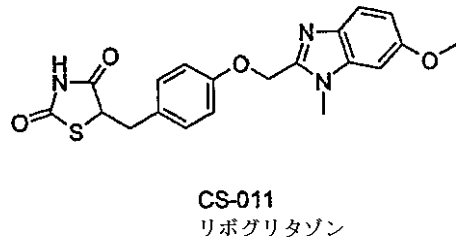
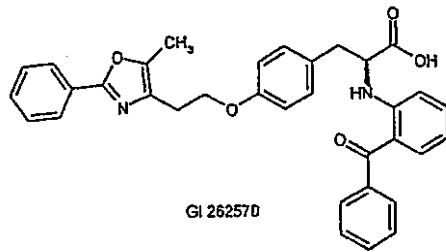
【0178】

上記の開発コードのいくつかの化学式を以下に示す。

【化2】



10

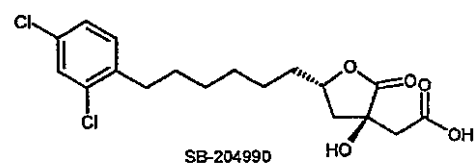
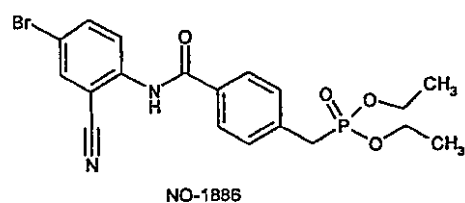
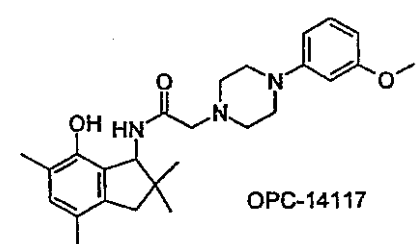
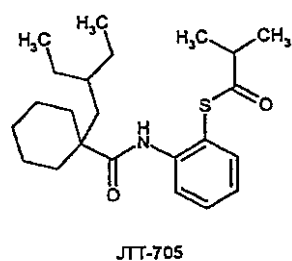
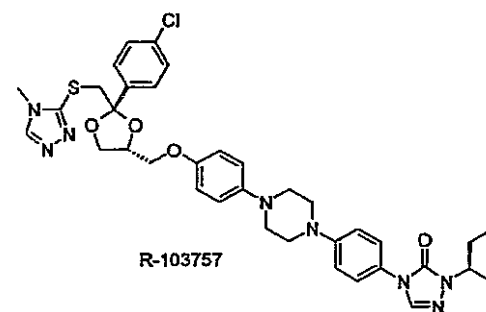
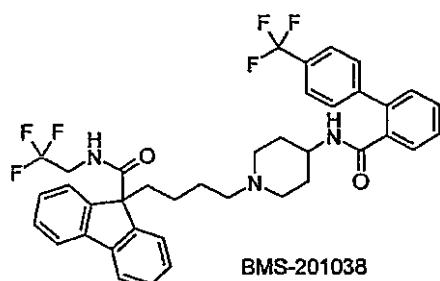
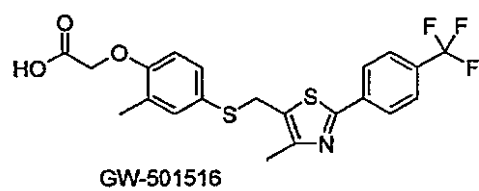
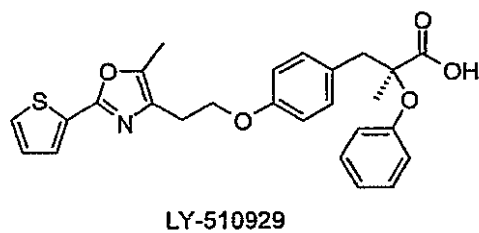
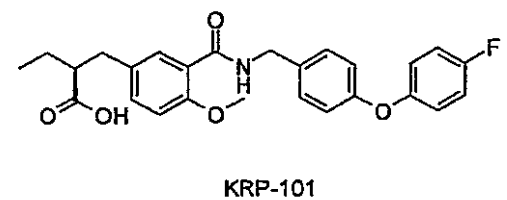
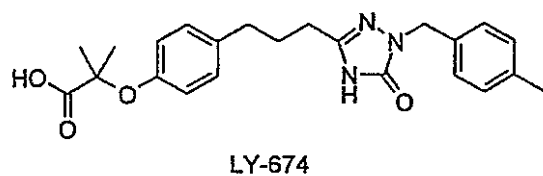
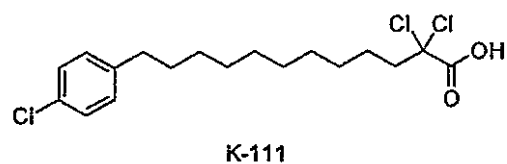
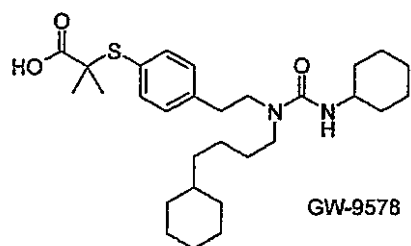


CS-011
リボグリタゾン

20

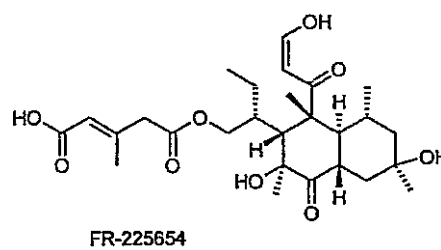
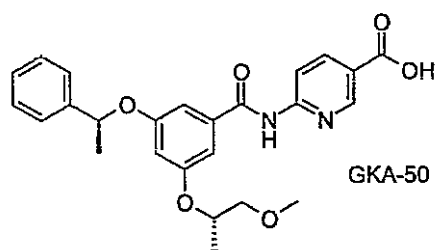
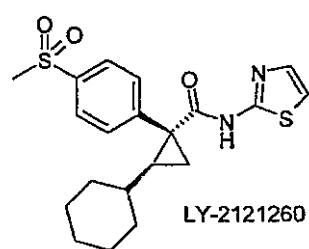
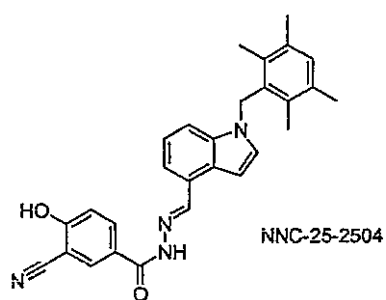
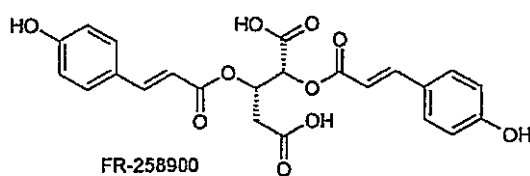
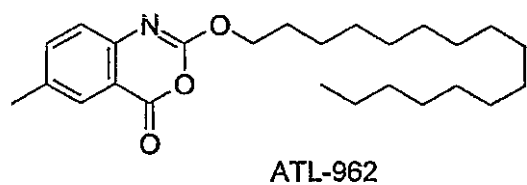
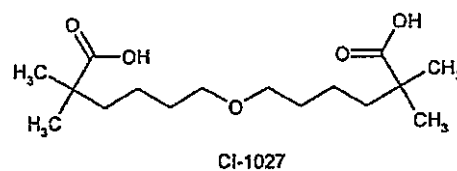
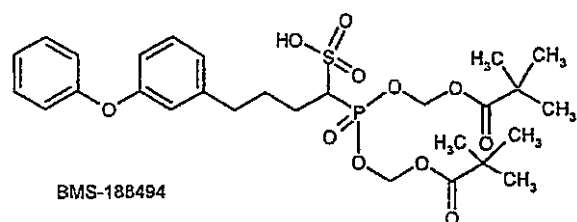
【0179】

【化 3】



【 0 1 8 0 】

【化 4】



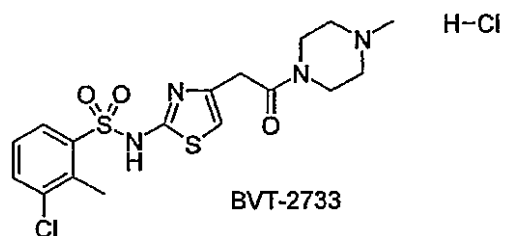
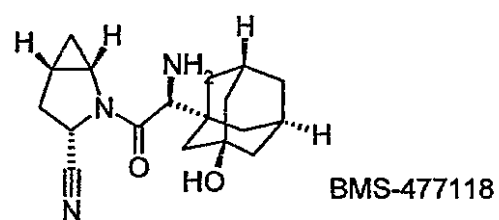
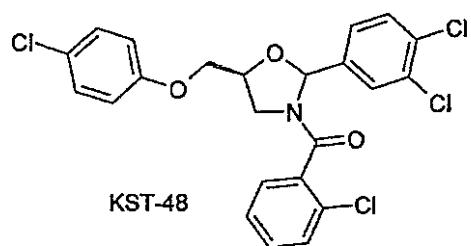
10

20

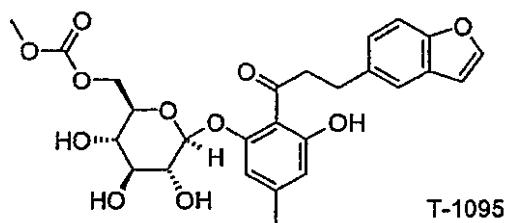
【 0 1 8 1 】

30

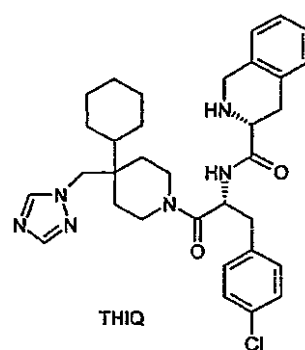
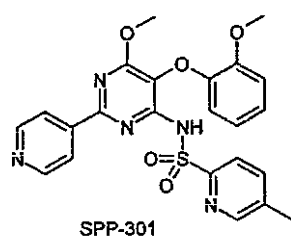
【化 5】



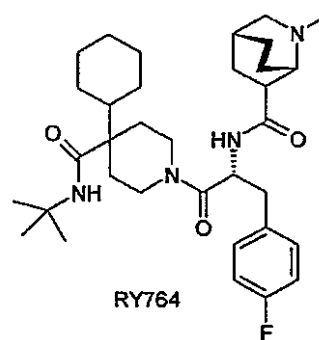
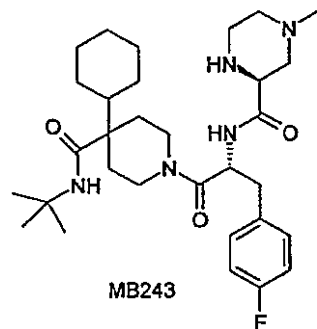
H-Cl



10



20



30

【 0 1 8 2 】

CHIR-785

A-761

A-665798

ATC-0175

T-226296

GW-803430

A-778193

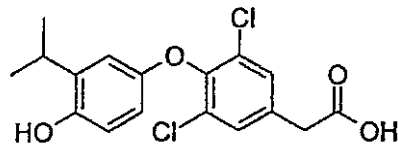
AOD-9604

C75

オレオイルーエストロン

【 0 1 8 3 】

【化 7】



KB-2115

【0184】

化合物の活性を、以下のように試験した。

10

細胞 P P A R アルファのアッセイにおける P P A R 作動薬の E C 5 0 値の測定
原理

ヒト P P A R アルファに結合し、作動薬様式でそれを活性化する物質の効力は、本明細書で P P A R アルファレポーター細胞株と呼ばれる、安定にトランスフェクションされた H E K 細胞株 (H E K = ヒト胎児腎臓) を用いて測定された。それには 2 つの遺伝要素が含まれ、ルシフェラーゼレポーター要素 (p デルタ M - G A L 4 - L u c - Z e o) と、P P A R アルファリガンドに依存するルシフェラーゼレポーター要素の発現を仲介する、P P A R アルファ融合蛋白 (G R - G A L 4 - ヒト P P A R アルファ - L B D) である。安定的で構成的に発現された融合蛋白 G R - G A L 4 - ヒト P P A R アルファ - L B D は、P P A R アルファレポーター細胞株の細胞核において、G A L 4 蛋白部分を介して細胞株のゲノムに安定的に融合されたルシフェラーゼレポーター要素の G A L 4 D N A モチーフの 5' 上流に結合する。脂肪酸除去仔牛胎児血清 (c s - F C S) をアッセイで用いる場合、P P A R アルファリガンドの不存在下では、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現は単に弱いものである。P P A R アルファリガンドは、P P A R アルファ融合蛋白に結合してこれを活性化し、それによってルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を刺激する。形成されたルシフェラーゼは、適切な基質を介して化学発光法によって検出し得る。

20

【0185】

P P A R アルファレポーター細胞株の構築

P P A R アルファレポーター細胞株を 2 段階で調製した。まず、ルシフェラーゼレポーター要素を構築し、H E K 細胞に安定的にトランスフェクションした。この目的のために、酵母転写因子 G A L 4 (登録番号 # A F 2 6 4 7 2 4) の 5 つの結合部位を、6 8 個の塩基対の長さの最小限 M M T V プロモータ (登録番号 # V 0 1 1 7 5) の 5' 上流にクローニングした。最小限 M M T V プロモータ部位には、R N A ポリメラーゼ I I による十分な転写を可能にするために、C C A A T ボックスと T A T A 要素が含まれる。G A L 4 - M M T V 構築物のクローニングとシーケンシングは、J. Sambrook らの記述と同様に行われた (Molecular cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1998)。次に、完全 Photinus pyralis 遺伝子 (登録番号 # M 1 5 0 7 7) を、G A L 4 - M M T V 要素の 3' 下流にクローニングした。シーケンシング後に、5 つの G A L 4 結合部位、ルシフェラーゼレポーター要素及び M M T V プロモータから成るルシフェラーゼ遺伝子は、プラスミド p デルタ M - G A L 4 - L u c - Z e o を得るために、ゼオシン抵抗性を与えるプラスミドに再クローニングした。このベクターを、F. M. Ausubel らによって発表されたものに従って H E K 細胞にトランスフェクションした (Current protocols in molecular biology, Vol. 1-3, John Wiley & Sons, Inc., 1995)。そして、ゼオシン含有培地 (0.5 m g / m l) を、ルシフェラーゼ遺伝子の非常に低い基本的発現を示す、好適な安定細胞クローンを選択するのに使用した。

30

40

【0186】

第 2 の段階では、P P A R アルファ融合蛋白 (G R - G A L 4 - ヒト P P A R アルファ - L B D) を、前述の安定な細胞クローンに導入した。この目的のために、先ずグルココルチコイド受容体 (登録番号 # P 0 4 1 5 0) の N 末端 7 6 アミノ酸をコードする c D N A を、酵母転写因子 G A L 4 (登録番号 # P 0 4 3 8 6) の 1 から 1 4 7 のアミ

50

ノ酸をコードする cDNA 部分に連結した。ヒト PPAR アルファ受容体（アミノ酸 S 167-Y 468；登録番号 # S 74349）のリガンド結合領域の cDNA を、この GR-GAL4 作成物の 3' 末端にクローニングした。この方法で調製した融合構築物（GR-GAL4-ヒト PPAR アルファ-LBD）は、サイトメガロウイルスプロモータによって構成的発現を可能にするために、プラスミド p cDNA 3（Invitrogen）に再クローニングした。このプラスミドを制限エンドヌクレアーゼで直線化し、又、前述のルシフェラーゼレポーター要素を含む細胞クローンに安定的にトランスフェクションした。ルシフェラーゼレポーター要素を含み、PPAR アルファ融合蛋白（GR-GAL4-ヒト PPAR アルファ-LBD）を構成的に発現する最終的な PPAR アルファレポーター細胞株を、ゼオシン（0.5 mg/ml）と G418（0.5 mg/ml）を用いた選択によって単離した。

10

【0187】

アッセイ手順

PPAR アルファ作動薬の活性を、以下に示す 3 日間分析によって測定した。

1 日目

PPAR アルファレポーター細胞株を、以下の添加物類を混合した DMEM（# 41965-039、Invitrogen）において、80% のコンフルエンスまで培養した：10% の cs-FCS（ウシ胎児血清；# SH-30068.03、Hyclone）、0.5 mg/ml ゼオシン（# R250-01、Invitrogen）、0.5 mg/ml G418（# 10136-027、Invitrogen）、1% ペニシリン-ストレプトマイシン溶液（# 15140-122、Invitrogen）及び 2 mM の L-グルタミン（# 25030-024、Invitrogen）であった。5% 炭酸ガス存在下、37℃ の条件で、細胞培養インキュベーター中で標準細胞培養ビン（# 353612、Becton Dickinson）にて培養を行った。80% コンフルエントの細胞を、15 ml の PBS（# 14190-094、Invitrogen）で一回洗浄し、37℃ で 2 分間、3 ml のトリプシン溶液（# 25300-054、Invitrogen）で処理し、5 ml の前述の DMEM に取り込み、細胞計数装置で計数した。500,000 細胞数/ml に希釈後、透明のプラスチック基板（# 3610、Corning Costar）を有する 96 穴マイクロタイタープレートのそれぞれの穴に 35,000 個の細胞を接種した。そのプレートを 37℃、5% 炭酸ガス下で 24 時間細胞培養インキュベーターでインキュベートした。

20

30

2 日目

テストされる PPAR アルファ作動薬は、10 mM の濃度で DMSO に溶解した。この原液は、5% の cs-FCS（# SH-30068.03、Hyclone）、2 mM の L-グルタミン（# 25030-024、Invitrogen）及び前述の抗生物質（ゼオシン、G418、ペニシリン及びストレプトマイシン）を混合した DMEM（# 41965-039、Invitrogen）中に希釈した。

テスト物質は 10 µM から 100 pM の範囲の 11 の異なった濃度範囲でテストされた。より強力な化合物は 1 µM から 10 pM、又は 100 nM から 1 pM の濃度範囲でテストした。

1 日目に接種した PPAR アルファレポーター細胞株の培地は吸引によって完全に除去、培地中に希釈されたテスト物質は直ちに細胞に加えた。物質の希釈と添加は、ロボット（Beckman FX）によって行った。培地に希釈されたテスト物質の最終的な量は、96 穴マイクロタイタープレートの穴当たり 100 µl である。アッセイにおける DMSO 濃度は、溶媒の細胞毒を防ぐために 0.1% v/v よりも少ない量とした。

40

それぞれのプレートには標準 PPAR アルファ作動薬で満たした。この作動薬は、それぞれ個々のプレート中のアッセイの機能を実証するために、11 の異なった濃度に同様に希釈された。アッセイプレートは、インキュベーター中、37℃、5% 炭酸ガス下で 24 時間インキュベートされた。

3 日目

テスト物質で処理された PPAR アルファレポーター細胞を、インキュベーターから取

50

り出し、培地は吸引除去した。96穴マイクロタイターのそれぞれの穴に50 μ lのBright Glo試薬 (Promega製) をピペッティングして細胞を溶解した。暗所で10分間、室温にてインキュベーション後、マイクロタイタープレートに照度計 (Wallac製のTrilux) で測定した。マイクロタイタープレートにおける1穴当たりの測定時間は1秒間であった。

【0188】

評価

照度計からの生データを、Microsoft社のExcelファイルに転送した。用量-効果プロットとPPAR作動薬のEC50値は、製造会社 (IDBS) 仕様のXL.Fitプログラムを用いて計算した。

このアッセイにおける実施例1から112までの化合物のPPARアルファのEC50値は、50 nMから10 μ Mより大までの範囲にあった。式Iの本発明の化合物は、PPARアルファ受容体を活性化する。

【0189】

細胞のPPARデルタのアッセイにおけるPPAR作動薬のEC50値の測定

原理

ヒトPPARデルタに結合し、それを作動薬様式で活性化する物質の効力は、本明細書でPPARデルタレポーター細胞株と呼ばれる、安定的に形質移入されたHEK細胞株 (HEK=ヒト胎児腎臓) を用いて分析した。PPARアルファの項で記載されたアッセイと同様に、PPARデルタレポーター細胞株も、2つの遺伝要素、ルシフェラーゼレポーター要素 (pデルタM-GAL4-Luc-Zeo) とPPARデルタリガンドに依存するルシフェラーゼレポーター要素の発現を仲介する、PPARデルタ融合蛋白 (GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD) を含有する。安定的で構成的に発現された融合蛋白GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBDは、PPARデルタレポーター細胞株の細胞核において、GAL4蛋白部分を経由して細胞株のゲノムに安定的に融合されたルシフェラーゼレポーター要素のGAL4 DNAモチーフの5'上流に結合する。脂肪酸除去ウシ胎児血清 (c s-FCS) がその測定に用いる場合、PPARデルタリガンドの不存在下では、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現は単に弱いものである。PPARデルタリガンドは、PPARデルタ融合蛋白に結合し活性化し、それによってルシフェラーゼレポーター遺伝子の発現を刺激する。形成されたルシフェラーゼは、適切な基質を介して化学発光法によって検出し得る。

【0190】

PPARデルタレポーター細胞株の構築

安定なPPARデルタレポーター細胞株の生産は、ルシフェラーゼレポーター要素で安定的にトランスフェクションされた安定なHEK細胞クローンに基づいている。この工程は、すでに「PPARアルファレポーター細胞株の構築」の項で述べた。第2工程で、PPARデルタ融合蛋白 (GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD) を、この細胞株に安定的に導入した。この目的のために、グルココルチコイド受容体 (登録番号#P04150) のN末端76アミノ酸をコードするcDNAを、酵母転写因子GAL4 (登録番号#P04386) の1から147のアミノ酸をコードするcDNA部分に連結した。ヒトPPARデルタ受容体 (アミノ酸S139-Y441; 登録番号#L07592) のリガンド結合領域のcDNAを、このGR-GAL4構築物の3'末端にクローニングした。この方法で調製した融合構築物 (GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD) は、サイトメガロウイルスプロモータによって構成的発現を可能にするために、プラスミドp cDNA 3 (Invitrogen) に再クローニングした。このプラスミドを制限エンドヌクレアーゼで直線化し、前述のルシフェラーゼレポーター要素を含む細胞クローンに安定的にトランスフェクションした。ルシフェラーゼレポーター要素を含み、PPARデルタ融合蛋白 (GR-GAL4-ヒトPPARデルタ-LBD) を構成的に発現する最終的なPPARデルタレポーター細胞株を、ゼオシン (0.5 mg/ml) とG418 (0.5 mg/ml) を用いた選択によって単離した。

【0191】

10

20

30

40

50

アッセイの手順と評価

P P A R デルタ 作 動 薬 の 活 性 を 、 P P A R デルタ レポーター細胞株および特異的 P P A R デルタ レポーター 作 動 薬 を 、 標 準 と し て 用 い て 、 試 験 の 有 効 性 の 対 照 と し た こ と を 除 い て 、 3 日 間 分 析 に て 、 P P A R ア ル ファ レポーター細胞株ですでに記載したのと全く同様の手順で測定した。

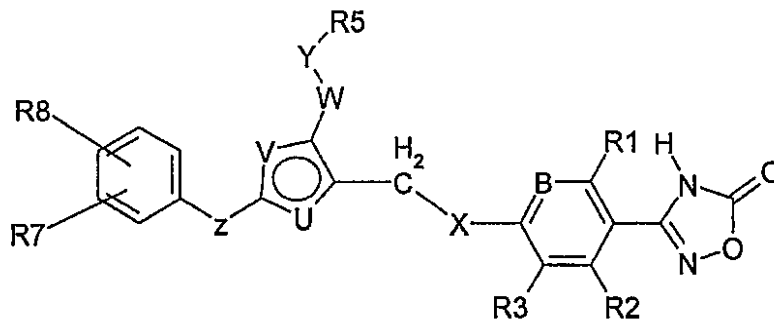
【0192】

この明細書に記載された実施例 1 から 112 の P P A R 作 動 薬 に つ い て 、 P P A R デルタの E C 5 0 値を 0.2 n M から 10 μ M より大の範囲で測定した。本発明の式 I の化合物は、P P A R デルタ受容体を活性化する。

【0193】

表 1 に示された実施例は、本発明を例証するものであるが、それに限定されるものではない。

【化 8】



ここで、

R 2 及 び R 8 は水素原子であり；

点線は結合点を意味する。

【0194】

10

20

【表 1】

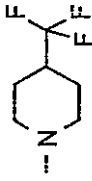
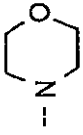
実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
1	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
2	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH

表 1

10

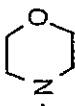
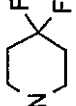
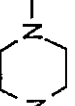
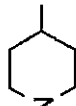
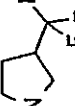
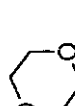
20

30

40

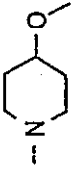
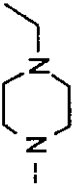
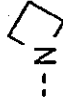
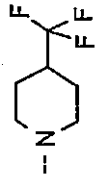
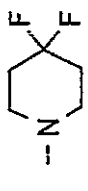
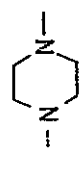
【表 2】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
3	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
4	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
5	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
6	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
7	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
8	結合	O	-CH2-	N	-CH2CH3	-CH2CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
9	結合	O	-CH2CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
10	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-CH2CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
11	結合	O	-CH2-	N		-CH3	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

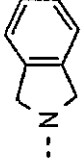
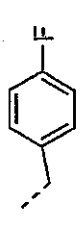
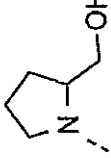
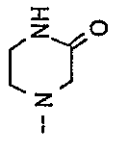
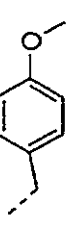
【表 3】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
12	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
13	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
14	結合	O	-CH2-	N	-(CO)OPh		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
15	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
16	結合	O	-(CH2)3-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
17	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
18	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
19	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OH	-CH3	S	N	F	H	p-CF3	CH
20	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH

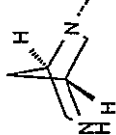
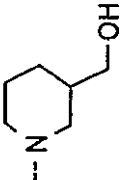
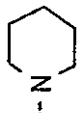
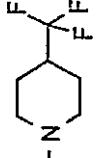
【表 4】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
21	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
22	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
23	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	F	H	p-CF3	CH
24	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
25	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	F	H	p-CF3	CH
26	結合	O	-CH2-	N	-CH2CH2CH2SCH3	H	S	N	F	H	p-CF3	CH
27	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
28	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	F	H	p-CF3	CH

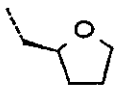
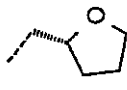
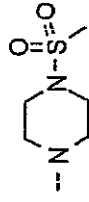
【表 5】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
29	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
30	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
31	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	Br	p-CF3	CH
32	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	F	p-CF3	CH
33	結合	O	-CH2-	O	C(=O)CH3		S	N	F	H	p-CF3	CH
34	結合	O	-CH2-	O	C(=O)CH3		S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
35	結合	O	-CH2-				S	N	F	H	p-CF3	CH
36	結合	O	-CH2-	N	-CH2CH2CF3	H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

【表 6】

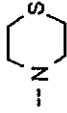
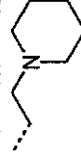
(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
37	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
38	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
39	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
40	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
41	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
42	結合	O	-CH2-	N		-(CH2)2-OH	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
43	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
44	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

【0200】

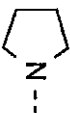
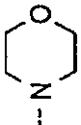
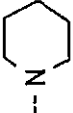
【表 7】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
45	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
46	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
47	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2CH3	H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
48	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
49	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
50	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
51	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
52	結合	O	-CH2-	N		H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
53	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2N(CH3)2	H	S	N	-CH3	H	p-CF3	CH
54	-(CH2)2-	O	-CH2-	bond	H	-	O	N	-Cl	H	p-CF3	CH

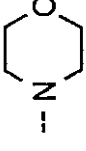
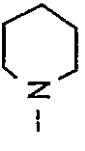
【表 8】

(表 1 続き)

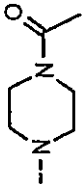
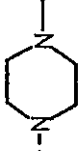
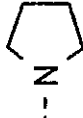
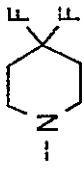
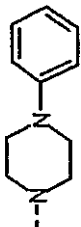
実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
55	CH=CH-	O	-CH2-	O	-CH3	-	O	N	-Cl	H	p-OCH3	CH
56	CH2OC H2-	O	-CH2-	結合	H	-	O	N	-Cl	H	H	CH
57	-CH2-	O	-CH2-	結合	H	-	O	N	-Cl	H	p-OCH3	CH
58	CH=CH-	O	-CH2-	O	-CH3	-	S	N	-Cl	H	p-CF3	CH
59	結合	O	-CH2-	O	-CH2CF3	-	O	N	-Cl	H	p-CF3	CH
60	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-CH2CH3	O	N	-CH3	H	p-OCH3	CH
61	結合	O	-CH2-	N	-CH2CH3	-CH2CH3	O	N	-CH3	H	p-OCH3	CH
62	結合	O	-CH2-					O	N	-CH3	p-OCH3	CH
63	結合	O	-CH2-					O	N	-CH3	p-OCH3	CH
64	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-(CH2)2OCH3	O	N	-CH3	H	p-OCH3	CH
65	結合	O	-CH2-					O	N	-CH3	p-OCH3	CH

【表 9】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
66	結合	O	-CH2-				N	O	-CH3	H	p-OCH3	CH
67	結合	O	-CH2-				N	O	-CH3	H	p-OCH3	CH
68	結合	O	-CH2-				N	O	-CH3	H	p-OCH3	CH
69	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-(CH2)2OCH3	N	O	-CH3	H	p-OCH3	CH
70	結合	O	-CH2-				O	N	Cl	H	p-OCH3	CH
71	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-CH2CH3	O	N	Cl	H	p-OCH3	CH
72	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-(CH2)2OCH3	O	N	Cl	H	p-OCH3	CH
73	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH

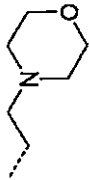
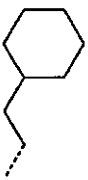
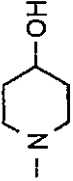
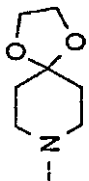
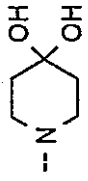
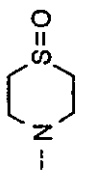
(表1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
74	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
75	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
76	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-CH2CH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
77	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2OCH3	-(CH2)2OCH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
78	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
79	結合	O	-CH2-	N	-(CH2)2CH3	-CH2CH3	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
80	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH
81	結合	O	-CH2-				S	N	Cl	H	p-CF3	CH

40

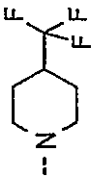
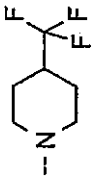
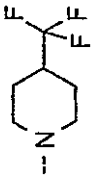
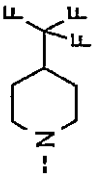
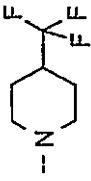
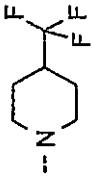
【表 1 1】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
82	結合	O	-CH2-	O		-	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
83	結合	O	-CH2-	O		-	S	N	Cl	H	p-CF3	CH
84	結合	O	結合	結合	CHF2	-	S	N	Cl	H	p-OCH3	CH
85	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
86	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
87	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
88	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
89	結合	O	-CH2-	S	CH3	-	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
90	結合	O	-CH2-	S(O)	CH3	-	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH
91	結合	O	-CH2-	S(O)2	CH3	-	S	N	-OCH3	H	p-CF3	CH

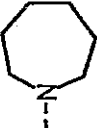
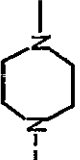
【表 1 2】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
92	結合	O	-CH2-	N	H	H	S	N	F	H	p-CF3	CH
93	結合	O	-CH2-	N	-C(O)CH3	H	S	N	F	H	p-CF3	CH
94	結合	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	H	p-CF3	CH
95	結合	O	-CH2-				S	N	-OCHF2	F	p-CF3	CH
96	結合	O	-CH2-				S	N	-OiPr	H	p-CF3	CH
97	結合	O	-CH2-				S	N		H	p-CF3	CH
98	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	H	p-CF3	CH
99	結合	O	-CH2-				S	N	-OCH2CF3	F	p-CF3	CH
100	結合	O	-(CH2)3-	結合	-CH3	-	S	N	-CH3	H	p-CF3	N

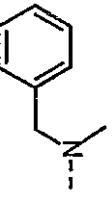
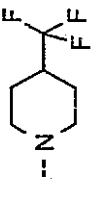
【表 1 3】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
101	結合	O	-(CH ₂) ₃ -	S	CH ₃	-	S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
102	結合	O	-(CH ₂) ₃ -	S(O) ₂	CH ₃	-	S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
103	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
104	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
105	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
106	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
107	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
108	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH

【表 1 4】

(表 1 続き)

実施例	Z	X	W	Y	R5	R6	U	V	R1	R3	R7	B
109	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-F	H	p-CF ₃	CH
110	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-F	H	p-CF ₃	CH
111	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH
112	結合	O	-(CH ₂) ₃ -				S	N	-OCH ₃	H	p-CF ₃	CH

【0208】

ヒトGAL4アッセイにおける記載された実施例のいくつかの効力を次表に示す。

【表 15】

実施例	PPAR デルタ EC50 (μM)	PPAR アルファ EC50 (μM)
1	0.056	0.830
9	0.056	0.729
15	0.153	>10
19	0.171	1.19
33	0.299	1.41
51	0.228	1.21
55	0.003	0.319
56	0.358	2.19
68	0.661	1.20
77	0.003	0.530
83	0.012	0.398
89	0.153	2.62
94	0.018	0.664
100	0.008	0.315
102	0.022	1.780
103	0.008	0.483

10

20

30

【0209】

方法

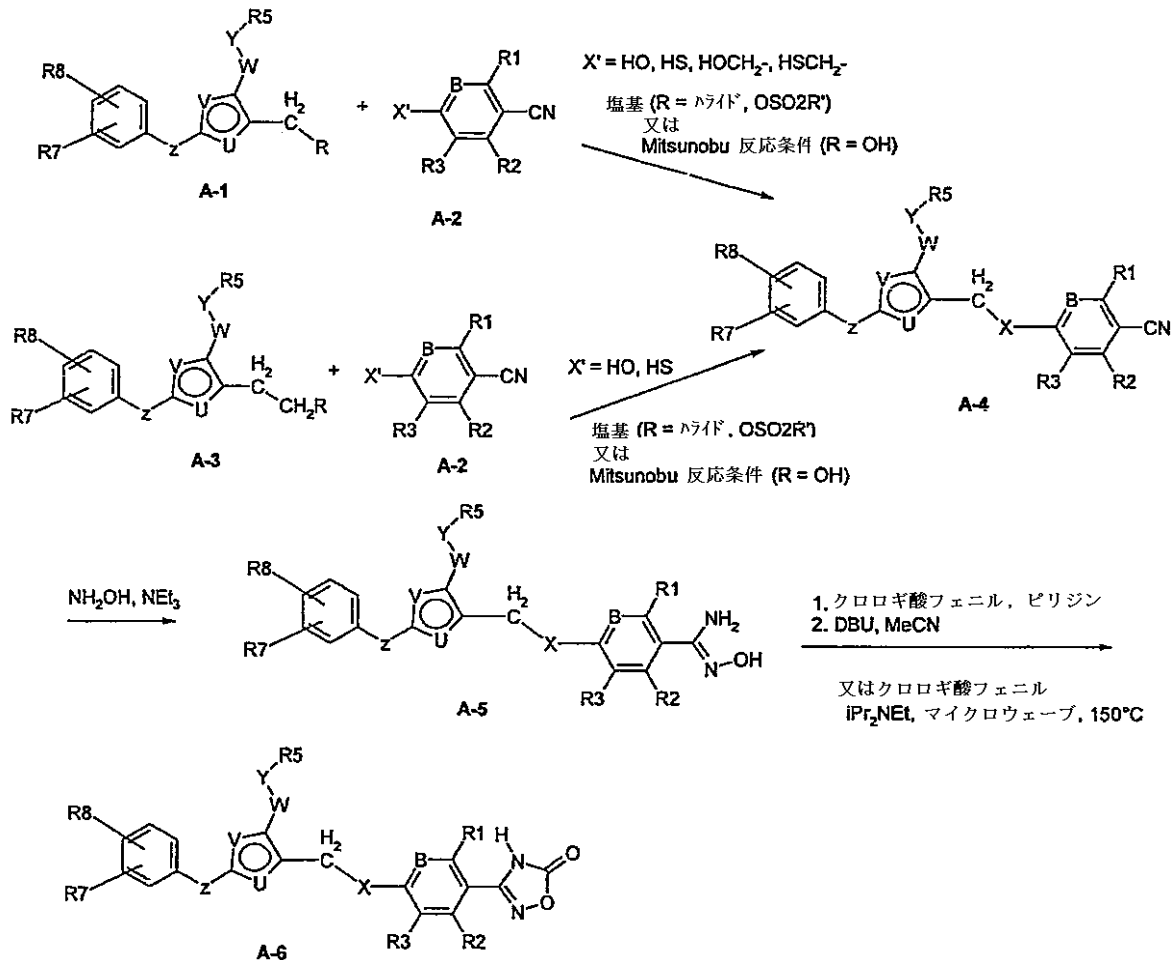
本発明による一般式 I の化合物は、以下の反応スキームで示す様にして得ることができる。

40

【0210】

方法 A

【化 9】



10

20

【0211】

一般式 A-2 の化合物であって、X' が -OH、-SH、-CH₂OH 又は -CH₂SH であり、そして、R₁、R₂、R₃、B が上記で定義した通りである化合物は、一般式 A-1 の化合物であって、R がハライド (I、Br、Cl) 又はスルホナート (OSO₂CH₃、OSO₂C₆H₄CH₃)、そして R₅、R₇、R₈、U、V、W、Y 及び Z が上記で定義した通りである化合物と、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中で反応し、又は一般式 A-1 のアルコールであって、ここで、R = OH、そして R₅、R₇、R₈、U、V、W、Y 及び Z は上記で定義した通りであるアルコールと、Mitsunobu 反応条件下 (例えば、トリフェニルホスフィン、アゾジカルボン酸ジエチル) で、ジクロロメタンの様な非極性の溶媒中で反応し、一般式 A-4 の化合物であって、X = O、S、-OCH₂- 又は -SCH₂- の化合物を与える。この方法は、一般式 A-3 の化合物であって、R がハライド (I、Br、Cl) 又はスルホナート (OSO₂CH₃、OSO₂PhCH₃) であり、そして、R₅、R₇、R₈、U、V、W、Y 及び Z は上記で定義した通りである化合物に、又は一般式 A-3 のアルコールであって、R = OH、そして、R₅、R₇、R₈、U、V、W、Y 及び Z は上記で定義した通りであるアルコールに、既述した反応条件下で適用することができ、一般式 A-4 であって、X = -CH₂O- 又は -CH₂O- である化合物を生成する。一般式 A-4 の化合物は、ヒドロキシルアミン塩酸塩と、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で反応し、一般式 A-5 の化合物を与える。この反応を、マイクロウェーブ照射下で反応混合物を加熱することにより促進させることができる。一般式 A-5 の化合物を、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下で、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで、反応混合物をマイクロウェーブ照射で加熱して環化し、又は、代わりに、得られた中間体を単離し、そして、1、8

30

40

50

ージアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基と、アセトニトリルの様な溶媒中で処理することにより、一般式A-6の生成物に転換される。基質A-5においてR5がHである場合、一般式A-6であって、 $R5 = C(=O)C_6H_5$ である化合物が生成し、それは水酸化カリウムの様な水酸化物塩で加水分解され、一般式A-6であって、R5がHである生成物を与える。

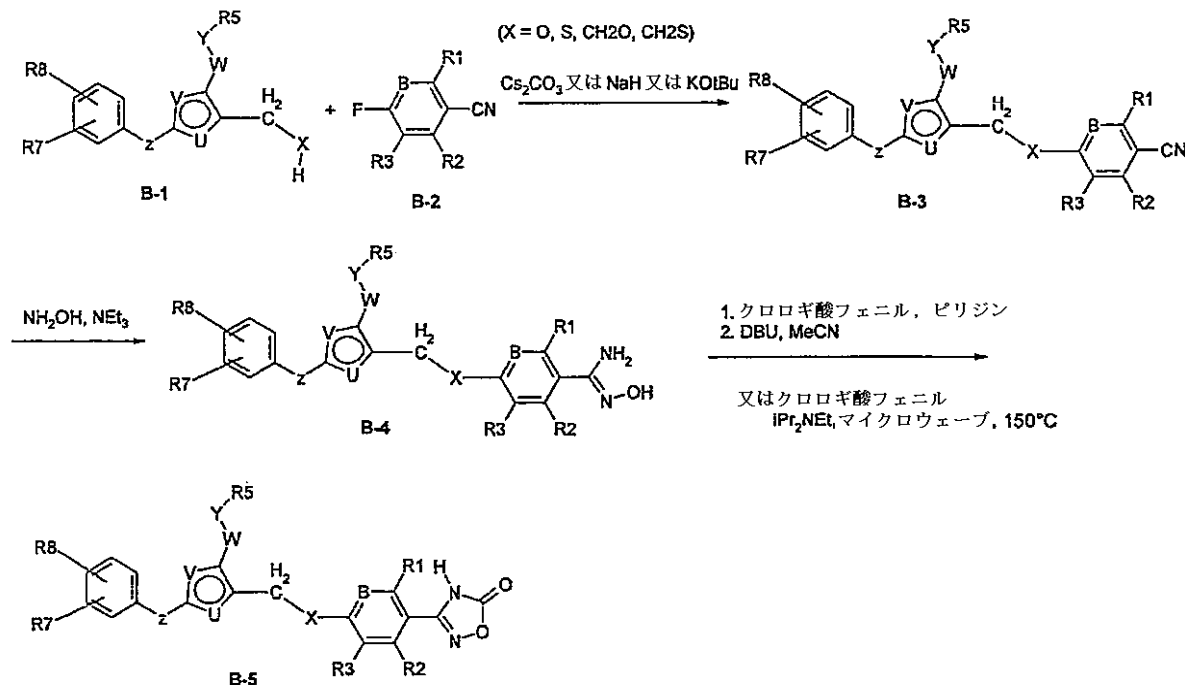
実施例54～59は、方法Aに従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0212】

方法B

【化10】



10

20

【0213】

一般式B-1の化合物であって、XがO、S、CH₂O又はCH₂Sであり、そして、R5、R7、R8、U、V、W、Y及びZが上記で定義した通りである化合物は、一般式B-2のフルオロニトリルであって、B、R1、R2及びR3が上記で定義した通りである化合物と、炭酸セシウム、水素化ナトリウム又はカリウムtert-ブトキシドの様な塩基の存在下で、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中で反応し、一般式B-3の化合物を生成する。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブの照射下60℃で加熱することにより実施することができる。方法Aにおいて記載した様に、化合物B-3を、ヒドロキシルアミン塩酸塩で、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で処理し、一般式B-4の化合物を得る。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより促進させることができる。B-4の化合物は、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで、反応混合物をマイクロウェーブ照射で加熱して環化し、又は、代わりに、得られた中間体を単離し、そして、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基と、アセトニトリルの様な溶媒中で処理することにより、一般式B-5の生成物に転換される。

実施例1～15、94～98、及び実施例100は、方法Bに従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

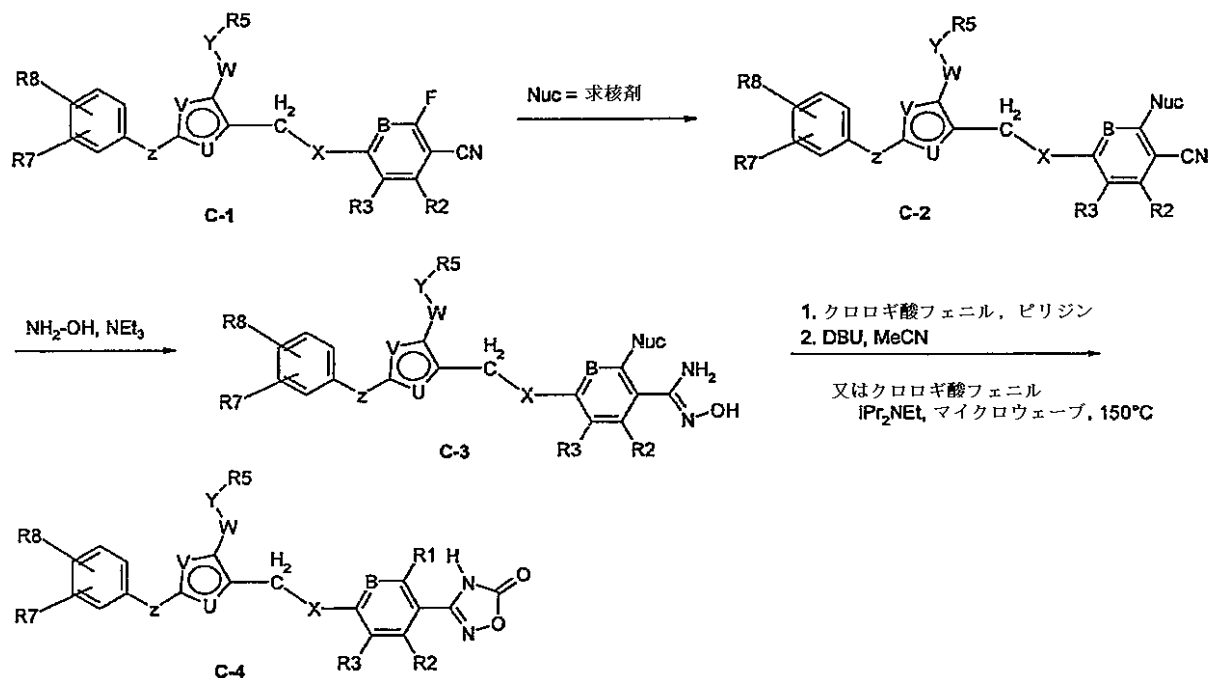
【0214】

方法C

30

40

【化 1 1】



10

20

【0 2 1 5】

一般式 C-1 の化合物であって、R1 = F、そして、B、R2、R3、R5、R7、R8、U、V、W、Y 及び Z が上記で定義した通りである化合物は、求核剤、例えば、ナトリウムメチラートと反応して、一般式 C-2 の化合物を生成する。一般式 C-2 の化合物は、ヒドロキシルアミン塩酸塩と、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で反応して、一般式 C-3 の化合物を生成する。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブ照射下で加熱することにより促進させることができる。一般式 C-3 の化合物は、ピリジン又はジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下、クロロギ酸フェニルと反応させ、次いで、反応混合物をマイクロウェーブ照射で加熱して環化し、又は、代わりに、得られた中間体を単離し、そして、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エンの様な塩基と、アセトニトリルの様な溶媒中で処理することにより、一般式 C-4 の生成物に転換される。

30

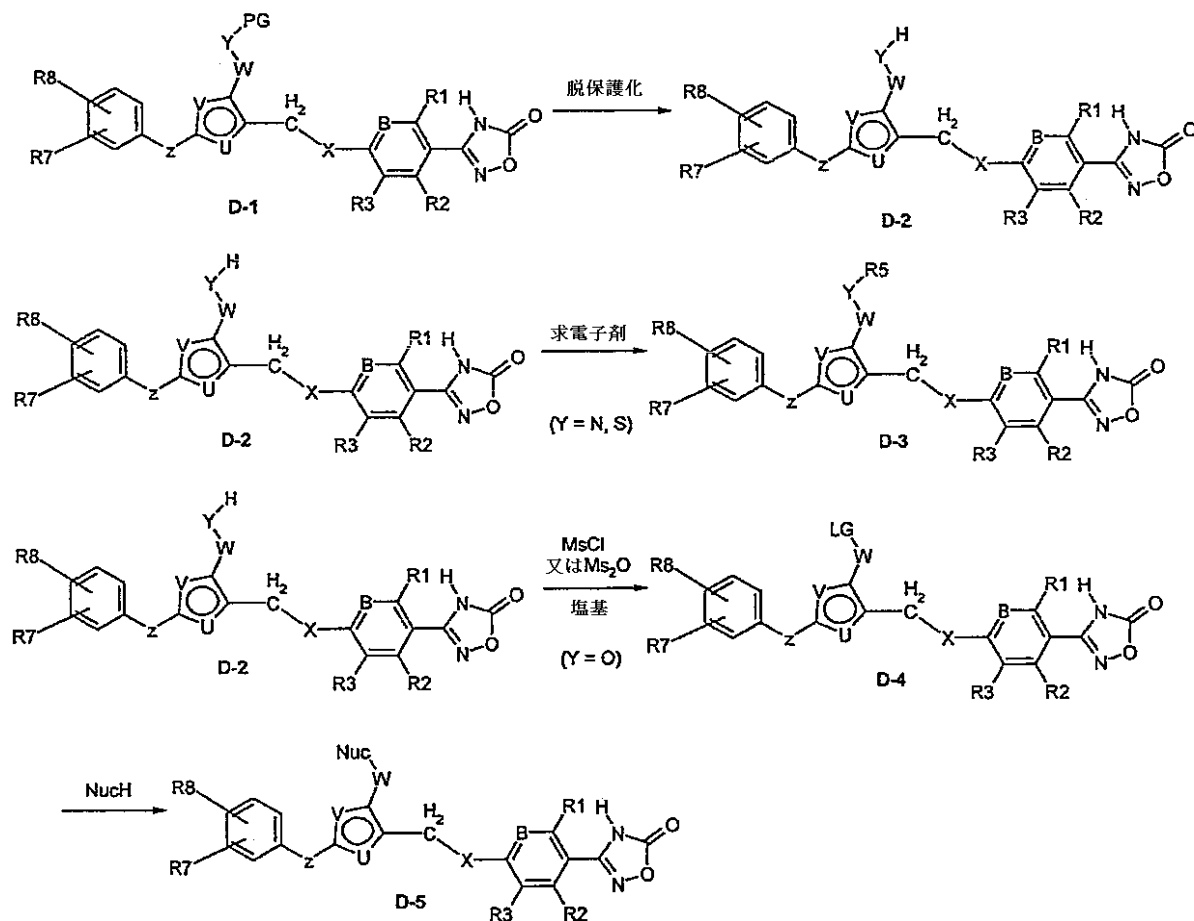
実施例 99 は方法 C に従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0 2 1 6】

方法 D

【化 1 2】



10

20

【0217】

一般式 D-1 の化合物であって、PG が保護基であり、そして、R1、R2、R3、R7、R8、B、U、V、W、Y 及 X が上記で定義した通りである化合物は、当業者に公知の方法に従って、Y 及びその保護基に依存した適切な反応条件下で脱保護され、一般式 D-2 の化合物を生成する。Y = N の場合、式 D-2 の化合物は、アルキルハライド又はアシルハライドの様な求電子剤と、ジイソプロピルエチルアミンの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で反応して、一般式 D-3 であって、Y = N の化合物を生成する。Y = S の場合、式 D-2 の化合物を、アルキルハライド又はアシルハライドの様な求電子剤と、ナトリウムメトキシド様なより強力な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で反応させ、一般式 D-3 であって、Y = S の化合物を得る。Y = O の場合、式 D-2 のアルコールは、メシルクロリド又はメシルアンヒドリドと、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で処理することにより、ハライド (LG = Br、I、Cl)、又はスルホナート、例えば、メシラート (LG = OSO₂CH₃) の様な一般式 D-4 の求電子化合物に転換することができる。一般式 D-4 の化合物は、求核剤、例えば、第一級若しくは第二級アミン、又はチオール若しくはアルコールのナトリウム塩とジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で反応し、一般式 D-5 の化合物を生成する。この反応は、反応混合物をマイクロウェーブを照射することによって加速することができる。

30

40

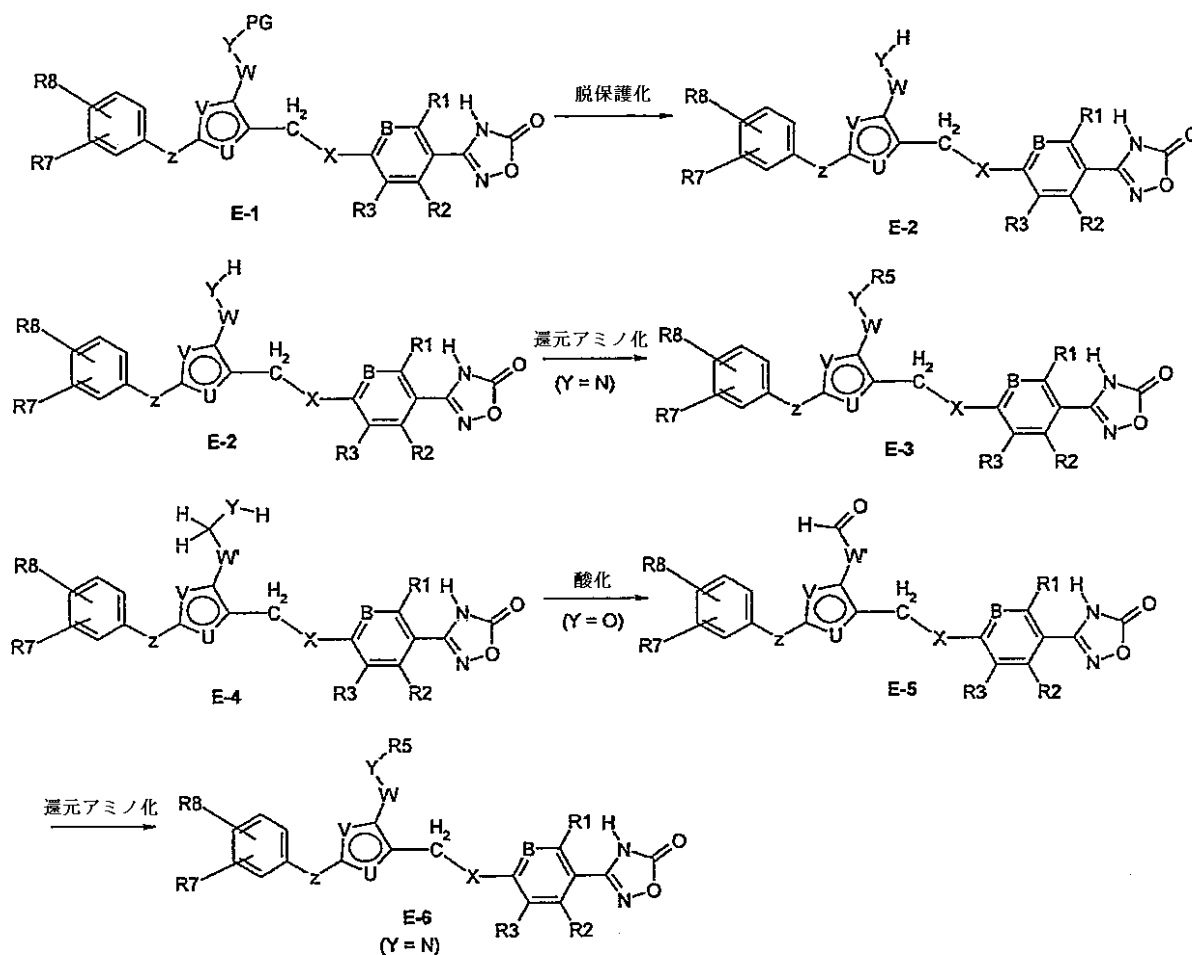
実施例 16、42～46、85～91、101～112 は、方法 D に従って得られた。

他の化合物も、本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0218】

方法 E

【化 1 3】



【0219】

一般式 E-1 の化合物であって、PG が保護基であり、そして、R1、R2、R3、R7、R8、B、U、V、W、Y 及 X が上記で定義した通りである化合物は、当業者に公知の方法に従って、Y 及びその保護基に依存した適切な反応条件下で脱保護され、一般式 E-2 の化合物を生成する。Y=N の場合、式 E-2 のアミンを、還元アミノ化と、それに続くメタノールの様な溶媒中でのアルデヒドとトリエチルアミンによるイミンの生成と、その後の、ナトリウムボロヒドリドの様な還元剤を加えることによる還元反応を含む二工程の手順か、又はアルデヒドとナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いて、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応させる一工程の手順により、一般式 E-3 のアミンに転換することができる。Y=O であって、そして、W=W'CH₂ であり、ここで、W' は、上記で引用した W の定義に従う場合、式 E-4 の対応する第一級アルコールは、ジクロロメタン又はジメチルホルムアミドの様な溶媒中で、Dess-Martin ペルヨージナンで処理する方式などの当業者に公知の方法の 1 つにより、一般式 E-5 のアルデヒドに酸化することができる。一般式 E-5 の化合物は、還元アミノ化と、それに続く、メタノールの様な溶媒中での第一級又は第二級アミン及びトリエチルアミンによるイミンの生成と、その後のナトリウムボロヒドリドの様な還元剤を加えることによる還元反応を含む二工程の手順か、又は第一級又は第二級アミン及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの様な還元剤を用いて、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応させる一工程の手順により、一般式 E-6 のアミンに転換される。

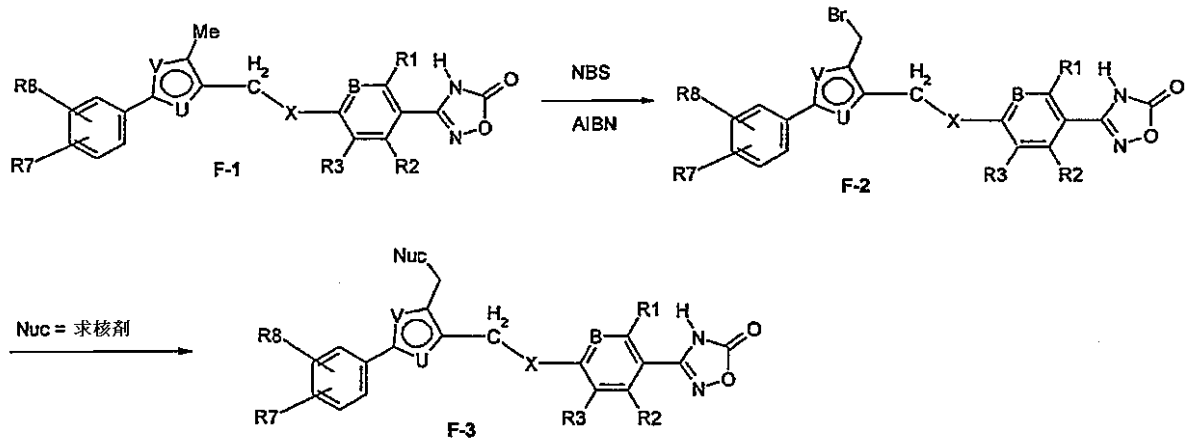
実施例 35～41 及び 47～53 は、方法 E に従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0220】

方法 F

【化 1 4】



10

一般式 F-1 の化合物であって、 $\text{WYR5} = \text{CH}_3$ 、そして、R1、R2、R3、R7、R8、B、U、V 及び X が上記で定義した通りである化合物は、N-ブロモスクシンイミド又は臭素と、四塩化炭素の様な不活性溶媒中（出発物質の可溶化を促進させるため、ヘキサフルオロイソプロパノールの様な不活性な極性共溶媒を加えても良い）、AIBN 又はペルオキシドなどのラジカル開始剤の存在下で反応させ、一般式 F-2 の化合物を生成する。一般式 F-2 のブロミドは、求核剤、例えば、第一級又は第二級アミンを用いて、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で置換し、一般式 F-3 の化合物を生成する。

20

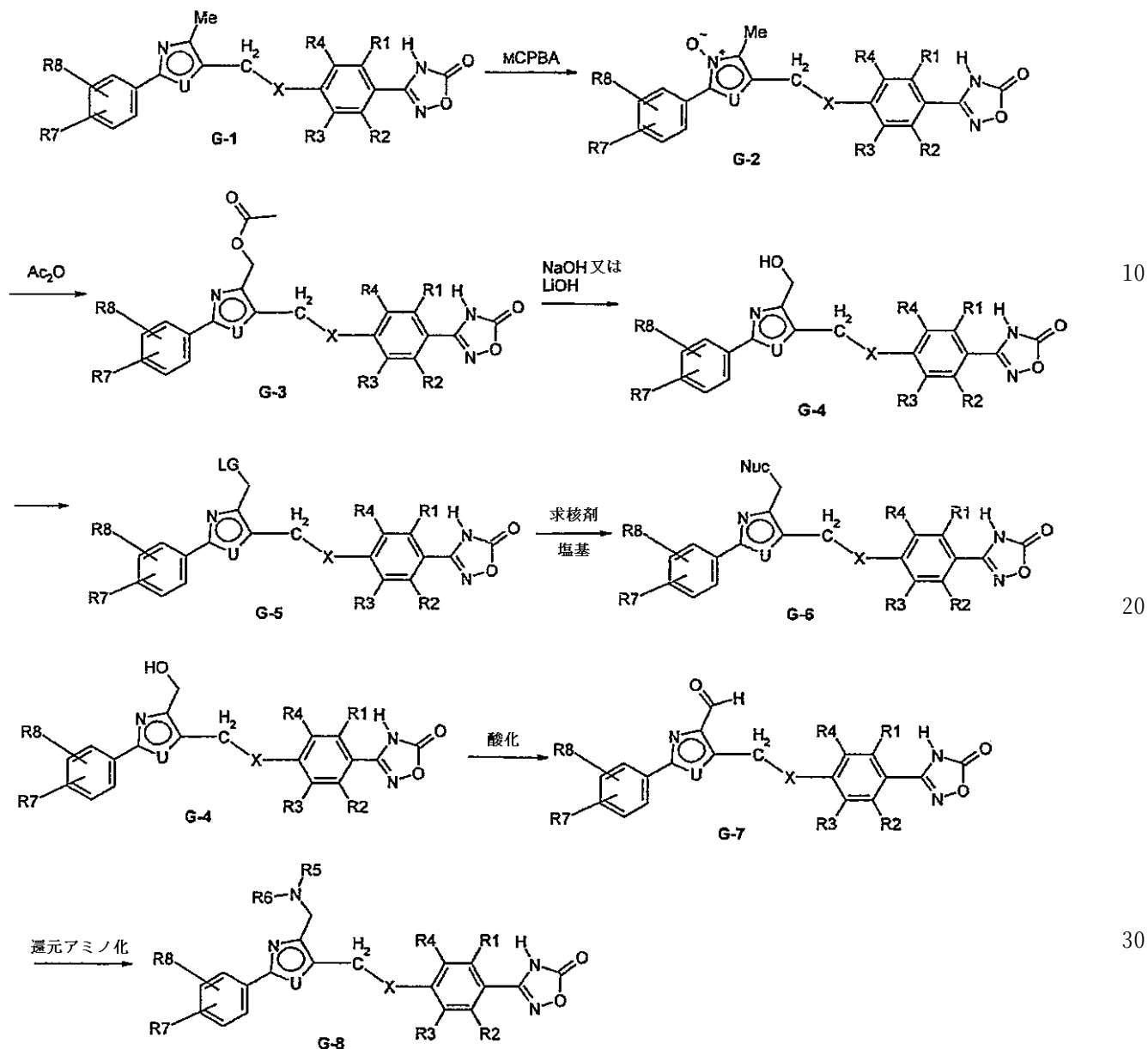
実施例 17～32、92～93 は、方法 F に従って得られた。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0221】

方法 G

【化 15】



【0222】

一般式 G-1 の化合物であって、ここで、 $B=C(R_4)$ 、 $WYR_5=CH_3$ 、 $V=N$ 、 $X=O$ 又は OCH_2 であり、そして、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_7 、 R_8 及び U が上記で定義した通りである化合物を、メタクロロ過安息香酸 (MCPBA) の様な酸化剤とジクロロメタンの様な溶媒 (出発物質の可溶化を促進させるため、ヘキサフルオロイソプロパノールの様な極性共溶媒を加えても良い) 中で反応させ、一般式 G-2 の N-オキシド体を得る。一般式 G-2 の化合物は、無水酢酸と加熱することにより、Polonovsky-タイプの転移反応を受け、一般式 G-3 の酢酸塩となる。この酢酸塩を、例えば、水、及びメタノール又はテトラヒドロフランの様な有機溶媒中の水酸化リチウムにより、一般式 G-4 の対応するアルコールへ加水分解することができる。一般式 G-4 のアルコールは、メシルクロリド又はメシルアンヒドリドを用いて、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中で処理することにより、ハライド ($LG=Br$ 、 I 、 Cl)、又はスルホナート、例えば、メシラート ($LG=OSO_2CH_3$) の様な一般式 G-5 の求電子剤へ転換することができる。一般式 G-5 の化合物は、求核剤、例えば、第一級アミン又は第二級アミンと反応させ、一般式 G-6 の化合物を得る。

或いは又、一般式 G-4 のアルコールを、ジクロロメタン又はジメチルホルムアミドの

様な溶媒中、二酸化マンガンをを用いた処理、又はDess-Martinペルヨージナンを用いた処理など当業者に公知の方法の1つにより、一般式G-7のアルデヒドへ酸化することができる。一般式G-7の化合物は、第一級アミン又は第二級アミン及びトリエチルアミンによる、メタノールの様な溶媒中でのイミンの生成と、その後のナトリウムボロヒドリドの様な還元剤を加える還元反応を含む二工程の手順、又は第一級アミン若しくは第二級アミン及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリドの様な還元剤をジクロロメタンの様な溶媒中で用いる一工程の手順などの還元アミノ化により、一般式G-8のアミンへ転換される。

実施例33～34は、方法Gに従って得られた。

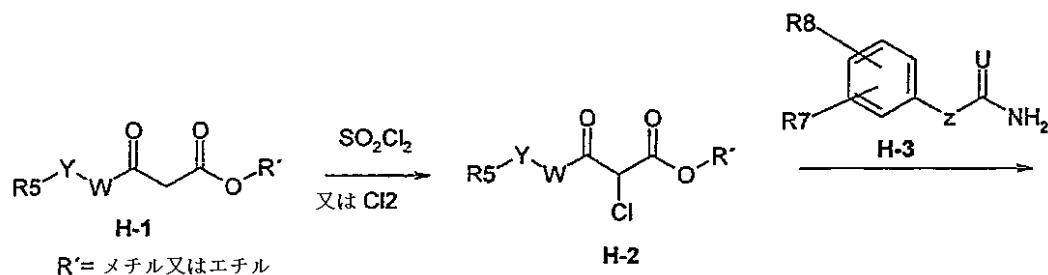
他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

10

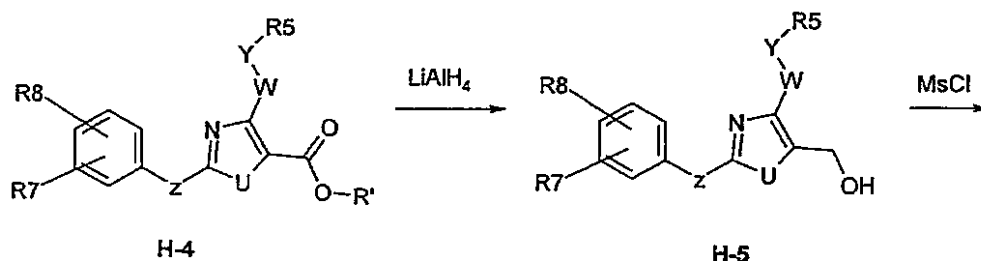
【0223】

方法H

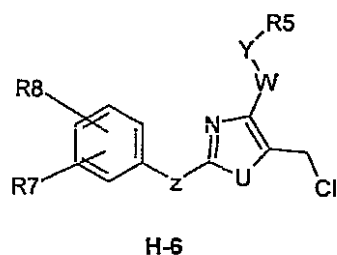
【化16】



20



30



一般式H-1の3-オキソ-3-(R5-Y-W)プロパン酸メチル又はエチルエステルであって、R5、Y及びWが上記で定義した通りである化合物は、スルフィニルクロリド又は塩素と反応して、一般式H-2の対応するクロリドを生成する。一般式H-2のこの化合物は、一般式H-3のベンズアミド又はチオベンズアミドであって、UがS又はOであり、そして、R7、R8及びZが上記で定義した通りである化合物と反応して、一般式H-4のフェニルチアゾール又はフェニルオキサゾールエステルを生成する。一般式H-4のエステルは、還元剤、例えば、リチウムアルミニウムヒドリドで還元され、一般式H-5のアルコールを生成する。一般式H-5のアルコールは、メタンスルホニルクロリドと、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応し、一般式H-6の基本構造であって、R5、R7、R8、U、W、Y及びZが上記で定義された化合物が得られる。

40

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

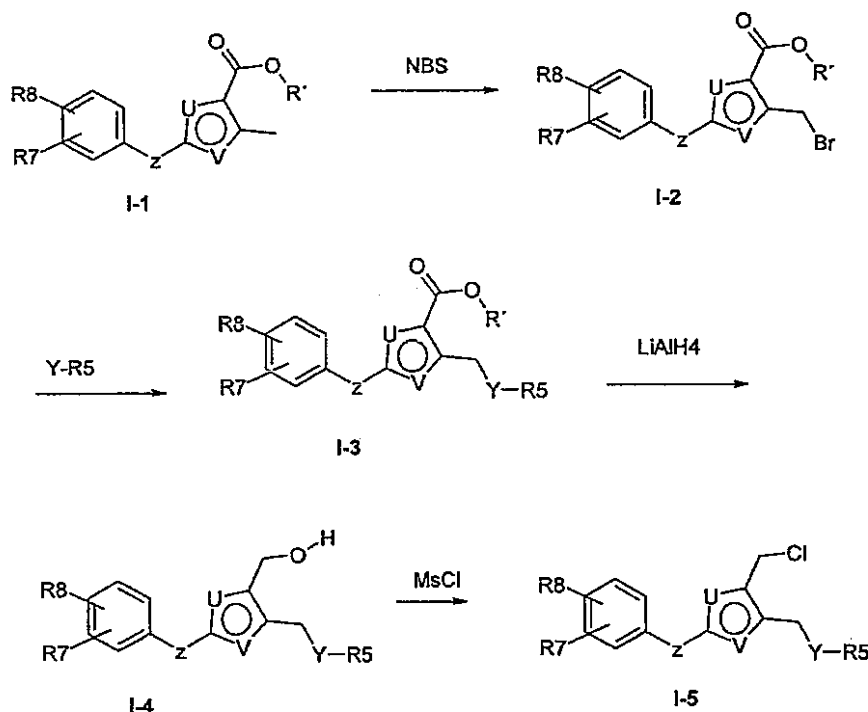
【0224】

方法I

50

この方法は、基本構造 I-4 であって、ここで、方法 A の一般式 A-1 に対応し、 $R = OH$ 、 W が CH_2 であり、 R_9 及び R_{10} が H であり、 Z が結合、 $(C_2 - C_6)$ アルキル、 $-CH=CH-$ 、 $-COO-$ であり、そして、 U 、 V 、 Y 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が定義した通りである化合物、及び I-5 であって、ここで、方法 A の一般式 A-3 に対応し、 $R = Cl$ 、 W が CH_2 であり、 R_9 及び R_{10} が H であり、 Z が結合、 $(C_2 - C_6)$ アルキル、 $-CH=CH-$ 、 $-COO-$ であり、そして U 、 V 、 Y 、 R_5 、 R_7 及び R_8 が定義した通りである化合物を合成するために使われる。

【化 17】



10

20

【0225】

一般式 I-1 のオキサゾール又はチアゾールエステルであって、 Z が、結合、 $(C_2 - C_6)$ アルキル、 $-CH=CH-$ 、 $-COO-$ であり、 W が CH_2 であり、 Y が結合であり、 R_5 が H であり、そして、 U 、 V 、 R_7 及び R_8 が定義した通りである化合物は、N-ブロモスクシンイミドにより、テトラクロロメタンの還流下、AIBN の様なラジカル開始剤の存在下で処理することによりプロモ化され、一般式 I-2 のプロモ化生成物を生成する。 Z が $(C_2 - C_6)$ アルキルの場合、オキサゾール環又はチアゾール環に直接結合した炭素原子も又プロモ化される。一般式 I-2 のプロモ化生成物は、求核剤 $Y-R_5$ 、ここで、 Y は OH であり、又は Y は NH (R_6) であり、そして R_5 は定義されたとおりである、とテトラヒドロフランの様な極性溶媒中、DBU の様な塩基の存在下で反応し、一般式 I-3 の化合物を生成する。一般式 I-2 の化合物のオキサゾール環又はチアゾール環に直接結合した炭素原子も又プロモ化される。これはこの反応条件下で脱離し、二重結合を生成する。 Z が $-CH_2-CH_2-$ の場合、この脱離反応はプロモ化条件下で起こる。二重結合を、水素によりパラジウム触媒の存在下、エタノール又はメタノールの様な極性溶媒中で水素化することができる。一般式 I-3 のエステルは、還元剤、例えば、リチウムアルミニウムヒドリドにより還元され、一般式 I-4 のアルコールを生成する。一般式 I-4 のアルコールは、メタンスルホニルクロリドと、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中で反応して、一般式 I-5 の基本構造を得る。

30

40

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

【0226】

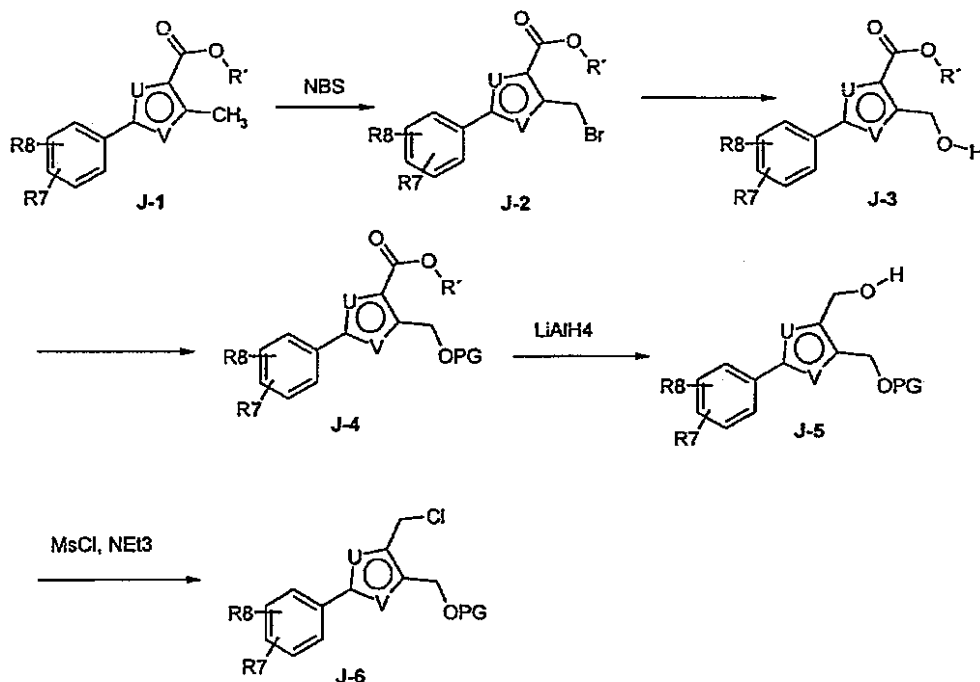
方法 J

この方法は、基本構造 J-5 及び J-6 の化合物であって、方法 A の一般式 A-1、こ

50

ここで、 $R5 = PG$ ($PG =$ 保護基)、 $Y = O$ 、 Z が結合であり、 $W = -CH_2$ であり、 $R9$ 及び $R10$ が H であり、 $R = -OH$ 又は $-Cl$ であり、そして U 、 V 、 $R7$ 及び $R8$ は上記で定義した通りである、に対応する化合物を合成するために使われる。

【化18】



10

20

【0227】

一般式 J-1 の化合物であって、ここで、 R' はメチル又はエチルの様なアルキルであり、そして、 U 、 V 、 $R8$ 及び $R7$ は上記で定義した通りである化合物は、 N -ブロモスクシンイミドにより、テトラクロロメタンの様な非極性溶媒中での処理によりプロモ化され、一般式 J-2 の化合物を生成する。一般式 J-2 のプロミドは、トリフルオロ酢酸銀による、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中での処理と、それに続いてトリフルオロ酢酸塩をエタノールの様な溶媒中で加熱することにより、一般式 J-3 のアルコールに転換される。一般式 J-2 の化合物のヒドロキシル基は、例えば、テトラヒドロピラニルエーテルとして、3, 4-ジヒドロ-2H-ピランにより、ジクロロメタンの様な溶媒中、ピリジニウム・パラートルエンシルホナートの存在下で処理することにより保護され、一般式 J-4 の化合物を生成する。一般式 J-4 の化合物のエステルは、リチウムアルミニウムヒドリドの様な還元剤を用い、テトラヒドロフランの様な溶媒中で還元し、一般式 J-5 で R が OH である化合物を与える。ヒドロキシル基は、メタンスルホニルクロリドにより、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中でクロリドに転換され、一般式 J-6 で R が Cl である化合物を生成する。

30

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

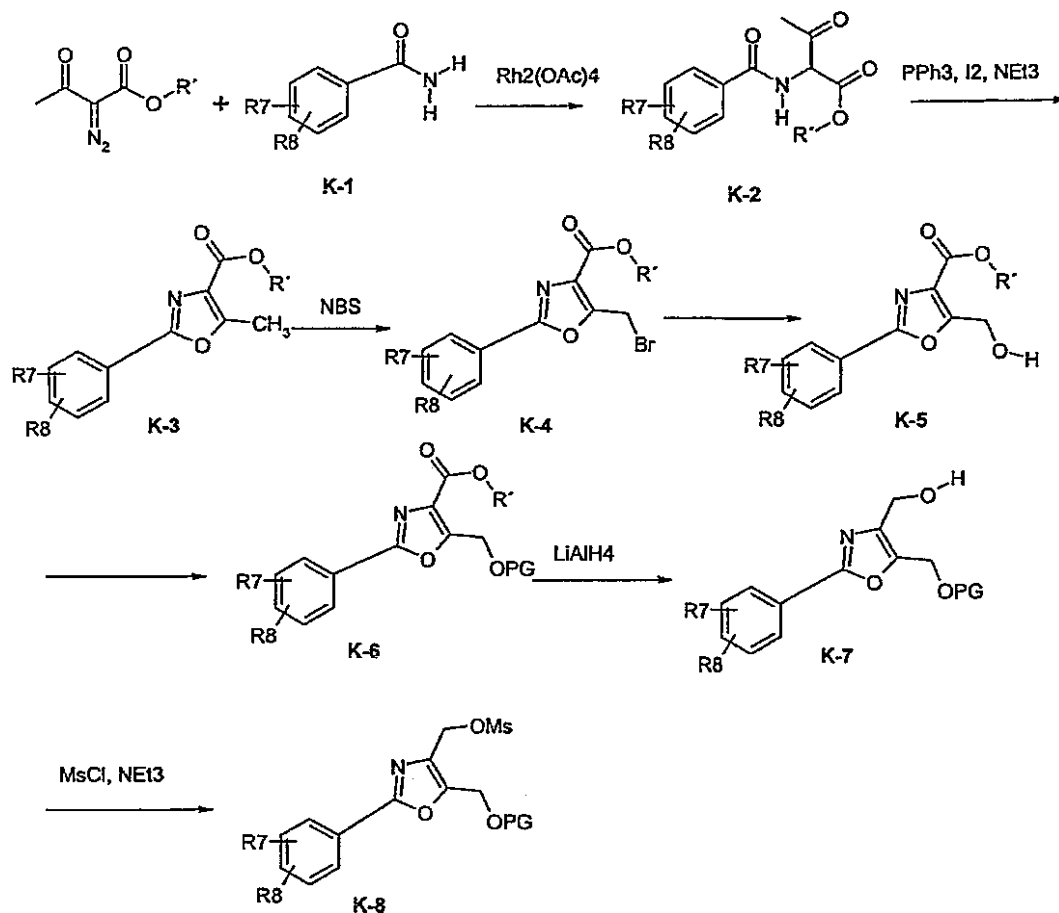
【0228】

40

方法 K

この方法は、基本構造 K-7 及び K-8 の化合物であって、方法 A の一般式 A-1、ここで、 $R5 = PG$ ($PG =$ 保護基)、 $Y = O$ 、 $W = -CH_2$ 、 V が O であり、そして U が N であり、 $R = -OH$ 又は $-Ms$ であり、 $R9 = H$ 、 $R10 = H$ 、 Z が結合であり、 $R8$ 及び $R7$ が上記で定義した通りである、に対応する化合物を合成するために使用される。

【化 19】



10

20

【0229】

2-ジアゾ-3-オキソブタン酸メチル (R' = Me) 又は2-ジアゾ-3-オキソブタン酸エチル (R' = Et) を、一般式K-1のベンズアミドであって、R₈及びR₇が上記で定義した通りである化合物と、四酢酸ジロジウムの存在下、1, 2-ジクロロエタンの様な非極性溶媒中で反応させ、一般式K-2の化合物を得る。一般式K-2の化合物は、トリフェニルホスフィン及びヨウ素による、ジクロロメタンの様な非極性溶媒中での処理により環化され、一般式K-3の化合物を生成する。一般式K-3の化合物は、N-ブロモスクシンイミドによる、テトラクロロメタンの様な非極性溶媒中での処理により、一般式K-4の化合物を生成する。一般式K-4のプロミドは、トリフルオロ酢酸銀による、ジメチルホルムアミドの様な溶媒中での処理と、それに続いてトリフルオロ酢酸塩をエタノールの様な溶媒中で加熱することにより、一般式K-5のアルコールへ転換される。一般式K-5の化合物のヒドロキシル基は、例えば、テトラヒドロピラニルエーテルとして、3, 4-ジヒドロ-2H-ピランにより、ジクロロメタンの様な溶媒中、ピリジニウム・パラートルエンスルホナートの存在下で処理することにより保護され、一般式K-6の化合物を生成する。一般式K-6の化合物のエステルは、リチウムアルミニウムヒドريدの様な還元剤で、テトラヒドロフランの様な溶媒中で還元し、一般式K-7の化合物を生成する。ヒドロキシル基は、メタンスルホンクロリドにより、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中、メシラートに転換され、一般式K-8の化合物を生成する。

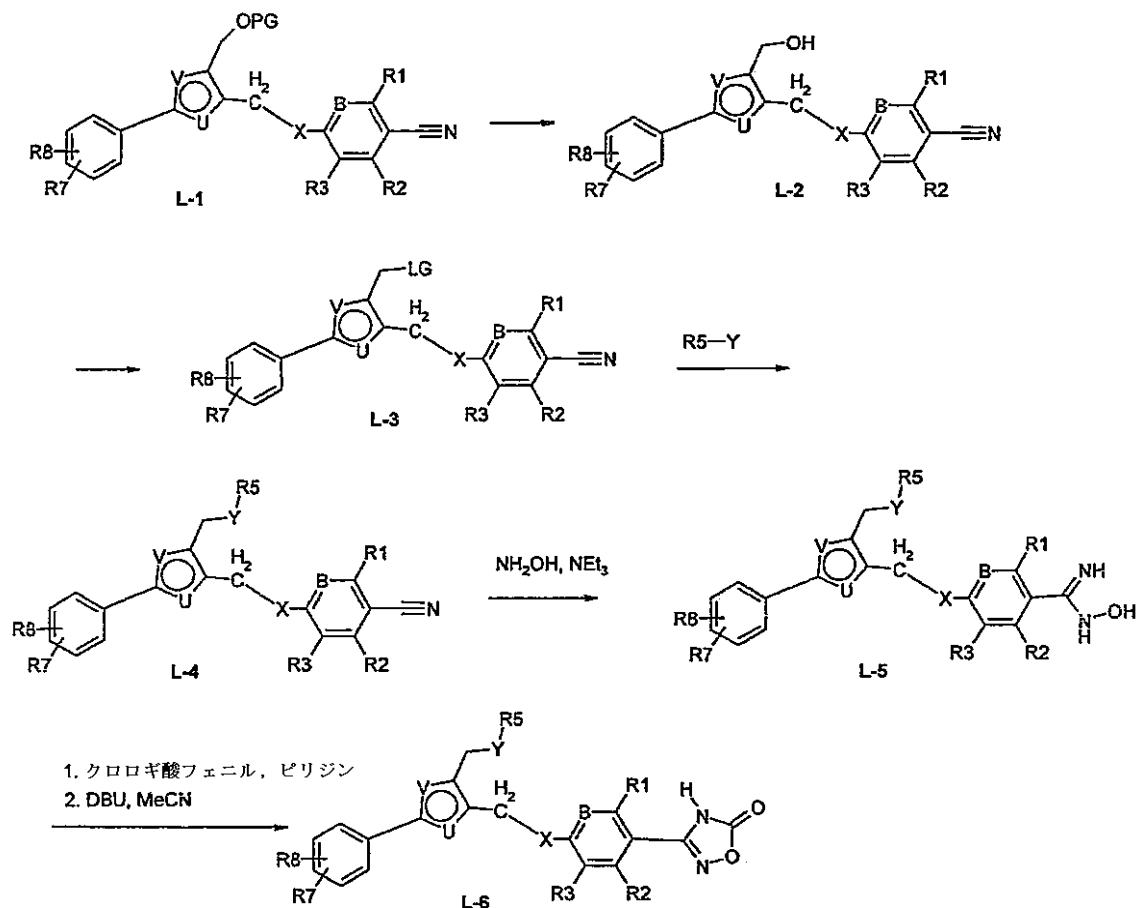
30

40

【0230】

方法L

【化 20】



【0231】

一般式 L-1 の化合物（この化合物は方法 A により合成され、ここで、基本構造 A-1 の置換基 W-Y-R5 は -CH₂-OPG である；この基本構造の合成は、方法 J 及び K に記載されている）において、B、U、V、X、R1、R2、R3、R4、R7 及び R8 は定義した通りであり、そして、PG は、例えば、テトラヒドロピラニルエーテルの様な保護基を意味する。一般式 L-1 の化合物の保護基は、PG がテトラヒドロピラニルエーテルの場合、例えば、酸による、メタノールの様な極性溶媒中での処理により脱離され、一般式 L-2 の化合物を生成する。一般式 L-2 の化合物のヒドロキシル基は、例えば、メシラート又はクロリドに、メタンスルホニルクロリドによる、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、ジクロロメタンの様な溶媒中での処理により脱離基（LG）に転換され、一般式 L-3 の化合物を生成する。一般式 L-3 の化合物は、求核剤 Y-R5 であって、Y が OH、又は Y が NH（R6）であり、そして R5 が定義されたものである化合物と、テトラヒドロフランの様な極性溶媒中で、DBU の様な塩基の存在下で反応させ、一般式 L-4 の化合物を得る。一般式 L-4 の化合物は、ヒドロキシルアミン塩酸塩と、トリエチルアミンの様な塩基の存在下、テトラヒドロフラン及びメタノールの様な溶媒中で反応させ、一般式 L-5 の化合物を得る。一般式 L-5 の化合物は、クロロギ酸フェニルと、ピリジンの様な塩基の存在下での反応、及びこの中間体を、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの様な塩基による、アセトニトリルの様な溶媒中での処理により、一般式 L-6 の生成物に転換される。

実施例 60～83 は、方法 L により得られた。

他の化合物も本方法に従ってき、又は公知の方法で得ることができる。

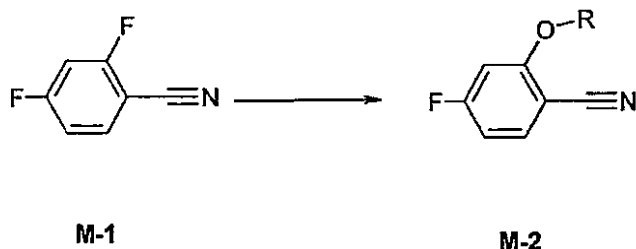
【0232】

方法 M

この方法は、基本構造 M-2 の化合物であって、方法 B の一般式 B-2 の化合物であっ

て、ここで、 $B = C(R_4)$ 、 $R_1 = OR$ 、 R は $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_0 - C_2)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、アルキル及びアルキレンは無置換、又はFで一、二若しくは三置換され、そして R_2 、 R_3 及び R_4 がHである化合物に対応する化合物を合成するために使用される。

【化21】



10

式M-1の2,4-ジフルオロベンゾニトリルは、アルコールROHにより、テトラヒドロフランの様な溶媒中で、カリウムtert-ブトキシドの様な塩基の存在下、0~5℃で処理して、一般式M-2、ここで、 R は $(C_1 - C_4)$ アルキル、又は $(C_0 - C_2)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、且つ、アルキル及びアルキレンは、Fで一、二若しくは三置換されている、のエーテルを得る。

他の化合物も本方法に従って、又は公知の方法で得ることができる。

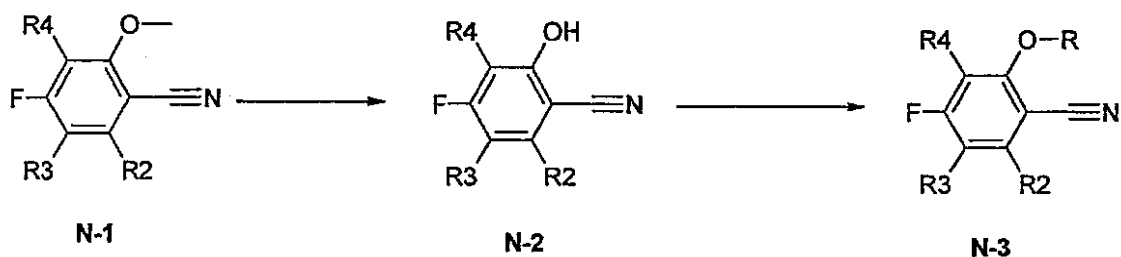
【0233】

20

方法N

この方法は、基本構造N-3の化合物であって、方法Bの一般式B-2の化合物であって、ここで、 $B = C(R_4)$ 、 $R_1 = OR$ 、 R は $(C_1 - C_4)$ アルキル又は $(C_0 - C_2)$ アルキレンー $(C_3 - C_6)$ シクロアルキルであり、アルキル及びアルキレンは無置換又はFで一、二若しくは三置換され、そして R_2 、 R_3 及び R_4 が上記で定義されたものである化合物に対応する化合物を合成するために使用される。

【化22】



30

一般式N-1、ここで、 R_2 、 R_3 及び R_4 は上記で定義されたものである、のアリールメチルエーテルは、三塩化アルミニウムを用いて、ジクロロエタン還流下で処理することにより脱メチル化され、一般式N-2のフェノールを生成する。一般式N-2のフェノールは、求電子剤RXであって、Xがハライド又はスルホナートの様な脱離基である化合物と、ジメチルホルムアミドの様な極性溶媒中、炭酸カリウムの様な塩基の存在下で反応し、一般式N-3の化合物を生成する。クロロジフルオロ酢酸メチルを求電子剤として用い、反応混合物を60~120℃で、ジメチルホルムアミド又はジメチルアセトアミドの様な溶媒中で加熱すると、一般式N-3の化合物であってRが CHF_2 である化合物を得る。

40

他の化合物も本方法に従ってき、又は公知の方法で得ることができる。

【0234】

略語のリスト：

Ac：アセチル；

AIBN：2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオニトリル)；

Bn：ベンジル；

50

i Bu	：イソブチル；	
t Bu	：tert-ブチル；	
BuLi	：n-ブチルリチウム；	
Bz	：ベンゾイル；	
CI	：化学イオン化（MS）；	
Cy	：シクロヘキシル；	
DBU	：1，8-ジアザビシクロ〔5．4．0〕ウンデカ-7-エン；	
DEAD	：アゾジカルボン酸ジエチル；	
DCI	：直接化学イオン化；	
DCM	：ジクロロメタン；	10
DMA P	：N，N-ジメチルアミノピリジン；	
DMF	：N，N-ジメチルホルムアミド；	
DMSO	：ジメチルスルホキシド；	
EE	：酢酸エチル；	
eq	：当量；	
EI	：電子衝撃イオン化（MS）；	
ESI	：電子スプレーイオン化（MS）；	
FG	：官能基；	
F-TEDA	：1-クロロメチル-4-フルオロ-1，4-ジアゾニアビシクロビシク ロ〔2．2．2〕オクタン・ビス（テトラフルオロボラート）；	20
Hal	：ハロゲン；	
HPLC	：高速液体クロマトグラフィー；	
LC-MS	：質量分析法を組合わせた液体クロマトグラフィー；	
LG	：脱離基；	
Me	：メチル；	
MCPBA	：メタ-クロロ過安息香酸；	
MS	：質量分析法；	
MsCl	：メタンスルホニルクロリド；	
MW	：マイクロウェーブ；	
NBS	：N-ブロモスクシンイミド；	30
NMR	：核磁気共鳴；	
p	：パラ；	
Pd/C	：炭素上のパラジウム；	
PG	：保護基；	
i Pr	：イソプロピル；	
n Pr	：n-プロピル；	
pTsOH	：p-トルエンスルホン酸；	
Rf	：保持時間；	
tert	：第三級；	
TLC	：薄層クロマトグラフィー；	40
TMS	：トリメチルシリル；	

【0235】

式Iの更なる化合物も、本方法に従って、又は公知の方法で製造することができる。

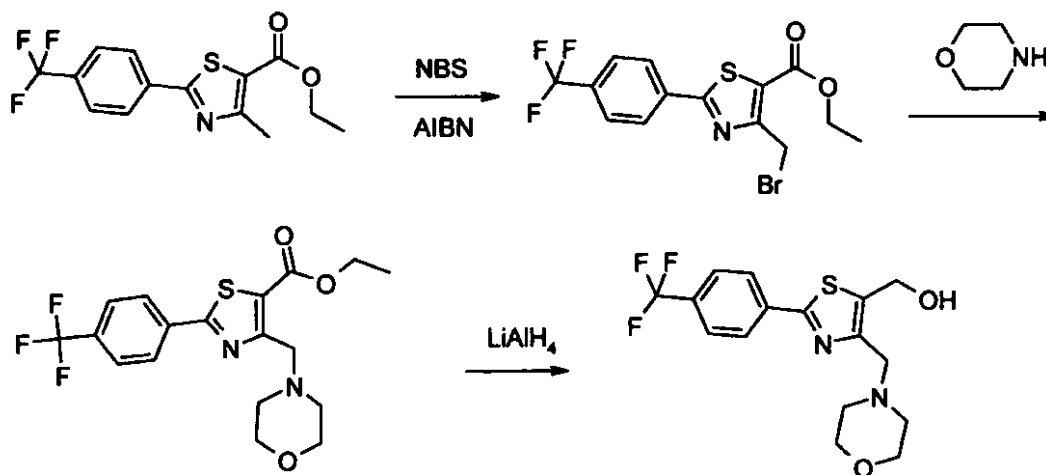
上記の実施例を製造するための実験的手順を以下に記載する。

【0236】

方法Iによる基本構造の合成：

2-（4-トリフルオロメチル-フェニル）-4-（4-トリフルオロメチル-ピペリジ
ン-1-イルメチル）-チアゾール-5-イル】-メタノール

【化 2 3】

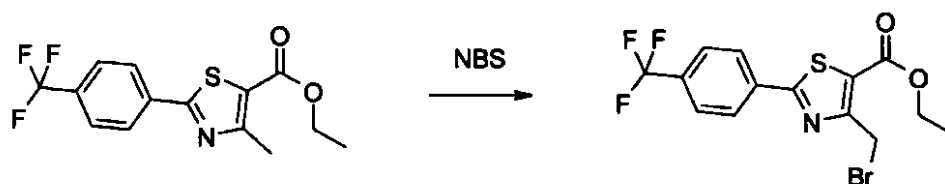


10

【0 2 3 7】

4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸 エチル エステル (WO第02067912号)

【化 2 4】



20

4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1 g) の四塩化炭素溶液 (8 mL) に、ベンゾイルペルオキシド (0.1 g) 及びNBS (0.56 g) を滴下しながら加えた。得られた混合物を80℃で1.5時間加熱し、NBS (0.1 g) を加え、そして、混合物を80℃で終夜加熱した。NBS (0.1 g) を追加して加え、反応混合物を80℃で2時間加熱した。その後、それを水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ヘプタン/トルエン=1/1、次いで純粋トルエン) で精製し、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.02 g) を得た。

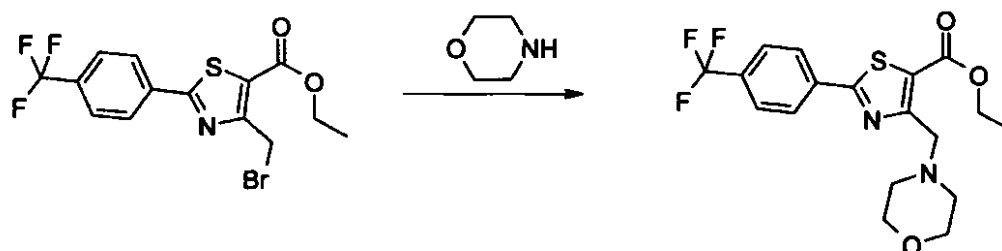
30

$C_{14}H_{11}BrF_3NO_2S$ (394.21)、MS (EI): 394 ($M+H^+$)。

【0 2 3 8】

4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化 2 5】



40

4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (500 mg) のアセトニトリル (5 mL) 溶液に、炭酸カリウ

50

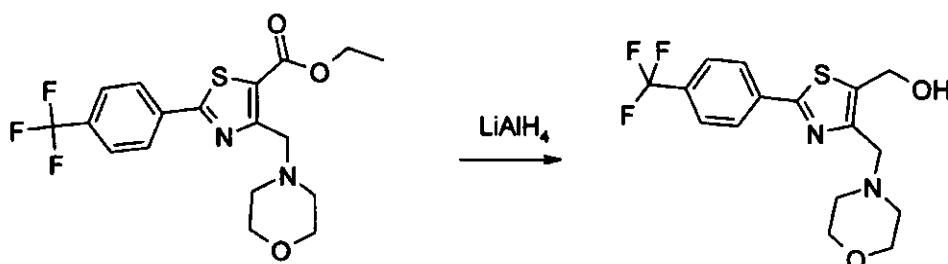
ム (190 mg) 及びモルホリン (110.5 mg) を加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌した。水を加え、そして混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100/0~50/50の傾斜溶出液) で精製し、次いで、集めた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (355 mg) を得た。

$C_{18}H_{19}F_3N_2O_3S$ (400.42), MS (EI): 400 (M^+)。

【0239】

[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化26】



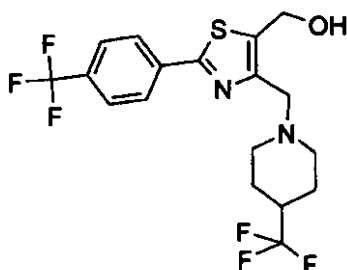
4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (355 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、1 M のリチウムアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.88 mL) を加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。水を徐々に加え、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100/0~90/10の傾斜溶出液) で精製し、[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール (276 mg) を得た。

$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2S$ (358.39), MS (EI): 358 (M^+)。

【0240】

[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化27】



[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及び4-トリフルオロメチルピペリジンから得た。

$C_{18}H_{18}F_6N_2OS$ (424.41), MS (ESI): 425 ($M+H^+$)。

【0241】

10

20

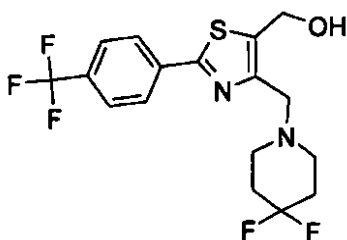
30

40

50

[4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化28】



10

[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、4-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及び4,4-ジフルオロピペリジンから得た。

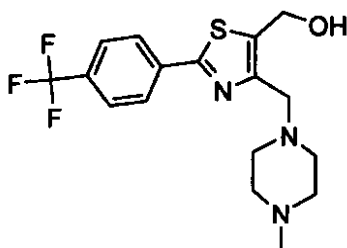
C₁₇H₁₇F₅N₂O₂S (392.39), MS (EI): 392 (M⁺).

【0242】

[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

20

【化29】



30

4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及び1-メチルピペラジンから得た。

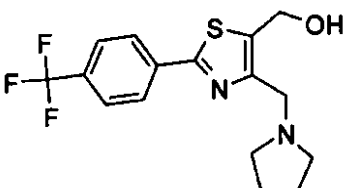
C₁₇H₂₀F₃N₃O₂S (371.43), MS (EI): 371 (M⁺).

【0243】

[4-ピロリジン-1-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

40

【化30】



[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[4-ピロリジン-1-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メ

50

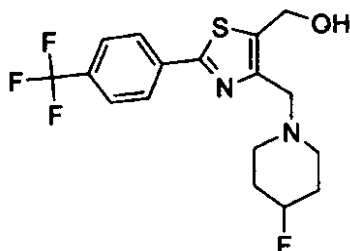
タノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及びピロリジンから得た。

$C_{16}H_{17}F_3N_2OS$ (342.38), MS (ESI): 343 ($M+H^+$)。

【0244】

[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化31】



10

[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[4-(4-フルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及び4-フルオロ-ピペリジンから得た。

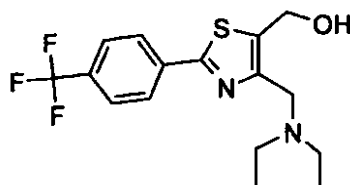
20

$C_{17}H_{18}F_4N_2OS$ (374.40), MS (ESI): 375 ($M+H^+$)。

【0245】

[4-ジエチルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化32】



30

[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[4-ジエチルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及びジエチルアミンから得た。

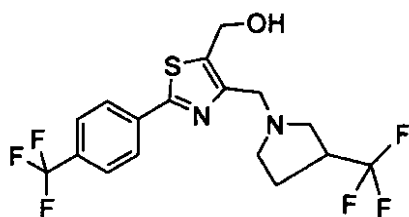
$C_{16}H_{19}F_3N_2OS$ (344.40), MS (ESI): 345 ($M+H^+$)。

【0246】

[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

40

【化33】



[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チ

50

アゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、ラセミ体の[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及びラセミ体の4-トリフルオロメチル-ピロリジンから得た。

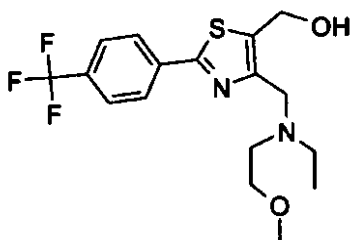
C₁₇H₁₆F₆N₂O₂S (410.38), MS (ESI): 411 (M+H⁺).

【0247】

[4-{[エチル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化34】

10



[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、[4-{[エチル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル及びエチル-(2-メトキシ-エチル)-アミンから得た。

20

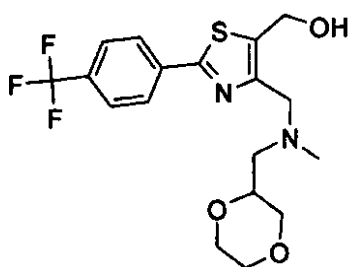
C₁₇H₂₁F₃N₂O₂S (374.42), MS (ESI): 375 (M+H⁺).

【0248】

[4-[(1,4)-ジオキサン-2-イルメチル-メチル-アミノ]-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化35】

30



[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールの項で記載した方法に従い、ラセミ体の[4-[(1,4)-ジオキサン-2-イルメチル-メチル-アミノ]-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及びラセミ体の[1,4]-ジオキサン-2-イルメチル-メチル-アミンから得た。

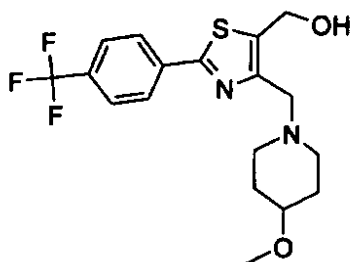
40

C₁₈H₂₁F₃N₂O₃S (402.43), MS (ESI): 403 (M+H⁺).

【0249】

[4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化 3 6】



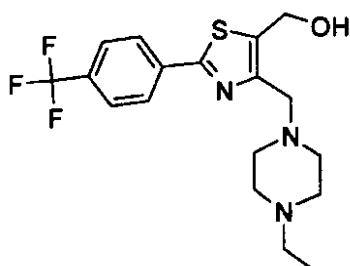
〔4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノールの項に記載した方法に従い、〔4-(4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及び4-メトキシ-ピペリジンから得た。

C₁₈H₂₁F₃N₂O₂S (386.44), MS (ESI): 387 (M+H⁺).

【0250】

〔4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノール

【化 3 7】



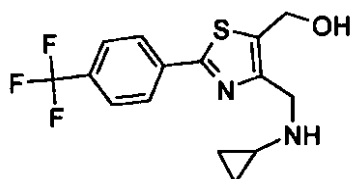
〔4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノールの項で記載した方法に従い、〔4-(4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及び1-ピペラジン-1-イル-エタノンから得た。ピペラジン基におけるアミド官能基を、還元工程において対応するアミンに還元した。この基本構造は、又、4-エチル-ピペラジンから出発しても製造することができた。

C₁₈H₂₂F₃N₃O₂S (385.45), MS (ESI): 386 (M+H⁺).

【0251】

〔4-シクロプロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノール

【化 3 8】



〔4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メタノールの項で記載した方法に従い、〔4-シクロプロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル〕-メ

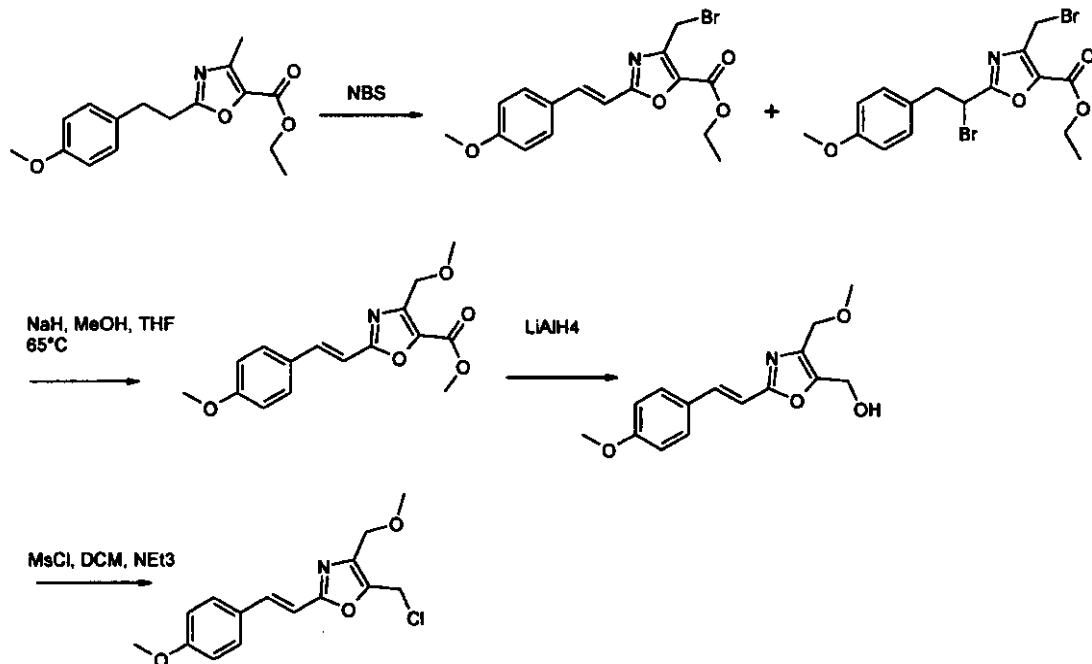
タノールを、4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及びシクロプロピルアミンから得た。

C₁₅H₁₅F₃N₂O₅ (328.36), MS (ESI): 329 (M+H⁺)。

【0252】

5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール

【化39】



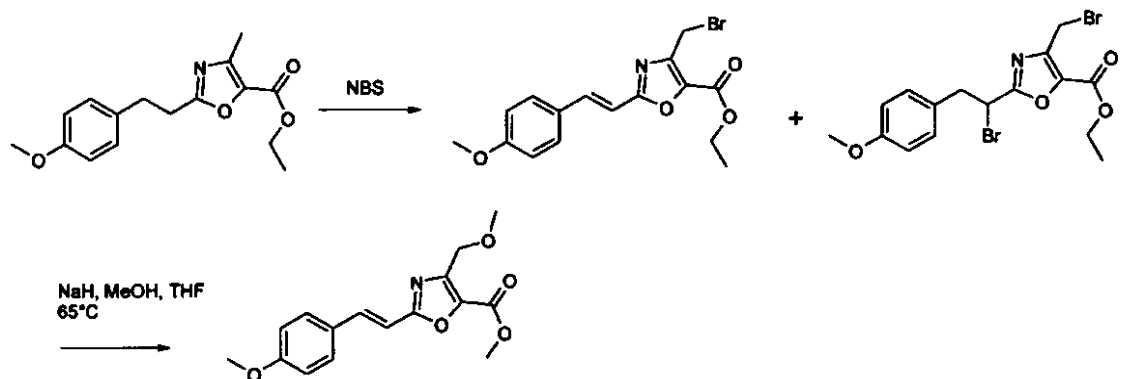
10

20

【0253】

4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル

【化40】



30

40

2-[2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-メチル-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル(5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾールの項で記載した方法に従い、3-(4-メトキシフェニル)プロピオンアミド及び2-クロロアセトアセテートから合成した)(6.40 g)のテトラクロロメタン(90 ml)中の混合物を還流し、N-ブロモスクシンイミド(9.82 g)、及び2,2'-アゾビス(2-メチルプロピオンニトリル)(3.63 g)の混合物を小分けして加えた。反応混合物を還流下で3時間加熱した。反応混合物を冷却し、Celiteパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで、n-ヘプタン/酢酸エチル=15/1~5/1の

50

傾斜溶出液を用いて精製し、4-ブロモメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及び2-[1-ブロモ-2-(4-メトキシフェニル)-エチル]-4-ブロモメチル-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステルの混合物(11.0 g)を得た。この混合物を、メタノール(50 ml)及びテトラヒドロフラン(10 ml)の混合物に溶解した。水素化ナトリウム(1.87 g)を加え、そして反応混合物を65℃で1時間攪拌した。冷却した反応混合物に酢酸(pH~6)を加えて中和した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル(100 ml)に溶解し、ブライン(50 ml)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をRP-HPLCで精製し、4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1.1 g)を油状物質として得た。

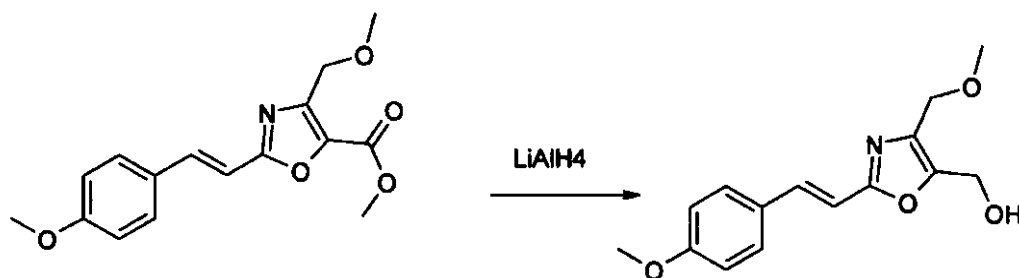
10

C₁₆H₁₇NO₅ (303.32), MS (ESI): 304.2 (M+H⁺)。

【0254】

{4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール

【化41】



20

4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-カルボン酸メチルエステル(1.10 g)をテトラヒドロフラン(15 ml)に溶解し、そして、氷で冷却したリチウムアルミニウムヒドリド(137 mg)のテトラヒドロフラン(7 ml)溶液に加えた。その後、酢酸エチル(50 ml)及び飽和のNH₄Cl(20 ml)を加えた。沈澱物を、Celiteパッドを通して濾過し、そして酢酸エチルで洗浄した。濾液の有機相を分離した。濾液の水層を、酢酸エチルを100 mlずつ用いて、2回抽出した。集めた有機相をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をRP-HPLCで精製し、{4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール(420 mg)を、油状物質として得た。

30

C₁₅H₁₇NO₄ (275.31), MS (ESI): 276.2。

【0255】

5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール

【化42】



40

{4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール(420 mg)をジクロロメタン(5 ml)に溶解し、氷浴で冷却した。トリエチルアミン(0.32 ml)を加え、次いでメタンスルホニルクロ

50

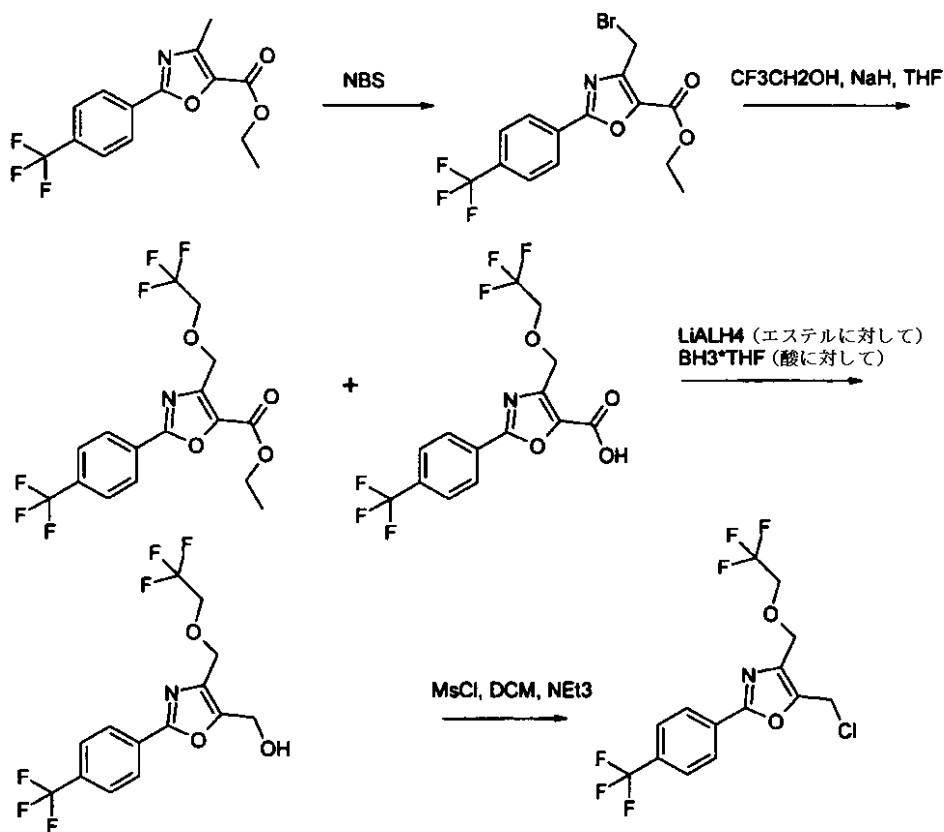
リド (141 μ l) を加えた。氷浴を除去し、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。ジクロロメタン (50 ml) を加え、次いで、反応混合物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール (491 mg) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

C₁₅H₁₆ClNO₃ (293.75), R_f (酢酸エチル/n-ヘプタン=1/1) = 0.44。

【0256】

5-クロロメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール

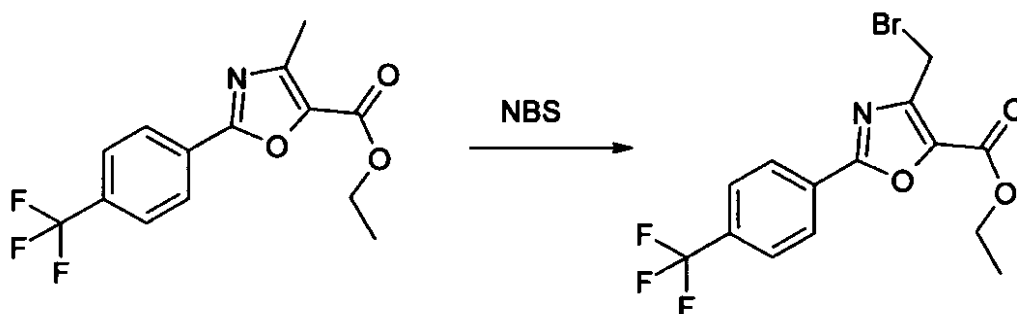
【化43】



【0257】

4-ブロモメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化44】



4-メチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾールの項で記載した方法に従い、4-トリフルオ

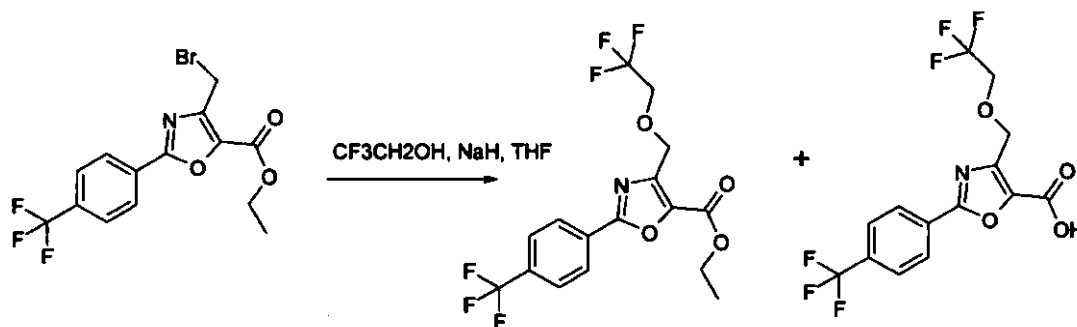
ロメチルーベンズアミド及び2-クロロアセトアセテートから合成した) (21.5 g) とテトラクロロメタン (180 ml) の混合物を還流しつつ、N-ブロモスクシンイミド (15.4 g) 及び2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオンニトリル) (4.73 g) の混合物を小分けして加えた。反応混合物を還流下で5時間加熱した。冷却した混合物を、Celiteパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、得られた残留物を、シリカゲル上でのクロマトグラフィーで、石油ベンジン/ジクロロメタン=7/3の溶出液を用いて精製し、4-ブロモメチルー2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (18.5 g) を得た。

C₁₄H₁₁BrF₃NO₃ (378.15), MS (ESI): 378.3, 380.3 (M+H⁺)。 10

【0258】

4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル、及び4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸

【化45】

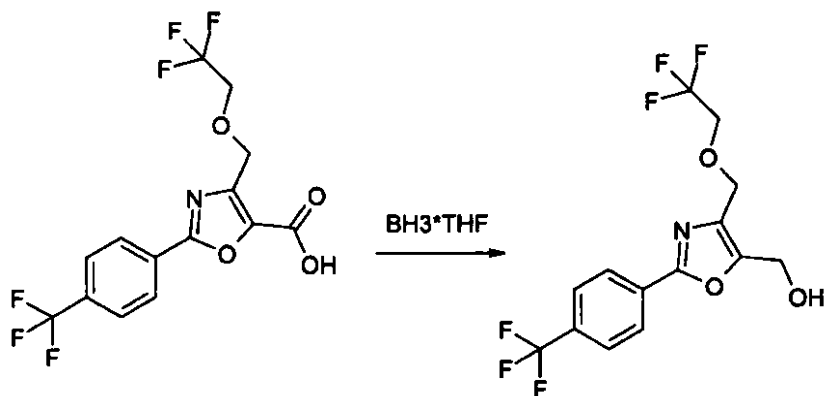


4-ブロモメチルー2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (4.0 g) を、テトラヒドロフラン (20 ml) 及び2, 2, 2-トリフルオロエタノール (50 ml) の混合物に溶解した。水素化ナトリウム (635 mg) を加え、反応混合物を60℃で3時間攪拌した。冷却した反応混合物に、酢酸 (pH~6) を加えて中和した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を酢酸エチル (250 ml) に溶解し、ブライン (100 ml) で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。残留物をRP-HPLCで精製し、4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸 (1.0 g): C₁₄H₉F₆NO₄ (369.22), MS (ESI): 369.9 (M+H⁺)、及び4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (830 mg): C₁₆H₁₃F₆NO₄ (397.28), MS (ESI): 398.0 (M+H⁺) を得た。 30

【0259】

[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール

【化 4 6】



10

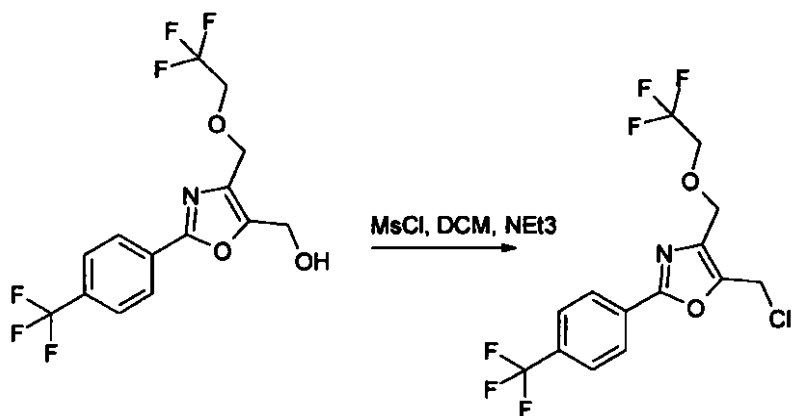
4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸 (1.0 g) をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解した。0~5℃で、ボランテトラヒドロフラン錯体の1モル溶液 (6.6 ml) を加えた。反応混合物を室温で3時間及び60℃で1時間攪拌した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (100 ml) を加えて希釈し、水 (50 ml) で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を RP-HPLC で精製し、[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール (422 mg) を得た。
 $C_{14}H_{11}F_6NO_3$ (355.24), MS (ESI): 356.0 (M+H+).

20

【0260】

5-クロロメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール

【化 4 7】



30

[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール (422 mg) をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、氷浴で冷却した。トリエチルアミン (247 μ l) を加え、次いで、メタンスルホニルクロリド (110 μ l) を加えた。氷浴を取り除き、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。ジクロロメタン (50 ml) を加え、その後、反応混合物を水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、5-クロロメチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール (509 mg) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

40

$C_{14}H_{10}ClF_6NO_2$ (373.68), MS (ESI): 373.9 (M+H+).

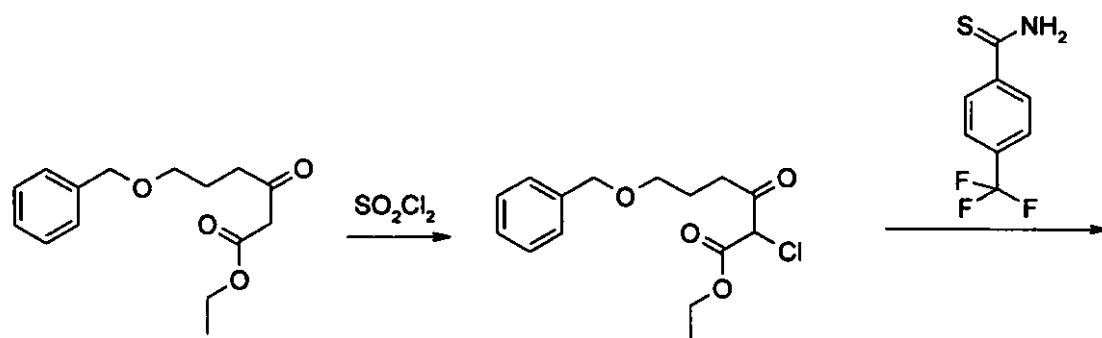
【0261】

方法Hによる基本構造の合成:

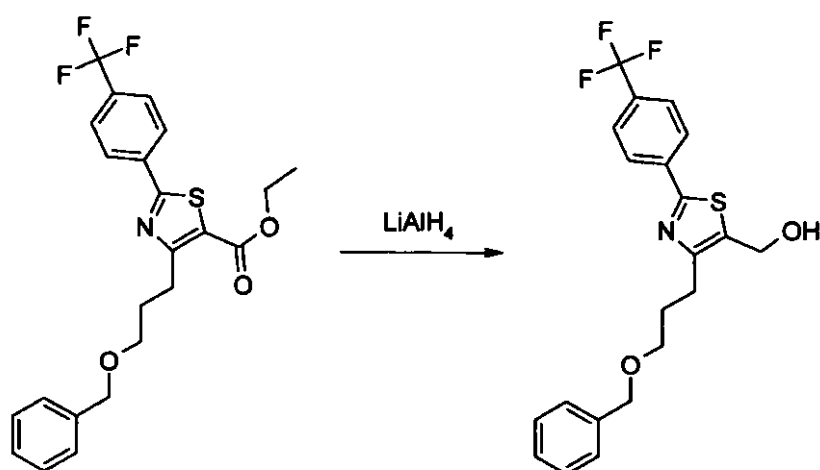
50

[4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル)
- チアゾール - 5 - イル] - メタノール

【化 4 8】



10

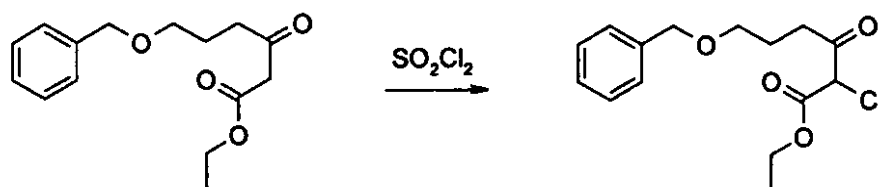


20

【 0 2 6 2】

6 - ベンジルオキシ - 2 - クロロ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル

【化 4 9】



30

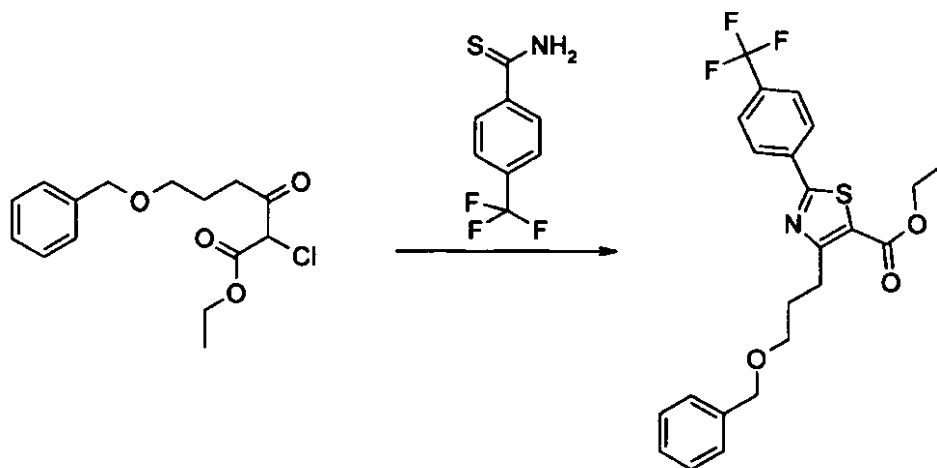
6 - ベンジルオキシ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル (Paulvannan, K.; Stille, J. R. Org. Chem., 1994, 59, 1613-1620) (1 g) の無水ジクロロメタン (10 ml) 溶液に、スルフィルクロリド (0.307 ml) を、0℃で滴下しながら加えた。反応混合物を室温で30分間及び0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 ml) に注ぎ、ジクロロメタン 100 ml ずつで2回抽出した。集めた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、6 - ベンジルオキシ - 2 - クロロ - 3 - オキソ - ヘキサン酸エチルエステル (1.15 g) を得、それを更に精製せずに次の工程で用いた。

40

【 0 2 6 3】

4 - (3 - ベンジルオキシ - プロピル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) -
チアゾール - 5 - カルボン酸エチルエステル

【化 5 0】



10

6-ベンジルオキシ-2-クロロ-3-オキソヘキサン酸エチルエステル (1.15 g) のエタノール (10 ml) 溶液に、4-(トリフルオロメチル)チオベンズアミド (0.932 g) を加えた。反応混合物を終夜還流した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチルに取り込み、水で洗浄した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。集めた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=90/10) で精製し、4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (1.15 g) を無色の液体として得た。

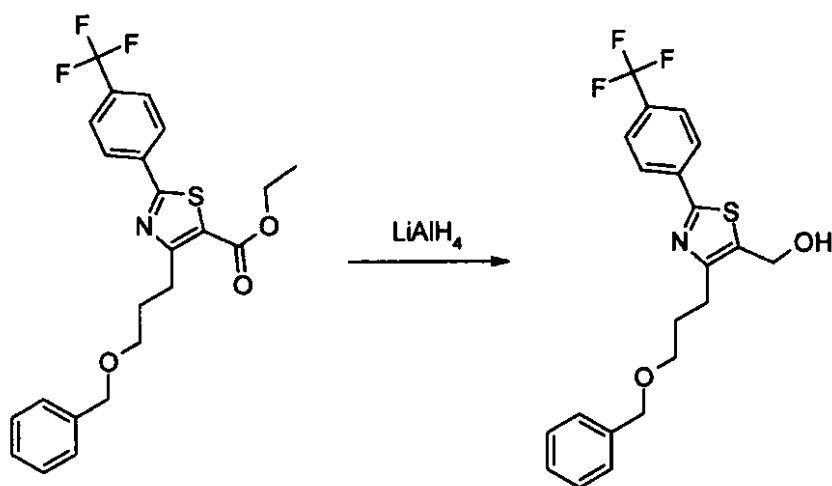
20

$C_{23}H_{22}F_3NO_3S$ (449.49), MS (ESI): 450 ($M+H^+$)。

【0264】

[4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール

【化 5 1】



30

40

4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル (2.76 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、1 M のリチウムアルミニウムヒドリドのテトラヒドロフラン溶液 (6.14 mL) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。酢酸エチルを加え、次いで、飽和の塩化アンモニウム水溶液を加えた。水相を分離し、そして酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=70

50

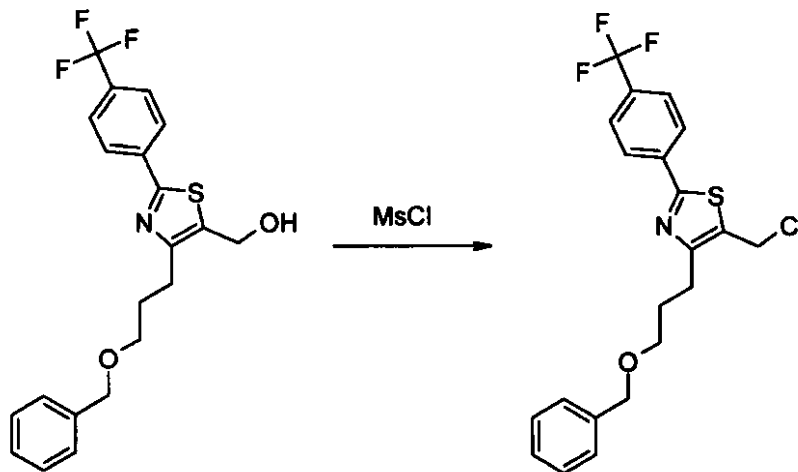
／30)で精製し、[4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール(1.69 g)を白色固体として得た。

C₂₁H₂₀F₃NO₂S (407.45), MS (ESI): 408 (M+H⁺)。

【0265】

4-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール

【化52】



10

20

[4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール(1.5 g)のジクロロメタン(15 mL)溶液に、トリエチルアミン(1.026 mL)及びメタンスルホニルクロリド(0.484 mL)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして水を加えた。水相を分離し、ジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=90/10)で精製し、4-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール(0.84 g)を黄色の油状物質として得た。

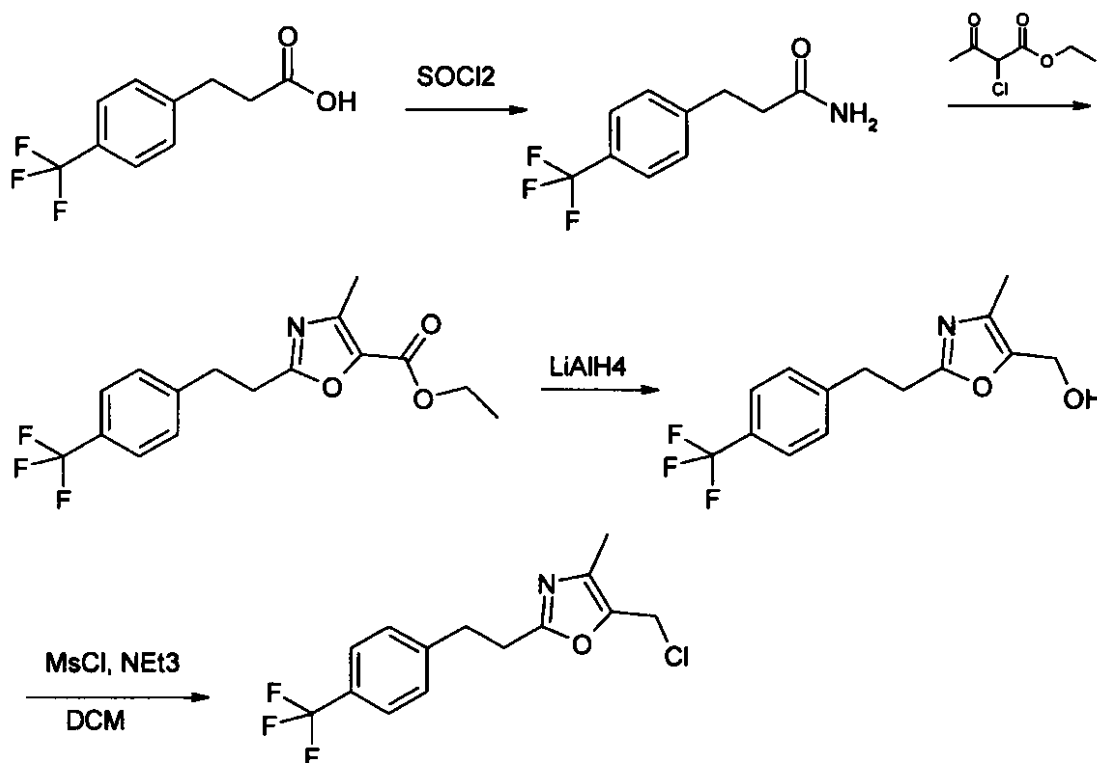
30

C₂₁H₁₉ClF₃NO₂S (425.90), MS (EI): 425 (M⁺)。

【0266】

5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール

【化 5 3】



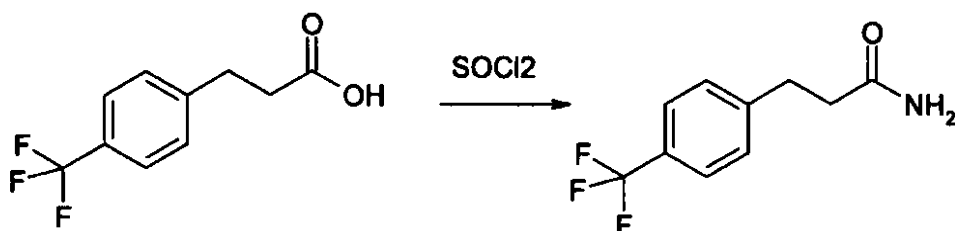
10

20

【0267】

3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド

【化 5 4】



30

4-(トリフルオロメチル)ヒドロキシ酸 (20.0 g) を、チオニルクロリド (150 ml) 中で3時間還流した。チオニルクロリドを減圧下で除去し、残留物をテトラヒドロフラン (150 ml) 中に溶解し、そして濃アンモニア水の攪拌溶液に滴下しながら加えた。反応混合物を室温で攪拌した。15分後、有機層を分離し、水層を酢酸エチル 100 ml で2回抽出した。集めた有機層を MgSO_4 で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオンアミド (18.6 g) を白色固体として得た。

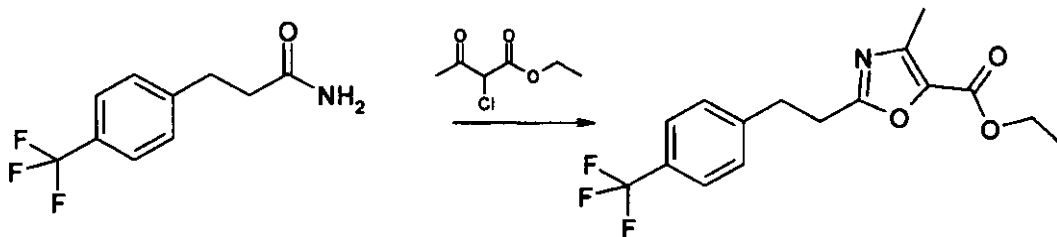
$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ (217, 19), $\text{MS}(\text{ESI})$: 218.1。

40

【0268】

4-メチル-2-[2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチル]-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化 5 5】

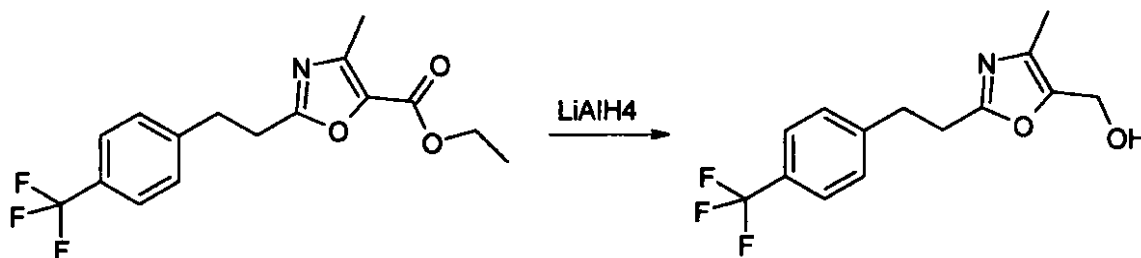


3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオンアミド (18.6 g) 及び 2-クロロアセト酢酸エチル (42.8 ml) を混合し、150℃で8時間攪拌した。過剰の2-クロロアセト酢酸エチルを減圧下 (オイルポンプ) で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで、石油ベンジン/酢酸エチル=3/1を溶出液として用いて精製し、4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (13.75 g) を油状物質として得た。
C₁₆H₁₆F₃NO₃ (327, 31), MS (ESI): 328.2。

【0269】

{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール

【化 5 6】



4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (9.70 g) を、テトラヒドロフラン (20 ml) に溶解し、そして、氷で冷却したリチウムアルミニウムヒドリド (1.13 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。その後、酢酸エチル (100 ml) 及び飽和のNH₄Cl溶液を加えた。沈殿物を、Celiteパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液の有機層を分離した。濾液の水層を酢酸エチル100 mlずつで2回抽出した。集めた有機層をMgSO₄で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで、石油ベンジン/酢酸エチル=1/1を溶出液として用いて精製し、{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール (4.20 g) を黄色の固体として得た。

C₁₄H₁₄F₃NO₂ (285, 27), MS (ESI): 286.2。

【0270】

5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール

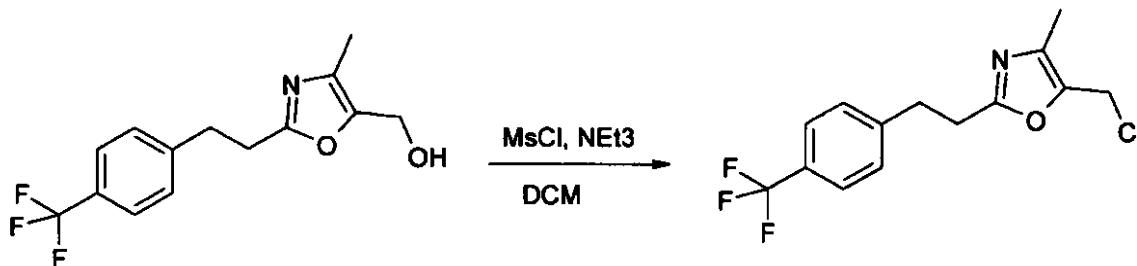
10

20

30

40

【化 5 7】



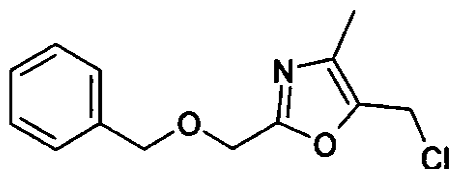
{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール-5-イル}-メタノール (4.20 g) をジクロロメタン (20 ml) に溶解し、氷浴で冷却した。トリエチルアミン (3.10 ml) を加え、次いで、メタンスルホンクロリド (1.37 ml) を加えた。氷浴を除去し、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾール (4.0 g) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{ClF}_3\text{NO}$ (303.71), $\text{MS}(\text{ESI})$: 304.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (酢酸エチル/ n -ヘプタン=1/1) = 0.52。

【0271】

2-ベンジルオキシメチル-5-クロロメチル-4-メチル-オキサゾール

【化 5 8】



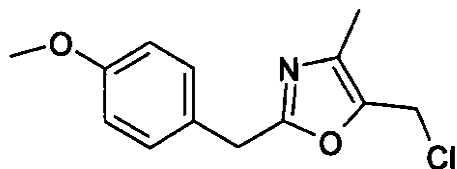
5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾールの項に記載の方法に従い、2-ベンジルオキシメチル-5-クロロメチル-4-メチル-オキサゾールを、ベンジルオキサ酢酸及び2-クロロアセト酢酸エチルから得た。

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (251.72), Rf (n -ヘプタン/酢酸エチル=1/1) = 0.51。

【0272】

5-クロロメチル-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-オキサゾール

【化 5 9】



5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル]-オキサゾールの項に記載の方法に従い、5-クロロメチル-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-オキサゾールを、4-メトキシフェニルアセトアミド及び2-クロロアセト酢酸エチルから得た。

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ (251.72), $\text{MS}(\text{ESI})$: 252.1 ($\text{M}+\text{H}^+$), Rf (n -ヘプタン/酢酸エチル=1/1) = 0.49。

【0273】

10

20

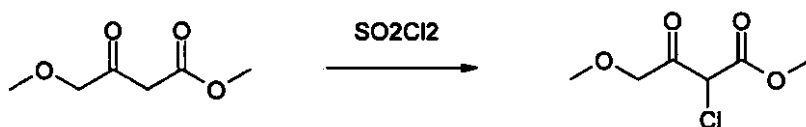
30

40

50

2-クロロ-4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチルエステル

【化60】



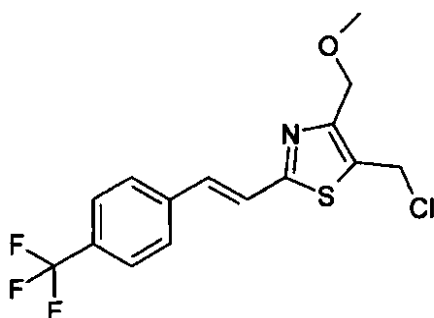
4-メトキシアセト酢酸メチル（46.0 g）をジクロロメタン（500 ml）に溶解した。スルフリルクロリド（28.1 ml）を一度に加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物を酢酸エチル（30 ml）に溶解し、水（100 ml）及びブライン（100 ml）で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで、n-ヘプタン／酢酸エチル＝5／1～2／1の傾斜溶出液を用いて精製し、2-クロロ-4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチルエステル（45.0 g）を黄色の油状物質として得た。
C₆H₉ClO₄（180.59），MS（ESI）：181.2（M+H⁺），R_f（n-ヘプタン／酢酸エチル＝2／1）＝0.31。

10

【0274】

5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾール

【化61】



20

5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾールの項に記載した方法に従い、5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾールを、4-(トリフルオロメチル)シンナムアミド及び2-クロロ-4-メトキシ-3-オキソ-酪酸メチルエステルから得た。

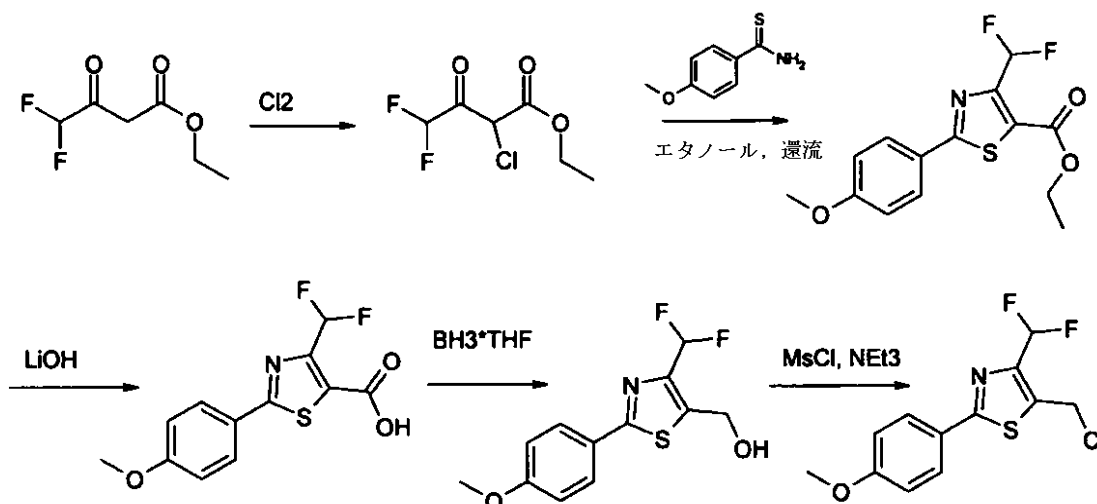
30

C₁₅H₁₃ClF₃NO₂S（347.79），MS（ESI）：348.0（M+H⁺）。

【0275】

5-クロロメチル-4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシ-フェニル)-チアゾール

【化 6 2】



10

【0276】

2-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル

【化 6 3】



20

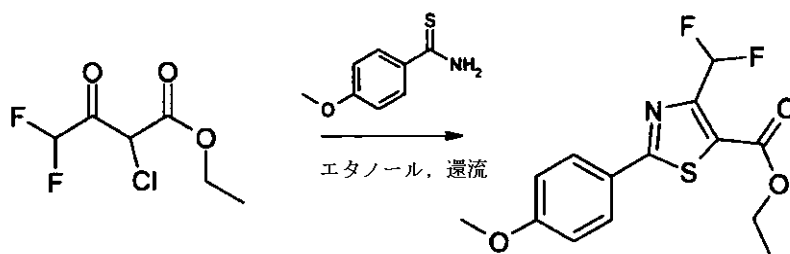
塩素を4, 4-ジフルオロアセト酢酸エチル(10.0 g)に通して、15分間室温で泡立たせた。その後、アルゴンを泡立たせた。2-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル(11.67 g)を、粗生成物として得、それを更に精製せずに用いた。

$C_6H_7ClF_2O_3$ (200.57), MS (ESI): 200.95 ($M+H^+$), R_f (n-ヘプタン/酢酸エチル=1/1)=0.10。

【0277】

4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化 6 4】



40

4-メトキシチオベンズアミド(8.84 g)をエタノール(100 ml)に溶解し、50℃に温めた。その後、2-クロロ-4, 4-ジフルオロ-3-オキソ-酪酸エチルエステル(10.59 g)を加え、反応混合物を還流下で3時間攪拌した。冷却した反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーで、酢酸エチル/石油ベンジン=1/4の溶出液を用いて精製し、4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(7.04 g)を淡黄色の固体として得た。

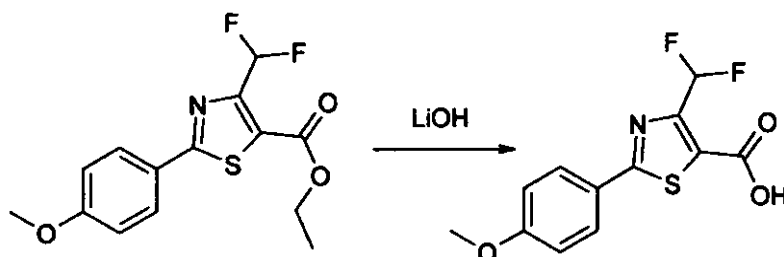
$C_{14}H_{13}F_2NO_3S$ (313.33), MS (ESI): 313.95 ($M+H^+$)

。

50

【0278】

4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸
【化65】



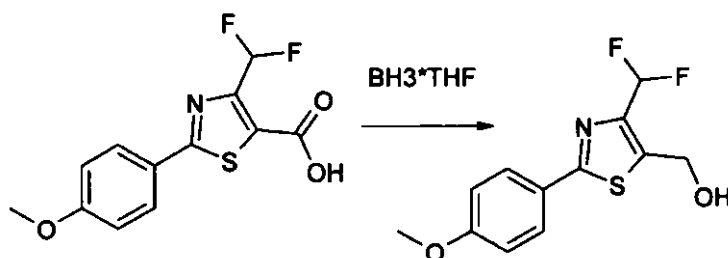
10

4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸エチルエステル(3.0 g)をテトラヒドロフラン(90 ml)に溶解した。水(30 ml)に溶解した水酸化リチウム(2.29 g)を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。濃酢酸をpHが~6になるまで加え、その後、テトラヒドロフランを減圧下で除去した。残留水相を酢酸エチルで100 mlずつ3回抽出した。集めた有機層をMgSO₄で乾燥した。その後、溶媒を減圧下で除去し、4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸(2.73 g)を淡黄色の固体として得た。C₁₂H₉F₂NO₃S(285.27), MS(ESI): 285.90(M+H⁺)。

【0279】

20

[4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール
【化66】



30

4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-カルボン酸(2.73 g)を、テトラヒドロフラン(30 ml)に溶解した。1 Mのボランテトラヒドロフラン錯体溶液(23 ml)を加え、反応混合物を40℃で3時間撹拌した。冷却した反応混合物を氷水上に注ぎ、酢酸エチル100 mlずつで3回抽出した。集めた有機層をMgSO₄で乾燥した。その後、溶媒を減圧下で除去し、[4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール(2.70 g)を得た。

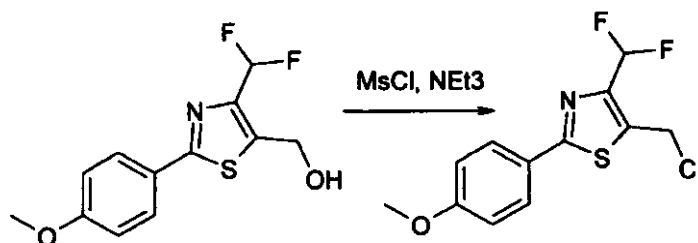
C₁₂H₁₁F₂NO₂S(271.29), MS(ESI): 272.0(M+H⁺)。

【0280】

40

5-クロロメチル-4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール
【化67】

【化 6 7】



〔4-ジフルオロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-イル〕
 -メタノール (2.70 g) を、ジクロロメタン (15 ml) に溶解し、そして氷浴で冷
 却した。トリエチルアミン (2.07 ml) を加え、次いで、メタンスルホニルクロリド
 (0.92 ml) を加えた。氷浴を除去し、混合物を室温で終夜撹拌した。その後、トリ
 エチルアミン (2.07 ml) 及びメタンスルホニルクロリド (0.92 ml) を再び加え
 、反応混合物を室温で更に4時間撹拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、Mg
 SO₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去し、粗製の5-クロロメチル-2-(4-メト
 キシフェニル)-チアゾール (3.0 g) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

10

C₁₂H₁₀ClF₂NO₂S (289.73), MS (ESI): 289.9 (M+H⁺)
 , R_f (酢酸エチル/ : n-ヘプタン = 1/1) = 0.76。

20

【0281】

方法Jによる基本構造の合成

〔2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチ
 ル)-オキサゾール-5-イル〕-メタノール、及び5-クロロメチル-2-(4-メト
 キシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾー
 ル

20

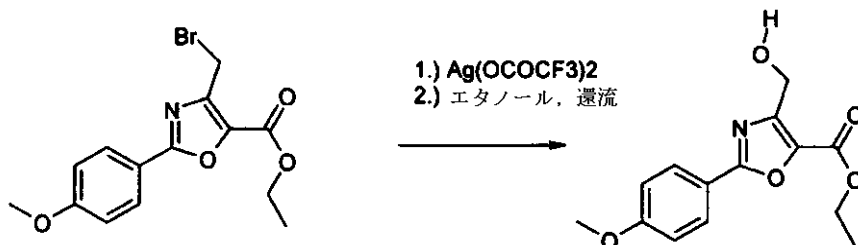
Chemical reaction scheme showing the bromination of 4-methoxyphenyl 2-methyl-5-oxo-1,3-dioxol-2-ylideneacetate with NBS to form 2-bromo-4-methoxyphenyl 2-methyl-5-oxo-1,3-dioxol-2-ylideneacetate.

30

40

4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸 エチル エステル

【化 70】



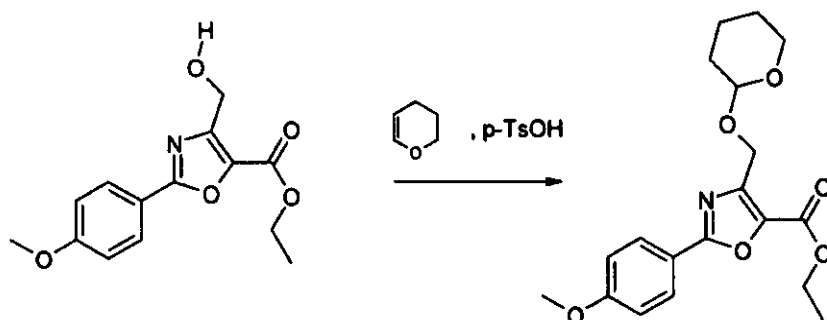
粗製の 4-ブロモメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (30.7 g) を、無水のジメチルホルムアミド (170 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸銀 (29.95 g) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。ブライン (100 ml) を加え、そして混合物を 1 時間撹拌した。反応混合物を Celite パッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。混合物を 3 時間還流加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで 5 回抽出した。集めた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル = 5/1 ~ 酢酸エチルで傾斜溶出する) で精製し、4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (17.8 g) を固体として得た。

$C_{14}H_{15}NO_5$ (277.28), MS (ESI): 278.1 ($M+H^+$), Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/2) = 0.11。

【0284】

2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル

【化 71】



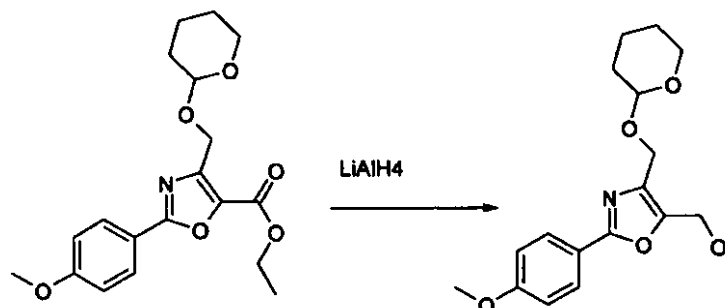
4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (10.0 g) を、ジクロロメタン (85 ml) に溶解した。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (4.0 ml) 及びピリジニウム・p-トルエンスルホナート (1.85 mg) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル = 4/1 ~ 1/1 の傾斜溶出液) で精製し、2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (12.3 g) を油状物質として得た。

$C_{19}H_{23}NO_6$ (361.40), MS (ESI): 362.2 ($M+H^+$), 278.2 ($M-THP+H^+$), Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/1) = 0.56。

【0285】

[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール

【化 7 2】



10

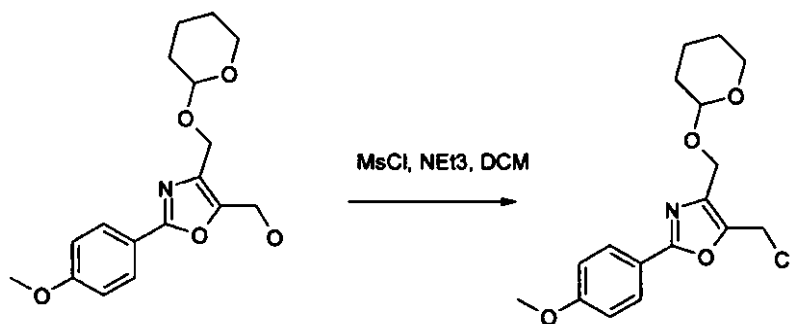
冷却したリチウムアルミニウムヒドريد (2.73 g) のテトラヒドロフラン (180 ml) 中の懸濁液に、2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-カルボン酸エチルエステル (12.3 g) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液を 0℃ で加えた。氷浴を除去して、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷浴で再度冷却し、そして、酢酸エチル (100 ml) を加え、次いで、メチル-tert-ブチルエーテル (30 ml) を加えた。その後、水酸化ナトリウム (10.92 g) の水溶液 (12.3 ml) を加えた。固体の沈殿物を、Celite プラグを通して濾過した。濾液を $MgSO_4$ で乾燥し、[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール (11.8 g) を固体として得た。
 $C_{17}H_{21}NO_5$ (319.36), MS (ESI): 320.2 ($M+H^+$), Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/1) = 0.18。

20

【0286】

5-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール

【化 7 3】



30

[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール (2.0 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、そして、氷浴で冷却したトリエチルアミン (0.88 ml) を加え、次いで、メタンスルホンクロリド (0.49 ml) を加えた。氷浴を除去し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して、5-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール (2.5 g) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

40

$C_{17}H_{20}ClNO_4$ (337.81), MS (ESI): 338.2 ($M+H^+$), Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/1) = 0.42。

【0287】

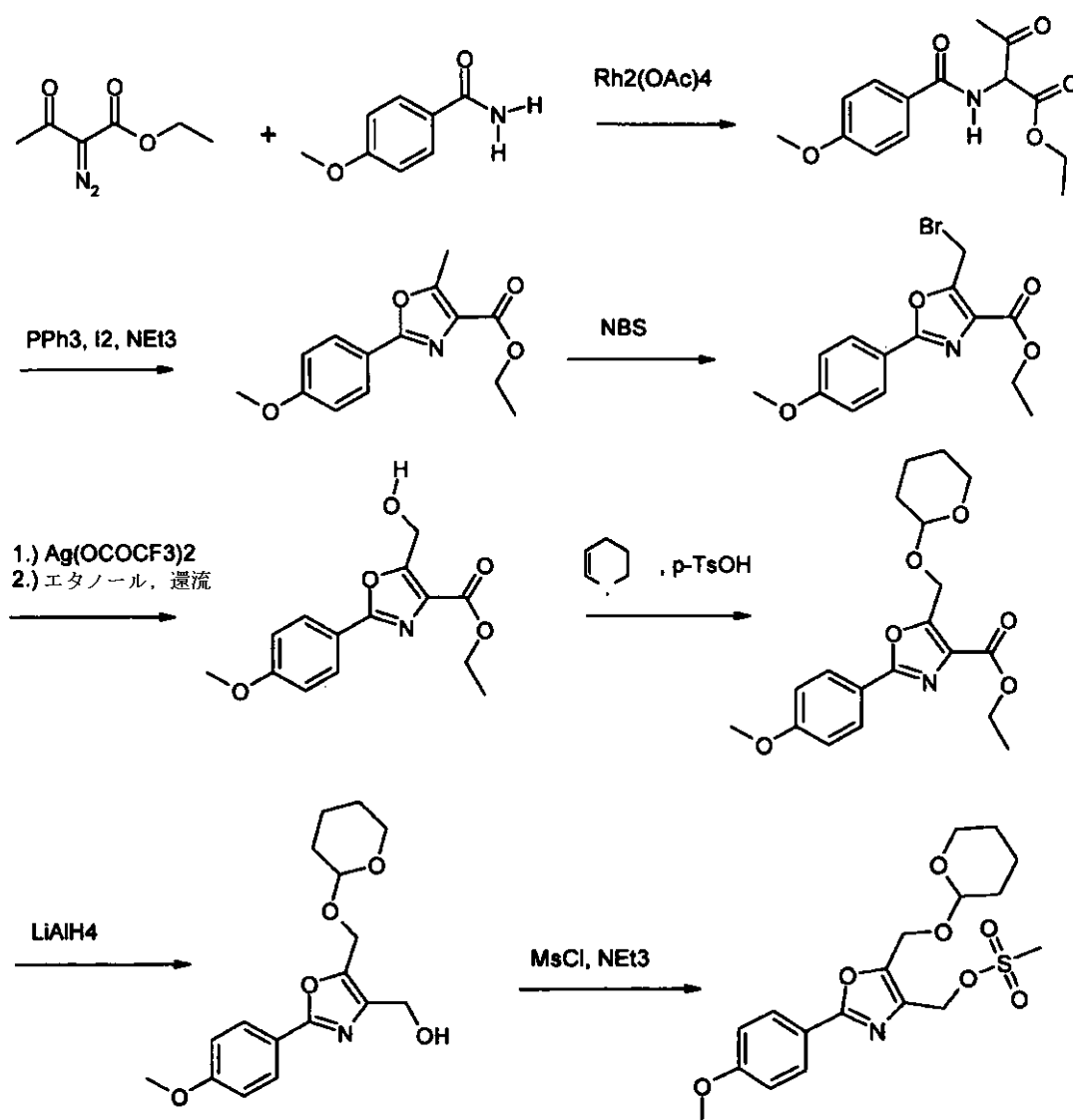
方法 K に基づく基本構造の合成：

[2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イル]-メタノール、及びメタンスルホン酸 2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール

50

ル-4-イルメチルエステル

【化74】



10

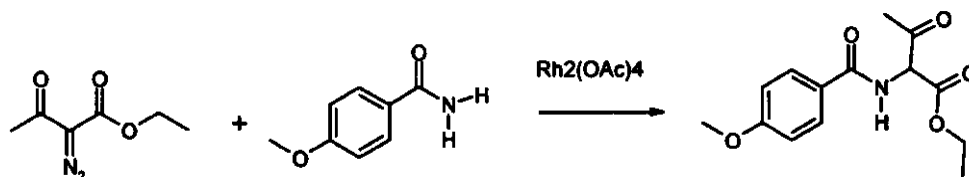
20

30

【0288】

2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-3-オキソ酪酸エチルエステル

【化75】



40

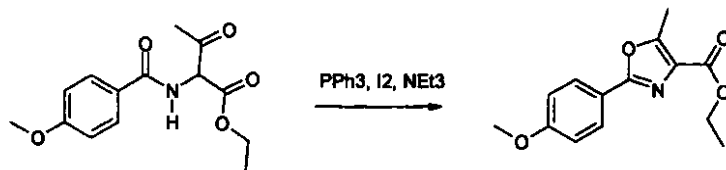
2-ジアゾ-3-オキソブタン酸エチル (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1998, 59 1-600) (12.1 g) の 1, 2-ジクロロエタン (100 ml) 溶液を、4-メトキシベンズアミド (9.0 g) 及び酢酸ロジウム (II) 二量体 (1.05 g) の沸騰した無水 1, 2-ジクロロエタン (200 ml) 溶液に滴下しながら加えた。混合物を 30 分間還流し、冷却し、減圧下で蒸発させ、そして、シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-3-オキソ酪酸エチルエステル (11.3 g) を得た。

C₁₄H₁₇NO₅ (279.30), MS (ESI): 280.2 (M+H⁺), R_f (酢酸エチル/n-ヘプタン=1/1)=0.32。

50

【0289】

2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸 エチル
エステル
【化76】



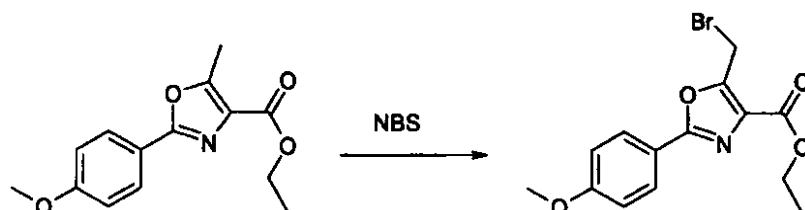
10

トリエチルアミン (23.2 ml) 及び 2-(4-メトキシベンゾイルアミノ)-3-オキソ-酪酸エチルエステル (11.3 g) のジクロロメタン (200 ml) 溶液を、ヨウ素 (20.5 g) 及びトリフェニルホスフィン (21.2 g) の無水ジクロロメタン (500 ml) 溶液に、攪拌しながらこの順に加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製し、2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (6.0 g) を淡黄色の固体として得た。
C₁₄H₁₅NO₄ (261.28), MS (ESI): 262.2 (M+H⁺), R_f (酢酸エチル/n-ヘプタン=2/1)=0.31。

20

【0290】

5-ブロモメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エ
チルエステル
【化77】



30

2-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-オキサゾール-4-カルボン酸エチル
エステル (6.0 g) の沸騰したテトラクロロメタン (100 ml) 溶液に、2,2'-
アゾビス (2-メチルプロピオンニトリル) (1.51 g) 及びN-ブロモスクシンイミ
ド (4.9 g) の混合物を小分けして加えた。反応混合物を3時間還流した。冷却した反
応混合物を、Celiteパッドを通して濾過し、そして溶媒を減圧下で除去し、粗製の5-ブ
ロモメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエ
ステル (10.6 g) を得た。副生成物として、ジブロモ体が含まれていた。この物質は
、更に精製せずに次の工程で用いた。

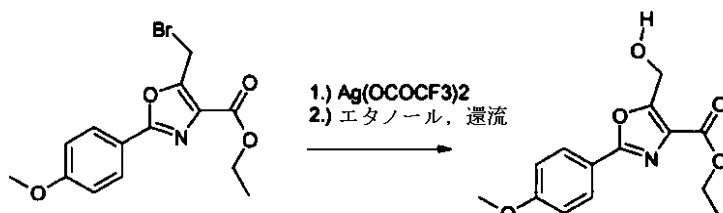
C₁₄H₁₄BrNO₄ (340.18), MS (ESI): 340.0 及び 342.0 (M+H⁺), R_f (酢酸エチル/n-ヘプタン=2/1)=0.27)。

40

【0291】

5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン
酸エチルエステル

【化 7 8】



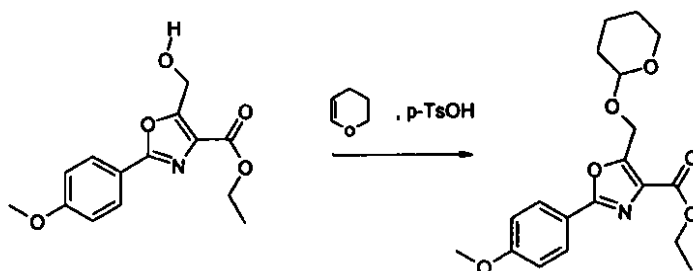
5-ブロモメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (8.0 g) を、無水のジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解した。トリフルオロ酢酸銀 (7.8 g) を加え、そして、混合物を室温で2時間攪拌した。ブライン (30 ml) を加え、混合物を2時間攪拌した。反応混合物をCeliteパッドを通して濾過し、溶媒を減圧下で除去し、得られた残留物をエタノール (200 ml) に溶解した。混合物を3時間還流下で加熱した。その後、溶媒を減圧下で除去し、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで5回抽出した。集めた有機層を MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル = 2/3 ~ 酢酸エチルの傾斜溶出液) で精製し、5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (4.8 g) を固体として得た。

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (277.28), MS (ESI): 278.1 ($\text{M} + \text{H}^+$), Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/2) = 0.09。

【0292】

2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル

【化 7 9】



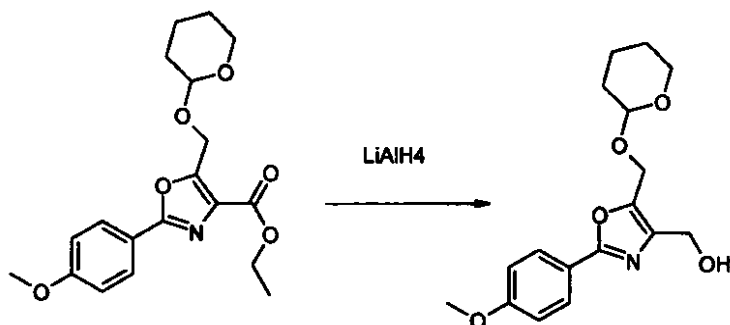
5-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (4.8 g) を、ジクロロメタン (75 ml) に溶解した。3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.9 ml) 及びピリジニウム・パラートルエンスルホナート (870 mg) を加え、そして、反応混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル = 2/3 ~ 1/1 の傾斜溶出液) で精製し、2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (5.3 g) を得た。

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ (361.40), MS (ESI): 362.2 ($\text{M} + \text{H}^+$), 278.1 ($\text{M} - \text{THP} + \text{H}^+$)。

【0293】

[2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イル]-メタノール

【化 80】



10

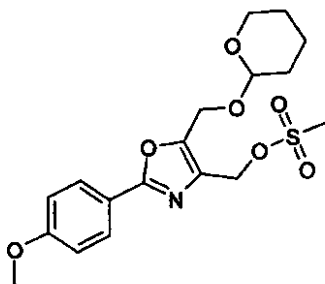
2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-カルボン酸エチルエステル (5.3 g) を テトラヒドロフラン (100 ml) に溶解し、そして、氷浴で冷却した。1 M のリチウムアルミニウムヒドريدのテトラヒドロフラン溶液 (21.8 ml) を加えた。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を氷浴で再度冷却し、そして、水 (6 ml)、15% NaOH (12 ml)、水 (18 ml) をこの順に加えた。室温で1時間攪拌した後、反応混合物をCeliteパッドを通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液をMgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル=6/4→9/1→酢酸エチルの傾斜溶出液) で精製し、[2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イル]-メタノール (3.0 g) を得た。
C₁₇H₂₁N₃O₅ (319.36), MS (ESI): 320.2 (M+H⁺)。

20

【0294】

メタンスルホン酸 2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イルメチルエステル

【化 81】



30

[2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イル]-メタノール (0.44 g) をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、氷浴で冷却した。トリエチルアミン (0.29 ml) を加え、次いで、メタンスルホンクロリド (0.13 ml) を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、その後、氷浴を取り除き、得られた混合物を室温で更に1時間攪拌した。反応混合物を水、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、メタンスルホン酸 2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イルメチルエステル (0.55 mg) を油状物質として得、それを更に精製せずに用いた。

40

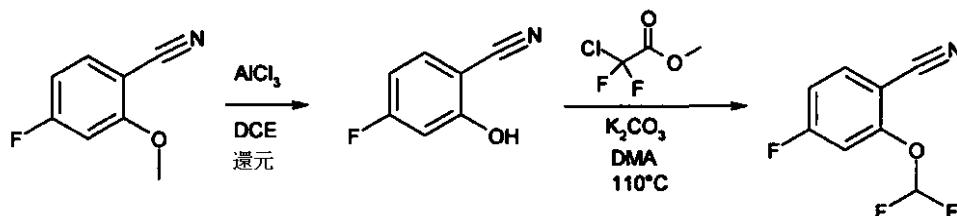
C₁₈H₂₃N₃O₇S (397.45), MS (ESI): 398.2 (M+H⁺)。

【0295】

方法Nによる基本構造の合成

2-ジフルオロメトキシ-4-フルオロベンゾニトリル

【化 8 2】



4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルを既存の出版物（日本特許第9143139号）に従って製造した。4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル（1 g）のジクロロエタン（15 mL）溶液に、三塩化アルミニウム（1.1 g）を加えた。混合物を1日還流し、その後、水中に徐々に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を10%の水酸化ナトリウム水溶液で2回洗浄した。集めた塩基層を酢酸エチルで2回洗浄し、濃塩酸水溶液で酸性にし、そして酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、4-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル（0.78 g）を白色固体として得た。

C_7H_4FNO （137.11），MS（ESI）：138.17（ $M+H^+$ ）。

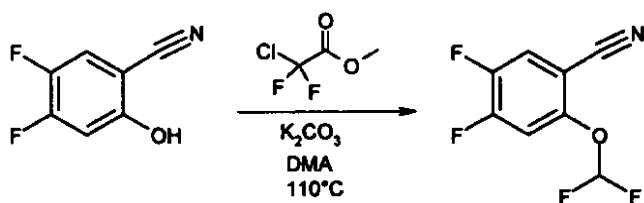
4-フルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル（4.6 g）の無水ジメチルアセトアミド（15 mL）溶液に、クロロジフルオロ酢酸メチル（6.8 g）及び炭酸カリウム（6.5 g）を加えた。得られた混合物をアルゴンを泡立たせて脱気し、110℃で2時間加熱し、その後、更に、クロロジフルオロ酢酸メチル（6.5 g）及び炭酸カリウム（6.5 g）を加えた。混合物を110℃で更に1時間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り込み、水酸化ナトリウムの1Mの水溶液で2回、水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン100～ヘプタン／酢酸エチル＝80／20の傾斜溶出液）で精製し、2-ジフルオロメトキシ-4-フルオロベンゾニトリル（4.78 g）を黄色を帯びた液体として得た。

$C_8H_4F_3NO$ （187.12），MS（ESI）：188.0（ $M+H^+$ ）。

【0296】

2-ジフルオロメトキシ-4, 5-ジフルオロベンゾニトリル

【化 8 3】



市販されている4, 5-ジフルオロ-2-ヒドロキシベンゾニトリル（1 g）の無水ジメチルアセトアミド（5 mL）の溶液に、クロロジフルオロ酢酸メチル（1.3 g）及び炭酸カリウム（2.8 g）を加えた。混合物中にアルゴンを泡立たせて脱気し、そして、110℃で1.5時間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り込み、1Mの水酸化ナトリウム水溶液で2回、更に水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン100～ヘプタン／酢酸エチル＝80／20の傾斜溶出液）で精製し、2-ジフルオロメトキシ-4, 5-ジフルオロベンゾニトリル（0.42 g）を黄色を帯びた液体として得た。

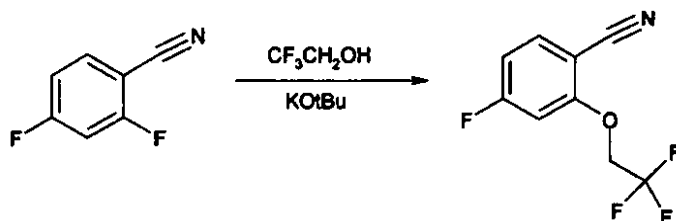
$C_8H_3F_4NO$ （205.11），MS（EI）：205（ M^+ ）。

【0297】

方法Mによる基本構造の合成

4-フルオロ-2-（2, 2, 2-トリフルオロエトキシ）ベンゾニトリル

【化 8 4】



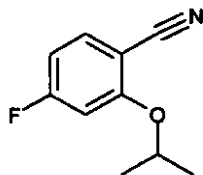
トリフルオロエタノール（359 mg）の無水テトラヒドロフラン（3 mL）溶液に、1 Mのカリウム *tert*-ブトキシドの *tert*-ブタノール溶液（3.6 mL）を5℃で徐々に加えた。溶液を30分間5℃で攪拌し、そして徐々に2,4-ジフルオロベンゾニトリル（500 mg）の無水のテトラヒドロフラン（3 mL）溶液に5℃で加えた。混合物を1時間5℃で攪拌し、その後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン100～ヘプタン／酢酸エチル＝90／10の傾斜溶出液）で精製し、4-フルオロ-2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-ベンゾニトリル（640 mg）を白色固体として得た。

C₉H₅F₄NO（219.14），MS（ESI）：220（M+H⁺）。

【0298】

4-フルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゾニトリル

【化 8 5】



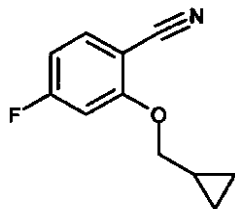
4-フルオロ-2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-ベンゾニトリルの項に記載した方法に従い、4-フルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゾニトリルを、2,4-ジフルオロベンゾニトリル及びイソプロパノールから得た。

C₁₀H₁₀FNO（179.20），MS（ESI）：180（M+H⁺）。

【0299】

2-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-ベンゾニトリル

【化 8 6】



4-フルオロ-2-（2,2,2-トリフルオロエトキシ）-ベンゾニトリルの項に記載した方法に従い、2-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-ベンゾニトリルを、2,4-ジフルオロベンゾニトリル及びシクロプロピルメタノールから得た。

C₁₁H₁₀FNO（191.21），MS（EI）：205（M⁺）。

【0300】

以下の実施例は、方法Bに従って製造された。

〔実施例1〕

3-〔2-メトキシ-4-〔2-（4-トリフルオロメチル-フェニル）-4-（4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-

10

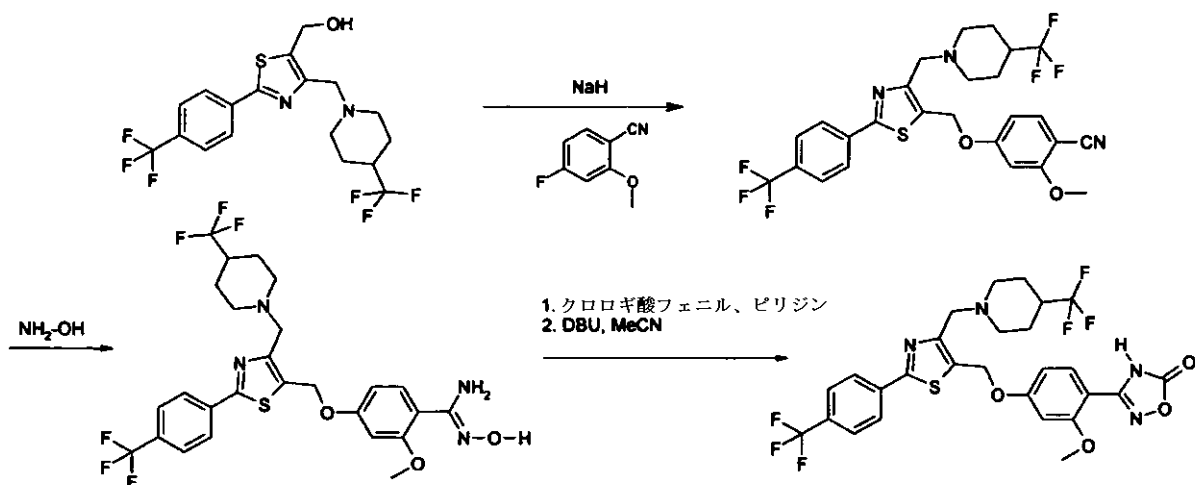
20

30

40

50

フェニル} - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 8 7】

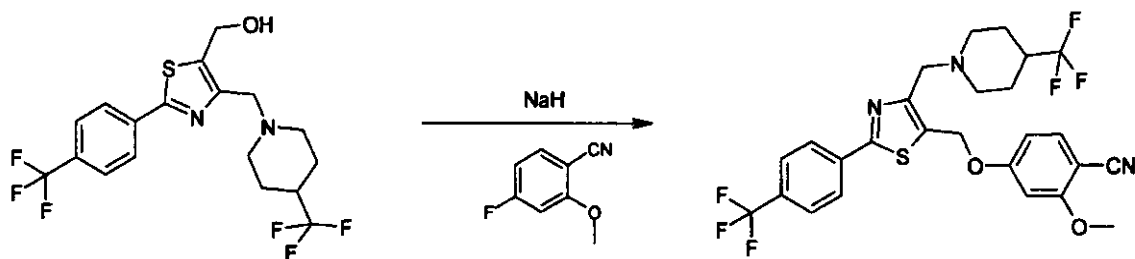


10

20

【 0 3 0 1】

2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズ
ニトリル
【化 8 8】



30

40

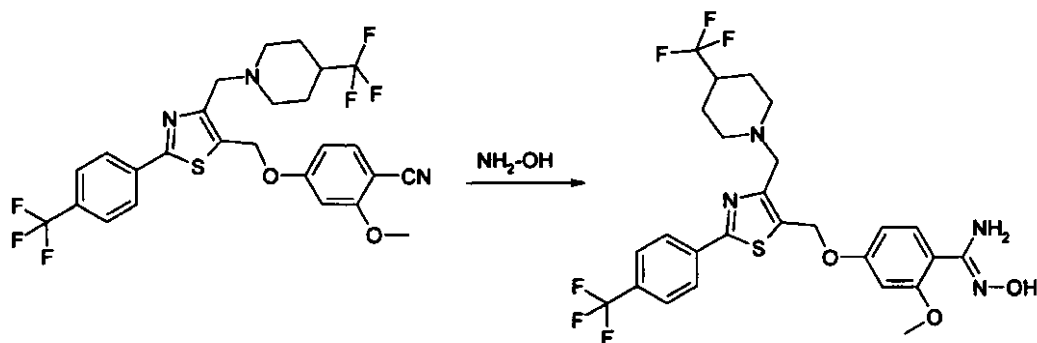
[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール (474 mg) のジメチルホルムアミド (2.9 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (60 mg) を加えた。混合物を 30 分間 0℃ で攪拌し、その後、4-フルオロ-2-メトキシベンズニトリル (208 mg) を加えた。30 分間 0℃ で攪拌した後、温度を室温まで温め、そして、反応混合物を 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタン/水を残留物に加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 95/5) で精製し、2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズニトリル (279 mg) を得た。

C₂₆H₂₃F₆N₃O₂S (555.55), MS (ESI): 556 (M+H⁺)

【 0 3 0 2】

N-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメ
トキシ]-ベンズアミジン

【化 8 9】



10

2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズニトリル (279 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 及びメタノール (1.5 mL) の溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (323 mg) を、次いでトリエチルアミン (0.69 mL) を加えた。混合物を 60 °C で終夜加熱した。室温に冷却した後、混合物を水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100 → ジクロロメタン/メタノール = 95/5 の傾斜溶出液) で精製し、N-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミジン (154 mg) を得た。

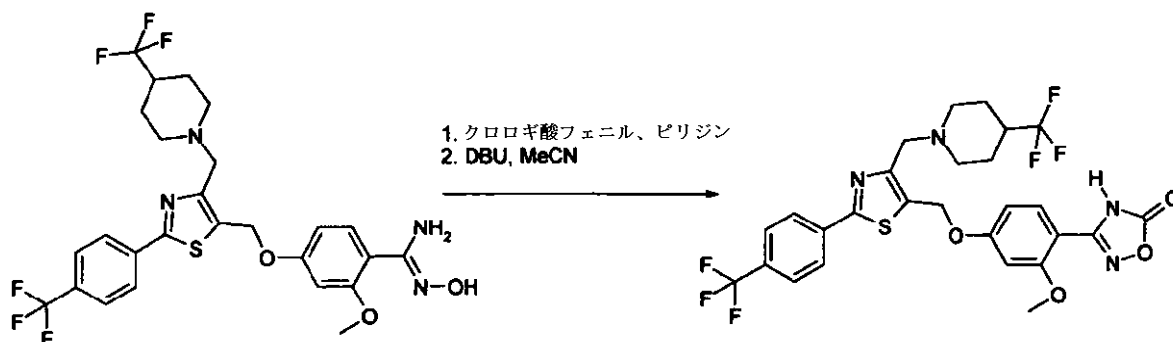
20

C₂₆H₂₆F₆N₄O₃S (588.58), MS (ESI): 589 (M⁺ + H)。

【0303】

3-{2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化 9 0】



30

N-ヒドロキシ-2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミジン (150 mg) の無水ジクロロメタン (5 mL) 溶液に、0 °C でピリジン (50 μL) を、次いで、クロロギ酸フェニル (40 μL) を滴下しながら加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、その後、水及びジクロロメタンを加えた。水層を分離し、そしてジクロロメタンで抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。アセトニトリル (2.7 mL) 中の残留物の溶液に、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (60 μL) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を、テトラヒドロフラン/酢酸エチル = 50/50 溶液に取り込み、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100 → ジクロロメタン/メタノール = 90/10 の傾斜溶出液) で精製し、3-{

40

50

2-メトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (105 mg) を得た。
 $C_{27}H_{24}F_6N_4O_4S$ (614.57), MS (EI): 614 (M^+)。

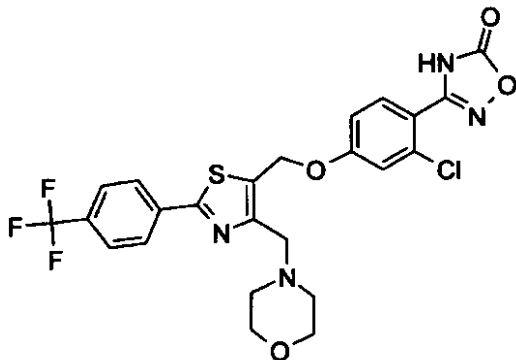
【0304】

〔実施例2〕

3-{2-クロロ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化91】

10



20

実施例1に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の2-クロロ-4-フルオロ-ベンゾニトリルから得た。
 $C_{24}H_{20}ClF_3N_4O_4S$ (552.96), MS (EI): 552 (M^+)。

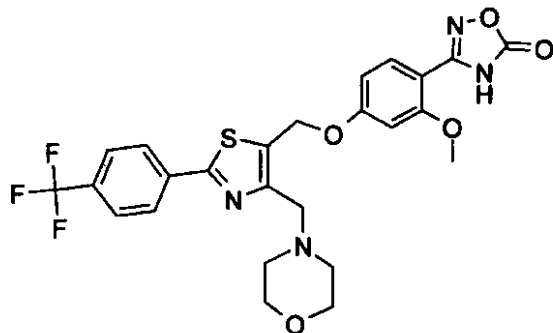
【0305】

〔実施例3〕

3-{2-メトキシ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化92】

30



40

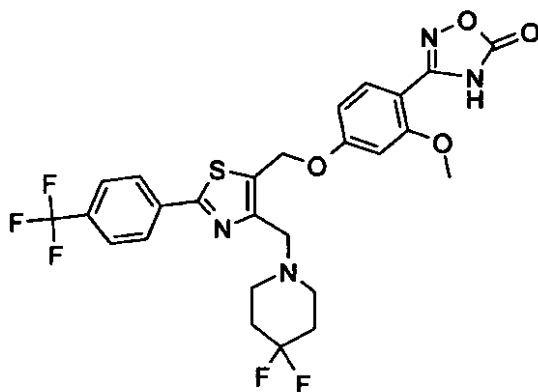
実施例1に記載した方法に従い、3-{2-メトキシ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。
 $C_{25}H_{23}F_3N_4O_5S$ (548.54), MS (ESI): 549 ($M+H^+$)。

【0306】

50

〔実施例 4〕

3- {4- [4- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン
【化 9 3】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {4- [4- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、4- (4, 4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

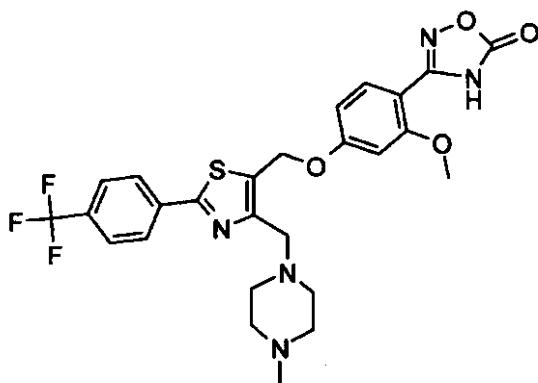
20

C₂₆H₂₃F₅N₄O₄S (582.55), MS (ESI): 583 (M+H⁺).

【0307】

〔実施例 5〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン
【化 9 4】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、[4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

40

C₂₆H₂₆F₃N₅O₄S (561.59), MS (ESI): 562 (M+H⁺).

【0308】

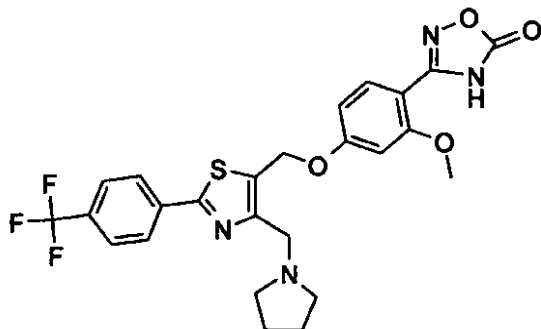
〔実施例 6〕

3- {2-メトキシ-4- [4-ピロリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロ

50

メチルフェニル}-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 9 5】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4-ピロリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、[4-ピロリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532.54), MS (ESI): 533 (M+H⁺)。

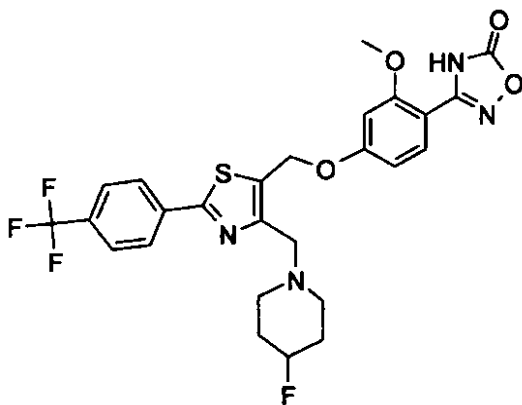
【0309】

20

〔実施例 7〕

3- {4- [4- (4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 9 6】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {4- [4- (4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、[4- (4-フルオロピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

40

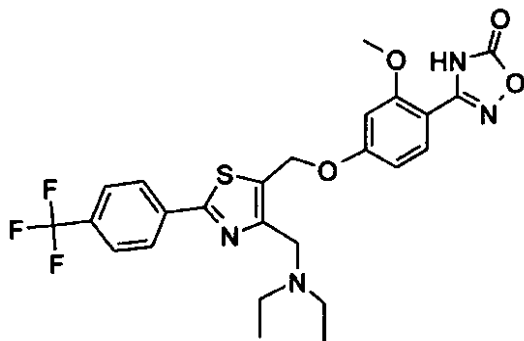
C₂₆H₂₄F₄N₄O₄S (564.56), MS (ESI): 565 (M+H⁺)。

【0310】

〔実施例 8〕

3- {4- [4-ジエチルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 97】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {4- [4-ジエチルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、[4-ジエチルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

C₂₅H₂₅F₃N₄O₄S (534.56), MS (ESI): 535 (M+H⁺)。

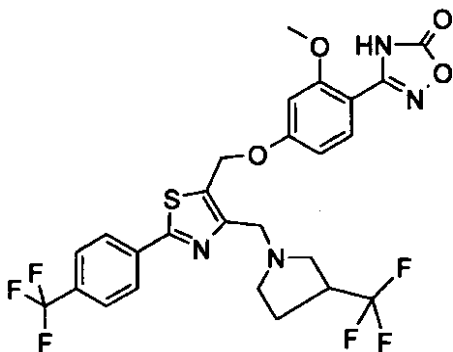
【0311】

〔実施例 9〕

3- {2-メトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

20

【化 98】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、ラセミ体の 3- {2-メトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、ラセミ体の [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (3-トリフルオロメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

C₂₆H₂₂F₆N₄O₄S (600.54), MS (ESI): 601 (M+H⁺)。

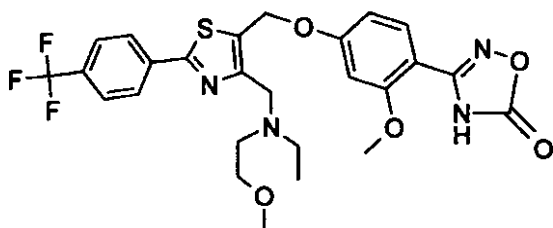
40

【0312】

〔実施例 10〕

3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミノ]-メチル}-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化 9 9】



実施例 1 に記載した方法に従い、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、[4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル)-アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル] -メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

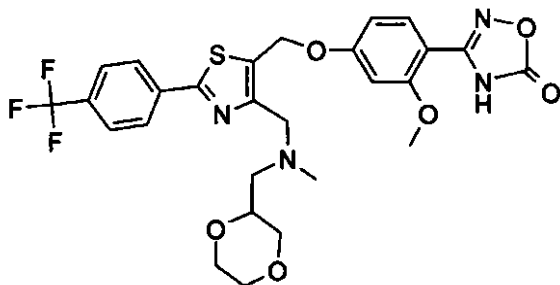
$C_{26}H_{27}F_3N_4O_5S$ (564.59), MS (CI) : 565 ($M+H^+$)。

【0313】

〔実施例 11〕

3- {4- [4- [([1, 4] ジオキサソ-2-イルメチル-メチル-アミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 100】



実施例 1 に記載した方法に従い、ラセミ体の 3- {4- [4- [([1, 4] ジオキサソ-2-イルメチル-メチル-アミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、ラセミ体の [4- [([1, 4] ジオキサソ-2-イルメチル-メチル-アミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル] -メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

$C_{27}H_{27}F_3N_4O_6S$ (592.60), MS (ESI) : 593 ($M+H^+$)。

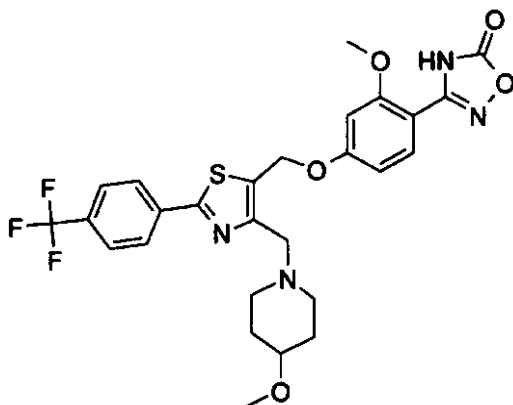
【0314】

〔実施例 12〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

40

【化 101】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、[4- (4-メトキシ-ピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

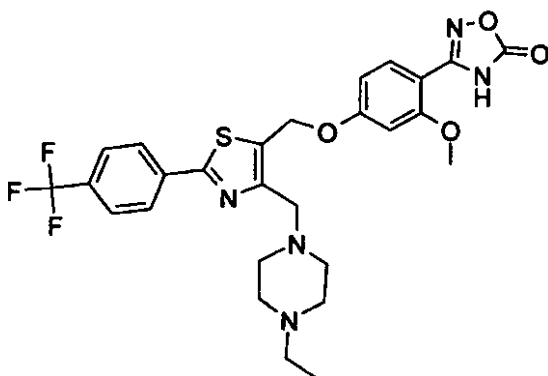
C₂₇H₂₇F₃N₄O₅S (576.60), MS (ESI): 577 (M+H⁺)。 20

【0315】

〔実施例 13〕

3- {4- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 102】



30

実施例 1 に記載した方法に従い、3- {4- [4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、[4- (4-エチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び市販の 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリルから得た。

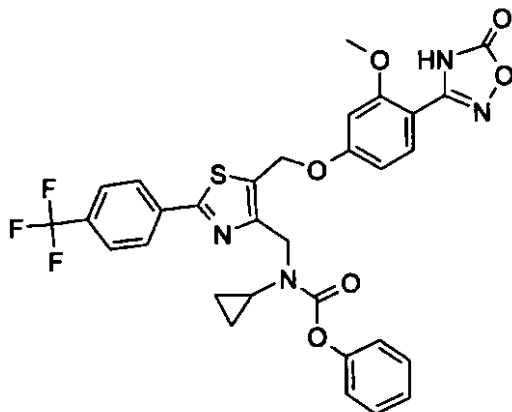
C₂₇H₂₈F₃N₅O₄S (575.61), MS (ESI): 576 (M+H⁺)。 40

【0316】

〔実施例 14〕

シクロプロピル-[5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチル]-カルバミド酸フェニルエステル

【化 1 0 3】



10

実施例 1 に記載した方法に従い、シクロプロピル－[5－[3－メトキシ－4－（5－オキソ－4，5－ジヒドロ－[1，2，4]オキサジアゾール－3－イル）－フェノキシメチル]－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－4－イルメチル]－カルバミド酸フェニルエステルを、[4－シクロプロピルアミノメチル－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イル]－メタノール及び市販の 4－フルオロ－2－メトキシベンゾニトリルから得た。オキサジアゾロン環生成反応工程の間、第二級シクロプロピルアミンをクロロギ酸フェニルと反応させて、引用したカルバミド酸フェニルを得た。

20

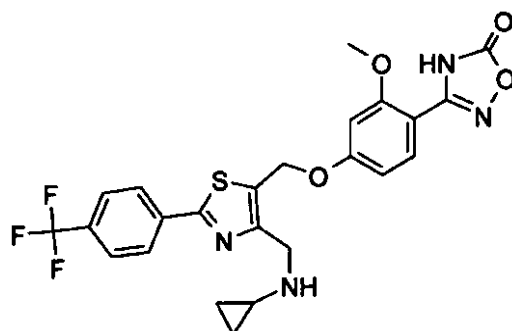
C 3 1 H 2 5 F 3 N 4 O 6 S (6 3 8 . 6 3) , M S (C I) : 6 3 9 (M + H ⁺) 。

【 0 3 1 7 】

〔実施例 1 5〕

3－{4－[4－シクロプロピルアミノメチル－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イルメトキシ]－2－メトキシ－フェニル}－4 H－[1，2，4]オキサジアゾール－5－オン

【化 1 0 4】



30

シクロプロピル－[5－[3－メトキシ－4－（5－オキソ－4，5－ジヒドロ－[1，2，4]オキサジアゾール－3－イル）－フェノキシメチル]－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－4－イルメチル]－カルバミド酸フェニルエステル（32.6 mg）のエチレングリコール（2 mL）溶液に、飽和の水酸化カリウム水溶液（2 mL）を加えた。混合物を封管内で、マイクロウエーブ照射下、100℃で25分間攪拌し、その後、更に120℃で10分間、最終的に140℃で15分間攪拌した。その後、それをジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン100→ジクロロメタン／メタノール＝90／10の傾斜溶出液）で精製し、3－{4－[4－シクロプロピルアミノメチル－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イルメトキシ]－2－メトキシ－フェニル}－4 H－[1，2，4]オキサジアゾール－5－オン（9.5 mg）を得た。

40

50

$C_{24}H_{21}F_3N_4O_4S$ (518.52), MS (ESI) : 519 ($M+H^+$).

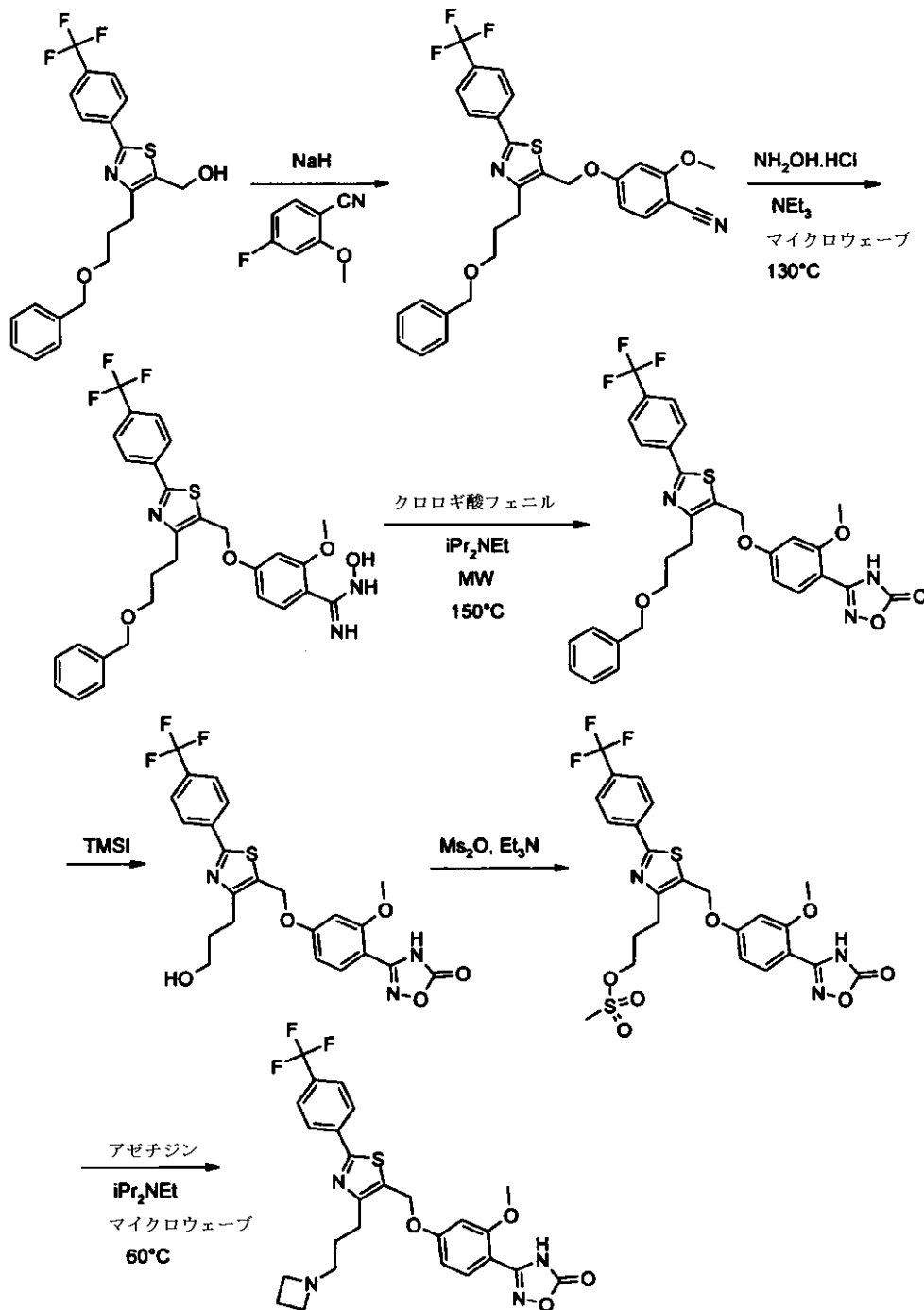
【0318】

以下の実施例は方法Dに従って製造され、ここで、初めの2つの反応工程は、方法Bにより行われた。

〔実施例16〕

3- { 4- [4- (3-アゼチジン-1-イル-プロピル) - 2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] - 2-メトキシ-フェニル } - 4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

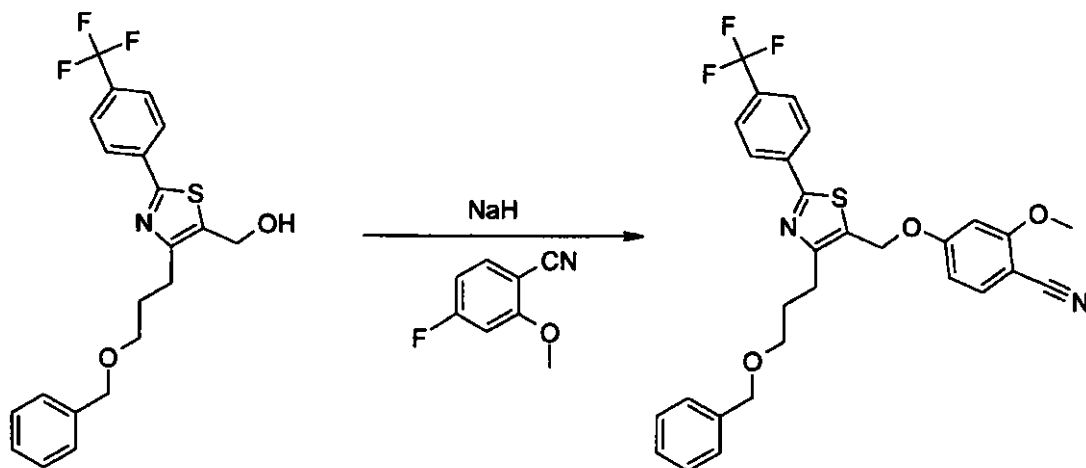
【化105】



【0319】

4- [4- (3-ベンジルオキシ-プロピル) - 2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] - 2-メトキシ-ベンゾニトリル

【化 106】



10

20

30

40

50

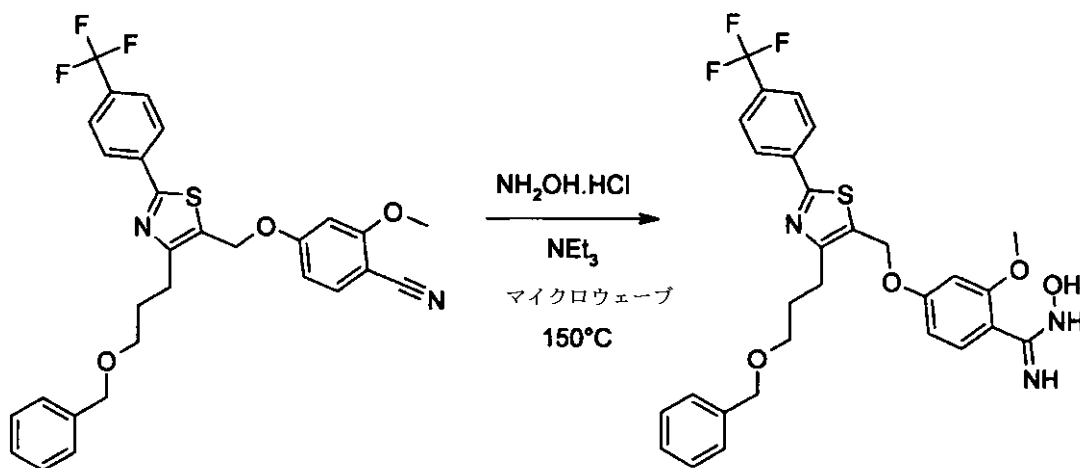
〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イル〕-メタノール (1.34 g) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウムの鉱物油中における 60% 懸濁液 (158 mg) を 0℃ で加えた。混合物を 10 分間 0℃ で攪拌し、その後、4-フルオロ-2-メトキシベンズニトリル (497 mg) を加えた。0℃ で 30 分間攪拌した後、温度を室温まで温め、反応混合物を反応が完結するまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、ジクロロメタン/水を残留物に加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物 (1.882 g) を黄色の油状物質として得た。ヘプタン/ジイソプロピルエーテル = 1/1 を残留物に加え、固体化した生成物を濾過し、所望の生成物の第一収穫物 (1.26 g) を得た。母液を濃縮し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 60/40) で精製し、追加分 (110 mg) を得た。2 つの画分を集めて、4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシベンズニトリル (1.37 g) を得た。

C₂₉H₂₅F₃N₂O₃S (538.59), MS (ESI): 539 (M+H⁺)。 30

【0320】

4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-N-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミジン

【化 107】



4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシベンズニトリル (300 mg)

）のテトラヒドロフラン（1.8 mL）及びメタノール（2 mL）の溶液に、ヒドロキシ
ルアミン塩酸塩（387 mg）加え、次いで、トリエチルアミン（0.62 mL）を加え
た。混合物をマイクロウェーブ照射により、150℃で10分間加熱した。室温まで冷却
した後、混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン／水を残留物に加えた。有機層を分離
し、水層をジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥
し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー
（ヘプタン／酢酸エチル＝50／50）で精製し、4-〔4-（3-ベンジルオキシプロ
ピル）-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-5-イルメトキシ
〕-N-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミジン（162 mg）を得た。

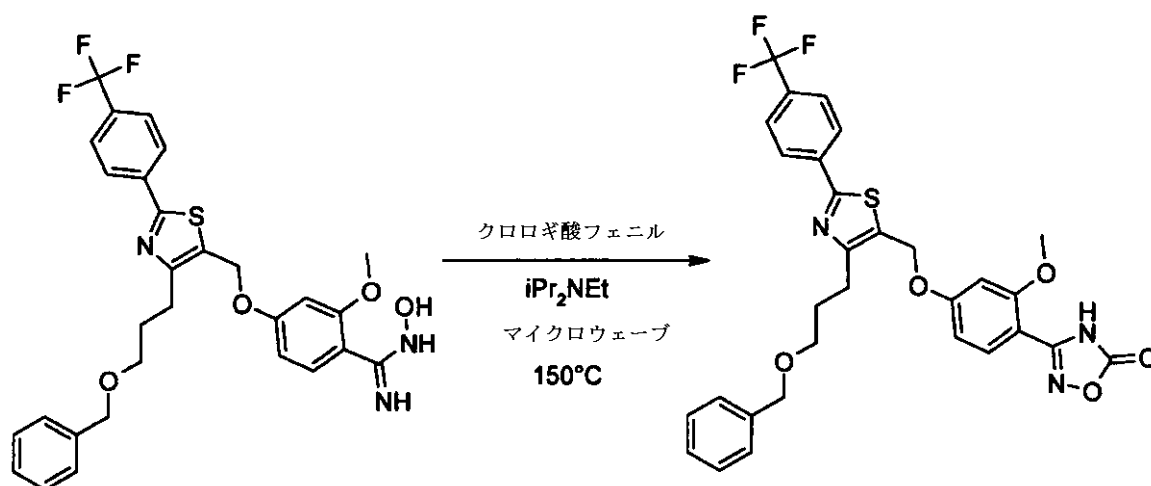
10

C₂₉H₂₈F₃N₃O₄S（571.62），MS（ESI）：572（M+H⁺）。

【0321】

3-〔4-〔4-（3-ベンジルオキシプロピル）-2-（4-トリフルオロメチル
フェニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシフェニ
-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

【化108】



20

4-〔4-（3-ベンジルオキシプロピル）-2-（4-トリフルオロメチルフェ
ニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-N-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアミ
ジン（1.05 g）のテトラヒドロフラン（5 mL）の溶液に、クロロギ酸フェニル（2
54 μL）及びジイソプロピルエチルアミン（607 μL）を加えた。混合物をマイク
ロウェーブ照射により、150℃で20分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減
圧下で濃縮し、ジクロロメタン／水を残留物に加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメ
タンで3回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で
濃縮した。ジイソプロピルエーテルを残留物に加え、固体を濾過して集め、ジイソプロピ
ルエーテルで洗浄し、3-〔4-〔4-（3-ベンジルオキシプロピル）-2-（4-
トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシフェ
ニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン（558 mg）を得た。

30

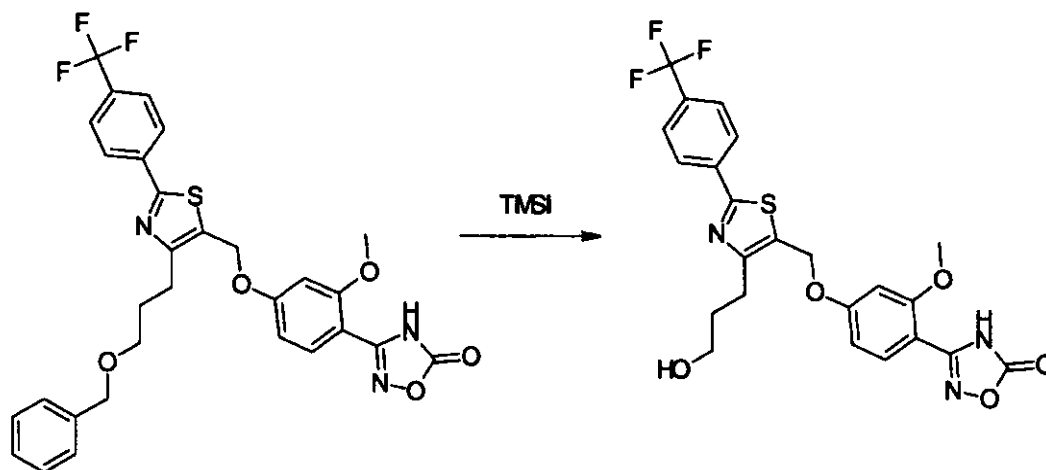
C₃₀H₂₆F₃N₃O₅S（597.62），MS（ESI）：598（M+H⁺）。

40

【0322】

3-〔4-〔4-（3-ヒドロキシプロピル）-2-（4-トリフルオロメチルフェ
ニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシフェニル〕-4H-〔1, 2
, 4〕オキサジアゾール-5-オン

【化 1 0 9】



10

20

30

40

50

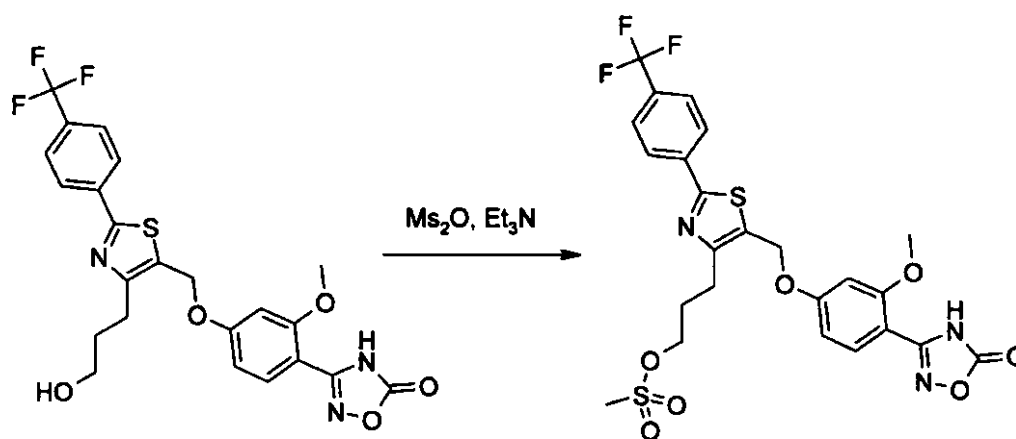
3- {4- [4- (3-ベンジルオキシプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシフェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (118 mg) を、加熱によりジクロロメタン (14 mL) に溶解し、室温まで冷却した。得られた溶液に、ヨードトリメチルシラン (144 μ L) を加えた。混合物を室温で 6.5 時間攪拌し、そしてメタノール (6 mL) を加え、次いで、飽和の重炭酸ナトリウム水溶液を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、濾過し、減圧下で濃縮した。ジクロロメタン/水を残留物に加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=90/10) で精製し、3- {4- [4- (3-ヒドロキシプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシフェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (40 mg) を得た。

C₂₃H₂₀F₃N₃O₅S (507.49), MS (ESI): 508 (M+H⁺) 。

【0323】

メタンスルホン酸 3- [5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-4-イル] -プロピル エステル

【化 1 1 0】



3- {4- [4- (3-ヒドロキシプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシフェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (300 mg) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.2 mL) 及びメタンスルホン酸無水物 (217 mg) を加え

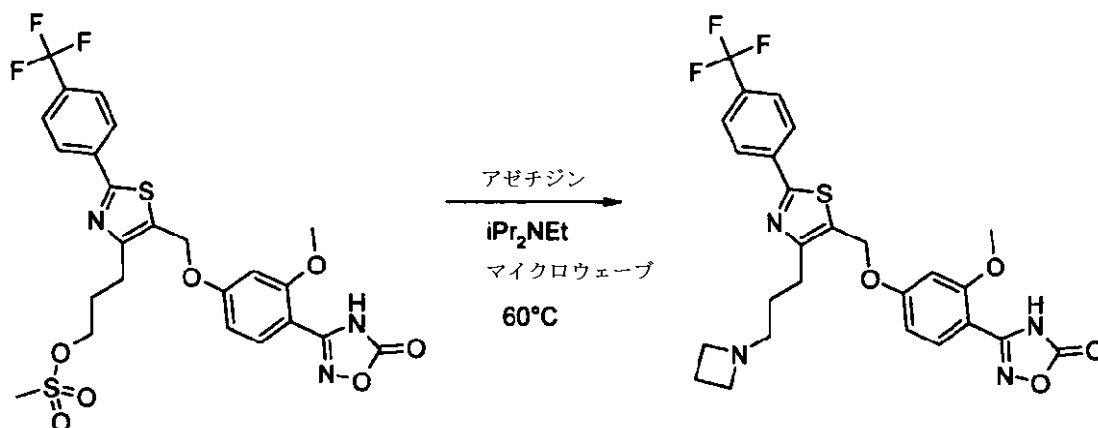
た。混合物を室温で1時間攪拌した。飽和の塩化ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、水層をジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮し、メタンスルホン酸 3-〔5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イル〕-プロピルエステル (228 mg) を得、それを、更に精製せずに次の工程で用いた。
 $C_{24}H_{22}F_3N_3O_7S_2$ (585.58), MS (ESI): 586 ($M+H^+$)

【0324】

3-〔4-〔4-(3-アゼチジン-1-イル-プロピル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

10

【化111】



20

メタンスルホン酸 3-〔5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イル〕-プロピルエステル (130 mg) のアセトニトリル (7 mL) 中の懸濁液に、アゼチジン (25 μ L) 及びジイソプロピルエチルアミン (57 mg) を加えた。反応混合物を封管中で、マイクロウェーブ照射下、60°Cで30分間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン100→ジクロロメタン/メタノール=90/10の傾斜溶出液) で、次いで、 CH_2Cl_2 /MeOH=70/30→7Nの NH_3 のメタノール溶液で傾斜溶出するSCX Watersカラム (2 g)、及び別のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=90/10) で精製し、3-〔4-〔4-(3-アゼチジン-1-イル-プロピル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン (3.5 mg) を得た。

30

$C_{26}H_{25}F_3N_4O_4S$ (546.57), MS (ESI): 547 ($M+H^+$)。

【0325】

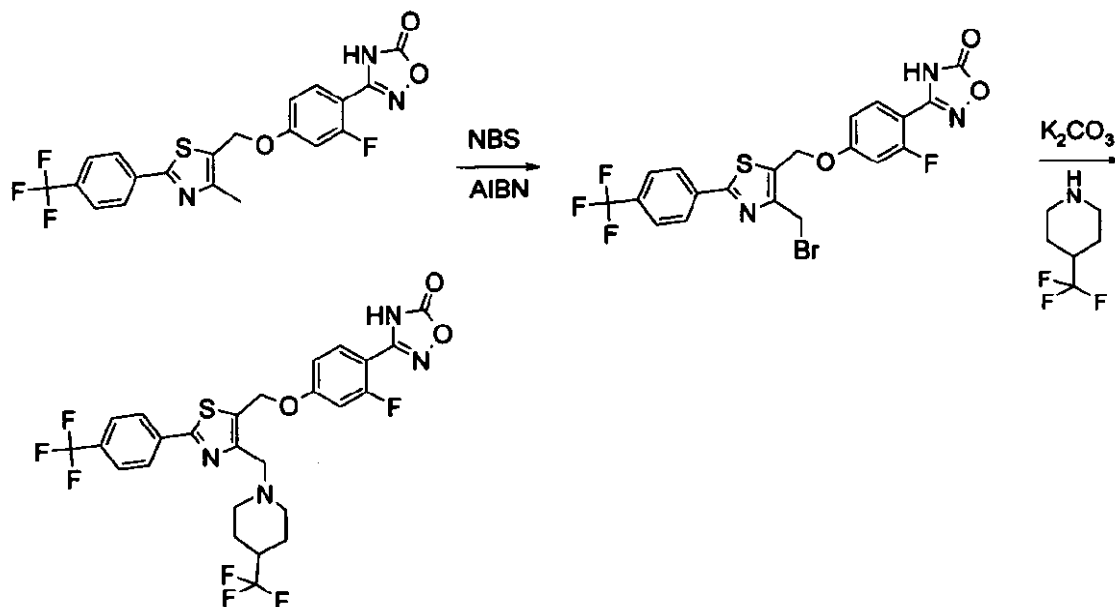
40

以下の実施例は方法Fに従って製造した。

〔実施例17〕

3-〔2-フルオロ-4-〔2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 1 1 2】



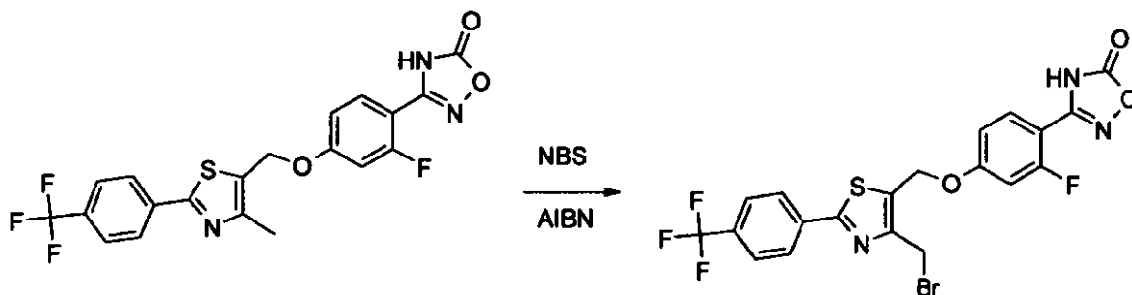
10

【0 3 2 6】

3- { 4- [4- ブロモメチル- 2- (4- トリフルオロメチル- フェニル) - チアゾール- 5- イルメトキシ] - 2- フルオロ- フェニル } - 4 H- [1, 2, 4] オキサジアゾール- 5- オン

20

【化 1 1 3】



30

四塩化炭素（3 mL）中の、3- { 2-フルオロ- 4- [4- メチル- 2- (4- トリフルオロメチル- フェニル) - チアゾール- 5- イルメトキシ] - フェニル } - 4 H- [1, 2, 4] オキサジアゾール- 5- オン（WO第2005/097786号、実施例1）（100 mg）及びヘキサフルオロイソプロパノール（2 mL）の混合物に、還流下で、N-ブロモスクシンイミド及びAIBN（10 mg）を加えた。混合物を1時間還流した。その後、水中に注ぎ、そして、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。固体をジクロロメタンに取り込み、ジイソプロピルエーテルを加えて沈殿させ、濾過し、そしてジイソプロピルエーテルで洗浄した。白色固体をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール = 100/0 → 80/20の傾斜溶出液）で精製し、3- { 4- [4- ブロモメチル- 2- (4- トリフルオロメチル- フェニル) - チアゾール- 5- イルメトキシ] - 2- フルオロ- フェニル } - 4 H- [1, 2, 4] オキサジアゾール- 5- オン（59 mg）を、白色固体として得た。

40

C₂₀H₁₂BrF₄N₃O₃S（530.29），MS（CI）：530（M+H⁺）

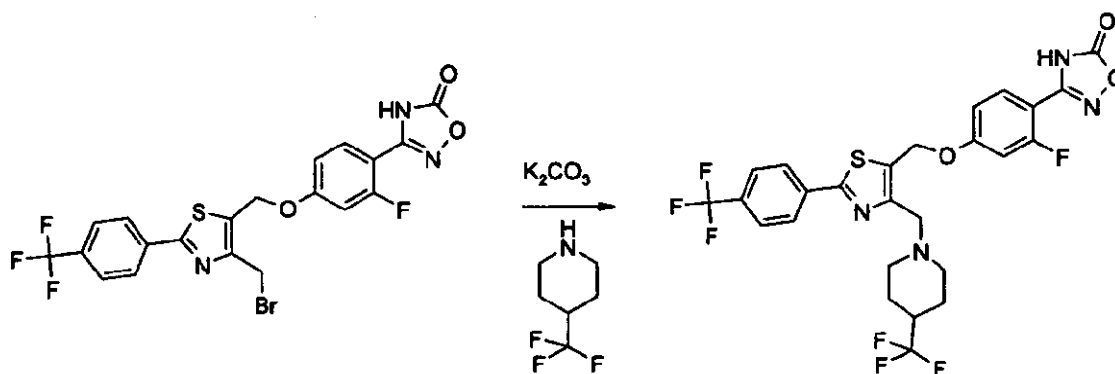
【0 3 2 7】

3- { 2-フルオロ- 4- [2- (4- トリフルオロメチル- フェニル) - 4- (4- トリフルオロメチル- ピペリジン- 1- イルメチル) - チアゾール- 5- イルメトキシ] -

50

フェニル} - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 1 1 4】



10

3 - { 4 - [4 - ブロモメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン (1 3 6 m g) のアセトニトリル (1 7 m L) 中の混合物に、4 - トリフルオロメチルピペリジン塩酸塩 (4 8 . 6 m g) 及び炭酸カリウム (7 0 m g) を加えた。混合物を終夜攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。それをジクロロメタンに取り込み、水で洗浄した。水層をジクロロメタンで抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 9 8 / 2) で精製し、3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン (5 1 . 6 m g) を白色固体として得た。
C 2 6 H 2 1 F 7 N 4 O 3 S (6 0 2 . 5 3) , M S (E S I) : 6 0 3 (M + H ⁺) 。

20

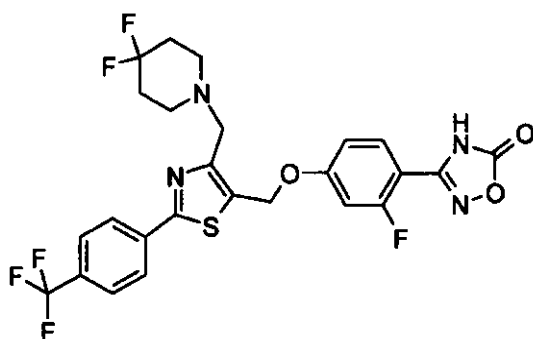
【 0 3 2 8 】

〔実施例 1 8〕

3 - { 4 - [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - フルオロ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

30

【化 1 1 5】



40

3 - { 2 - フルオロ - 4 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 4 - (4 - トリフルオロメチル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンの項に記載した方法に従い、3 - { 4 - [4 - ブチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2, 6 - ジフルオロ - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、3 - { 2 - フルオロ - 4 - [4 - メチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル } - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン及び 4, 4 - ジフルオロ - ピペリジン・塩酸塩から得た。

50

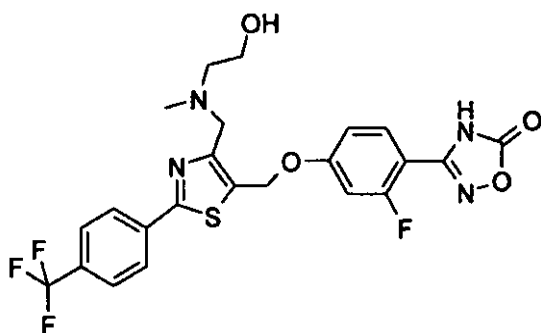
C₂₅H₂₀F₆N₄O₃S (570.51), MS (ESI): 571 (M+H⁺).

【0329】

〔実施例19〕

3- {2-フルオロ-4- [4- { [(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミノ]-
メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]
-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化116】



10

3- {2-フルオロ-4- [2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-
トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]
-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に
従い、3- {2-フルオロ-4- [4- { [(2-ヒドロキシ-エチル)-メチル-アミ
ノ]-メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメ
トキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、3- {2
-フルオロ-4- [4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾ
ール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オ
ン及び2-メチルアミノエタノールから得た。

20

C₂₃H₂₀F₄N₄O₄S (524.49), MS (ESI): 525 (M+H⁺).

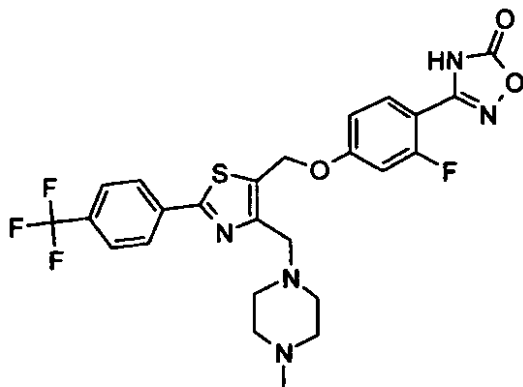
【0330】

〔実施例20〕

3- {2-フルオロ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(
4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-
4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

30

【化117】



40

3- {2-フルオロ-4- [2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-
トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]
-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に
従い、3- {2-フルオロ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-
2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニ
ル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4-

50

[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン及び4-メチル-ピペラジンから得た。

C₂₅H₂₃F₄N₅O₃S (549.55), MS (ESI): 550 (M+H⁺).

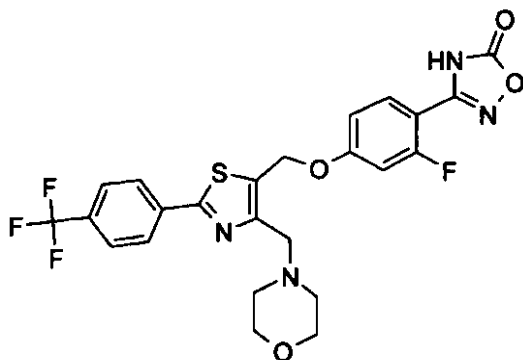
【0331】

〔実施例21〕

3-{2-フルオロ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化118】

10



20

3-{2-フルオロ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-フルオロ-4-[4-モルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、3-{2-フルオロ-4-[4-メチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン及びモルホリンから得た。

C₂₄H₂₀F₄N₄O₄S (536.50), MS (ESI): 537 (M+H⁺).

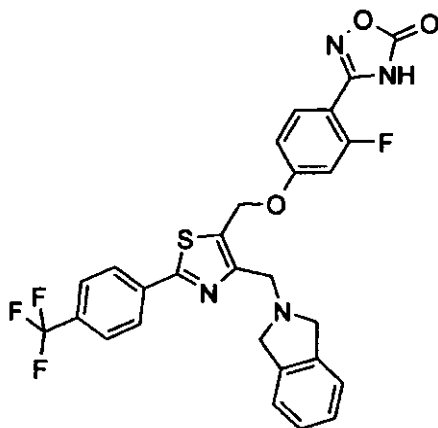
【0332】

〔実施例22〕

3-{4-[4-(1,3-ジヒドロイソインドール-2-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化119】

30



40

3-{2-フルオロ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に

50

従い、3- {4- [4- (1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドールから得た。

$C_{28}H_{20}F_4N_4O_3S$ (568.55), $MS(E SI): 569 (M+H^+)$ 。

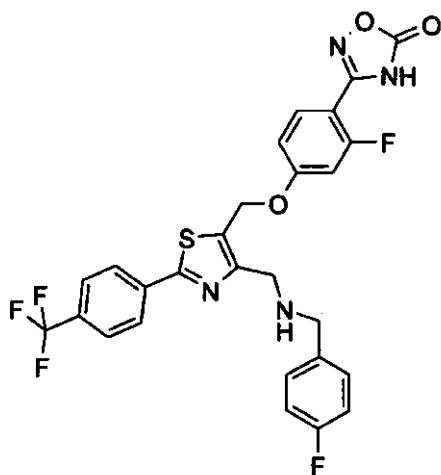
【0333】

〔実施例23〕

3- {2-フルオロ-4- [4- [(4-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

10

【化120】



20

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-フルオロ-4- [4- [(4-フルオロ-ベンジルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び4-フルオロ-ベンジルアミンから得た。

30

$C_{27}H_{19}F_5N_4O_3S$ (574.53), $MS(E SI): 575 (M+H^+)$ 。

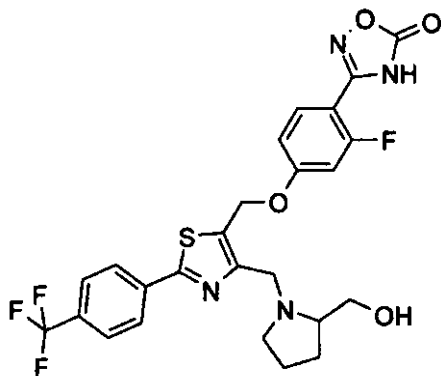
【0334】

〔実施例24〕

3- {2-フルオロ-4- [4- (2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

40

【化 1 2 1】



10

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、ラセミ体の 3- {2-フルオロ-4- [4- (2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及びラセミ体の 2-ヒドロキシメチル-ピロリジンから得た。
 $C_{25}H_{22}F_4N_4O_4S$ (550.53), MS (ESI): 551 ($M+H^+$)。

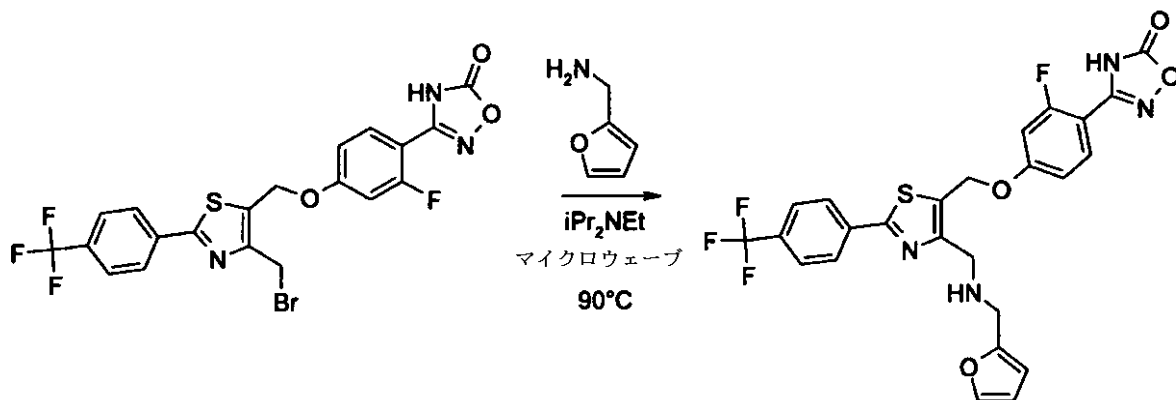
20

【0335】

【実施例 25】

3- {2-フルオロ-4- [4- { [(フラン-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 2 2】



30

3- {4- [4-プロモメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (50 mg) のアセトニトリル (2.5 mL) の溶液に、フルフリルアミン (12 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (25 mg) を加えた。反応混合物を、封管中で、マイクロウェーブ照射下 90°C で 5 分間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100 → ジクロロメタン/メタノール/水/酢酸 = 90/10/1/1 の傾斜溶出液) で精製し、次いで、ジイソプロピルエーテルで洗浄し、3- {2-フルオロ-4- [4- { [(フラン-2-イルメチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (18 mg) を得た。

40

50

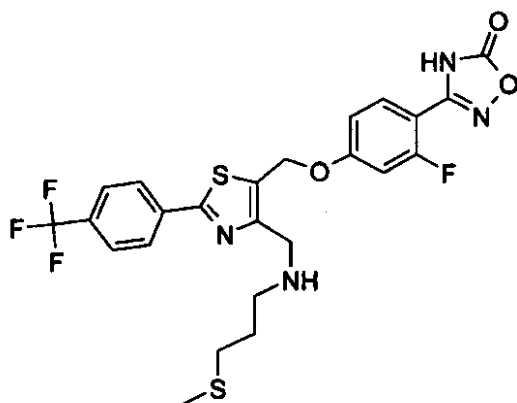
C₂₅H₁₈F₄N₄O₄S (546.50), MS (ESI): 547 (M+H⁺).

【0336】

〔実施例26〕

3- {2-フルオロ-4- [4- [(3-メチルスルファニル-プロピルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化123】



10

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-フルオロ-4- [4- [(3-メチルスルファニル-プロピルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び3-メチルスルファニル-プロピルアミンから得た。

C₂₄H₂₂F₄N₄O₃S₂ (554.59), MS (ESI): 555 (M+H⁺)

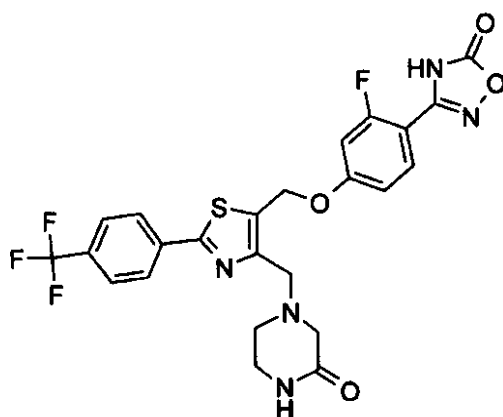
。

【0337】

〔実施例27〕

4- [5- [3-フルオロ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-イルメチル] -ピペラジン-2-オン

【化124】



40

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ]

50

ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオンの項に記載した方法に従い、4ー[5ー[3ーフルオロー4ー(5ーオキソー4, 5ージヒドロー[1, 2, 4]オキサジアゾールー3ーイル)ーフェノキシメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー4ーイルメチル]ーピペラジンー2ーオンを、3ー{2ーフルオロー4ー[4ーメチルー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン及びピペラジンー2ーオンから得た。

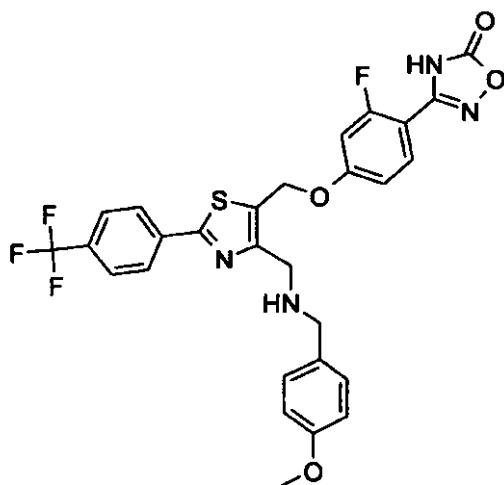
C₂₄H₁₉F₄N₅O₄S (549.50), MS (ESI): 550 (M+H⁺)。

【0338】

〔実施例28〕

3ー{2ーフルオロー4ー[4ー[(4ーメトキシーベンジルアミノ)ーメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン

【化125】



3ー{2ーフルオロー4ー[2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ー4ー(4ートリフルオロメチルーピペラジンー1ーイルメチル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオンの項に記載した方法に従い、3ー{2ーフルオロー4ー[4ー[(4ーメトキシーベンジルアミノ)ーメチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオンを、3ー{2ーフルオロー4ー[4ーメチルー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン及び4ーメトキシーベンジルアミンから得た。

C₂₈H₂₂F₄N₄O₄S (586.56), MS (ESI): 587 (M+H⁺)。

【0339】

〔実施例29〕

3ー{4ー[4ー[(1R, 4R)ー1ー(2, 5ージアザービスクロ[2.2.1]ヘプター2ーイル)メチル]ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーフルオローフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン

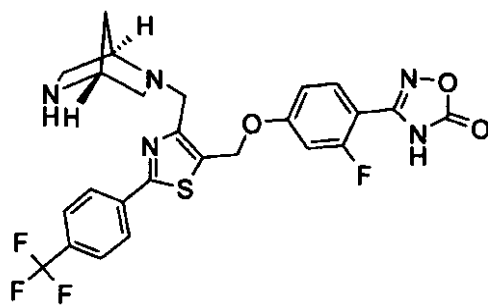
10

20

30

40

【化 1 2 6】



10

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- [(1R, 4R) -1- (2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-2-イル) メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び (1R, 4R) -2, 5-ジアザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンから得た。

20

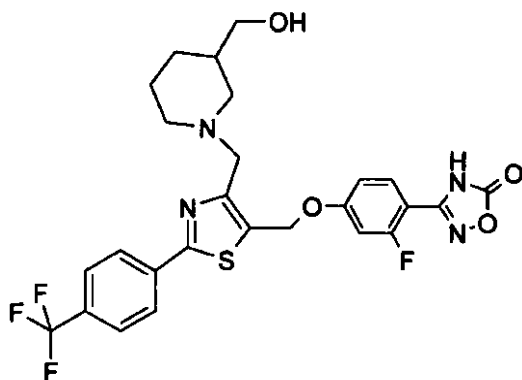
C₂₅H₂₁F₄N₅O₃S (547.53), MS (ESI): 548 (M+H⁺).

【0340】

〔実施例30〕

3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 2 7】



30

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、ラセミ体の 3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及びラセミ体の 3-ヒドロキシメチル-ピペリジンから得た。

40

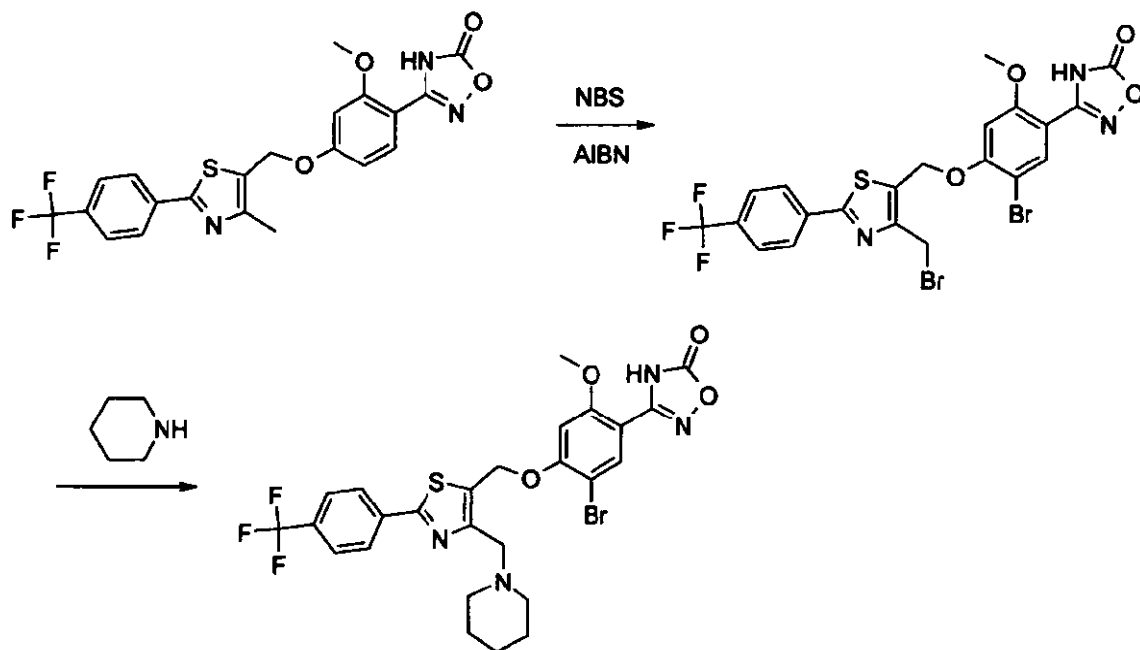
C₂₆H₂₄F₄N₄O₄S (564.56), MS (ESI): 565 (M+H⁺).

【0341】

〔実施例31〕

50

3- {5-ブロモ-2-メトキシ-4- [4-ピペリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン
【化128】



10

20

3- {2-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {5-ブロモ-2-メトキシ-4- [4-ピペリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (WO第2005/097786号、実施例11) 及びピペリジンから得た。3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンのブロモ化工程の間、3- {5-ブロモ-4- [4-ブロモメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを得た。それをピペリジンとの反応により、上記の生成物に転換した。

30

C₂₆H₂₄BrF₃N₄O₄S (625.46), MS (ESI): 625 (M+H⁺)。

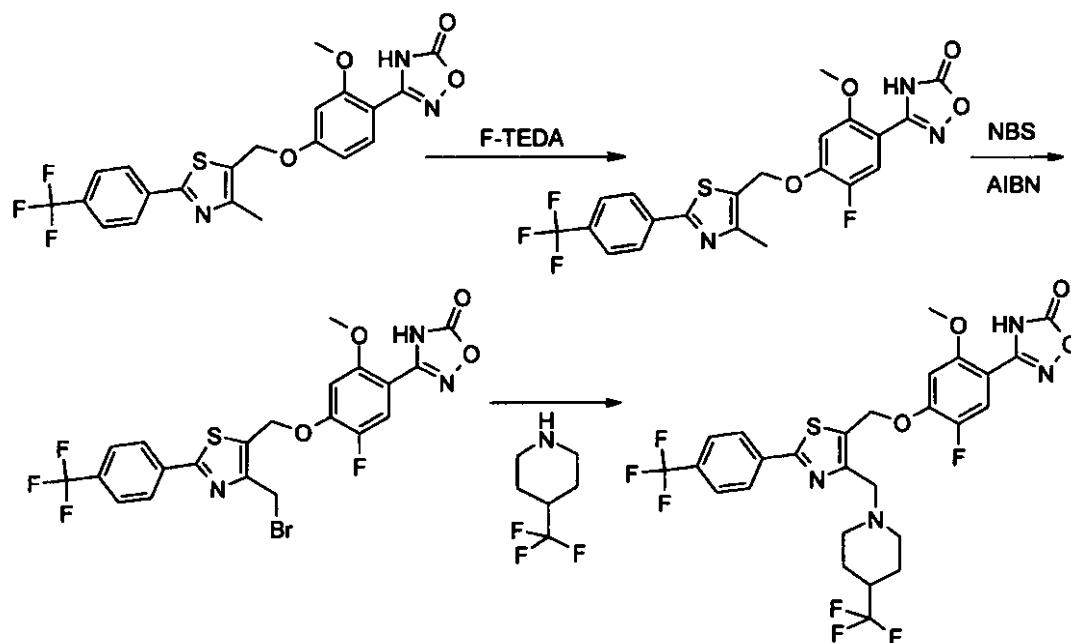
40

【0342】

〔実施例32〕

3- {5-フルオロ-2-メトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 2 9】



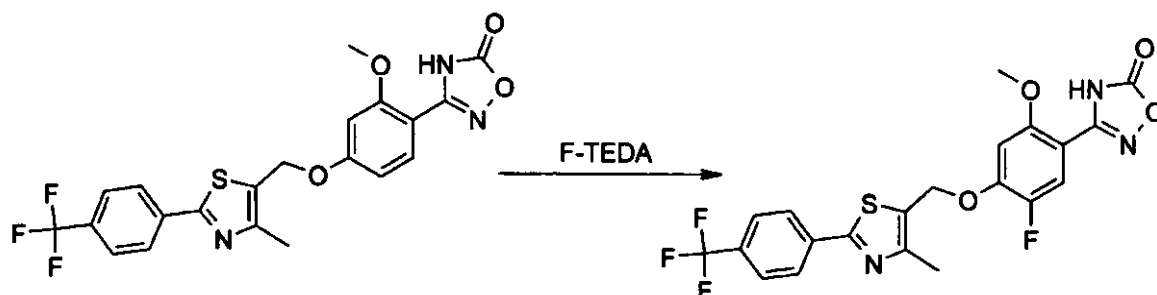
10

【0 3 4 3】

20

3- {5-フルオロ-2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 3 0】



30

3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (1.13 g) のトリフルオロ酢酸 (40 mL) 溶液に、1-クロロメチル-4-フルオロ-1, 4-ジアゾニアビスクロ [2, 2, 2] オクタン・ビス (テトラフルオロボラート) (F-TEDA) (738 mg) を加えた。混合物を 70 °C で 6 時間加熱し、その後、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100 → ジクロロメタン/メタノール = 80/20 の傾斜溶出液) で精製し、3- {5-フルオロ-2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び出発物質の 1/1 の混合物 (164 mg) を得、それを更なる精製をせずに次の工程で用いた。

40

C₂₁H₁₅F₄N₃O₄S (481.42), MS (ESI): 482 (M+H⁺)。

【0 3 4 4】

3- {5-フルオロ-2-メトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

50

[illegible]

20

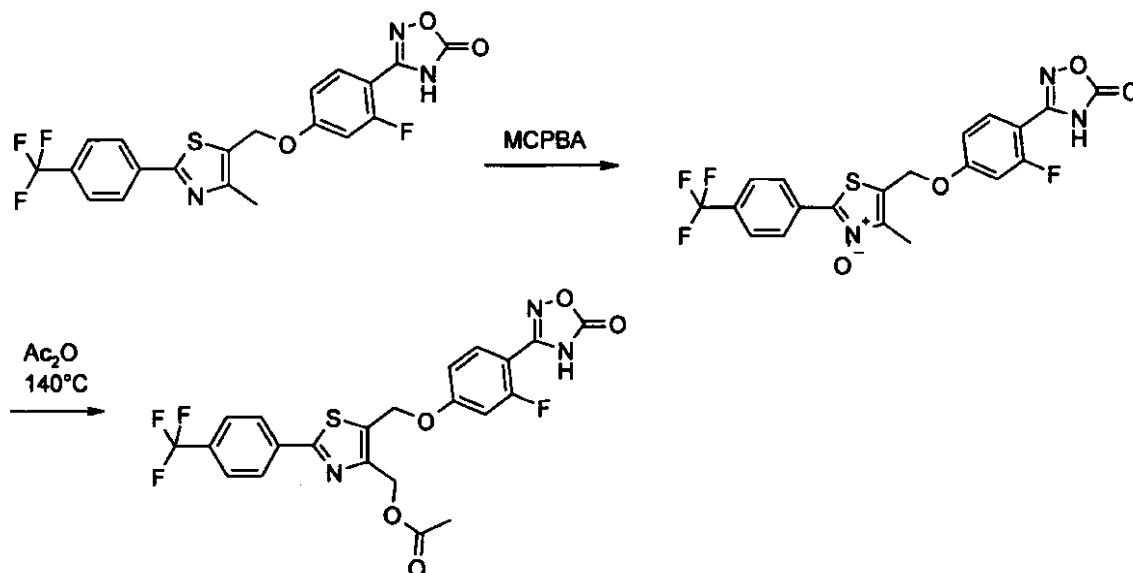
30

30

以下の実施例は、方法 G に従って製造した。

酢酸 5-〔3-フルオロ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル

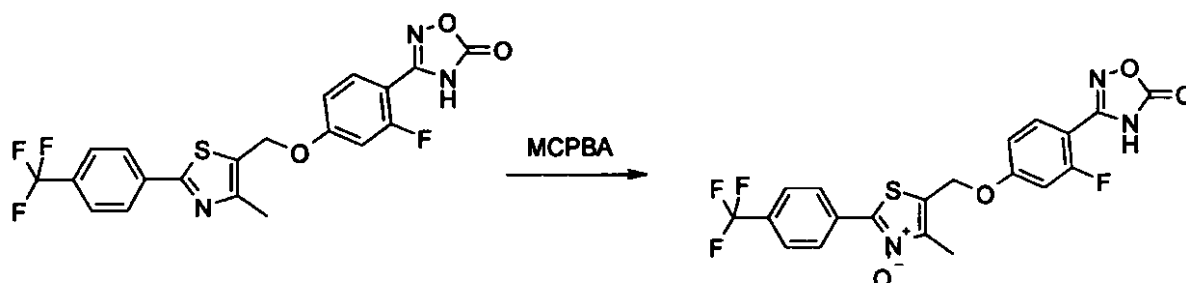
10



20

3- { 2-フルオロ-4- [4-メチル-3-オキシ-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル } -4- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

30

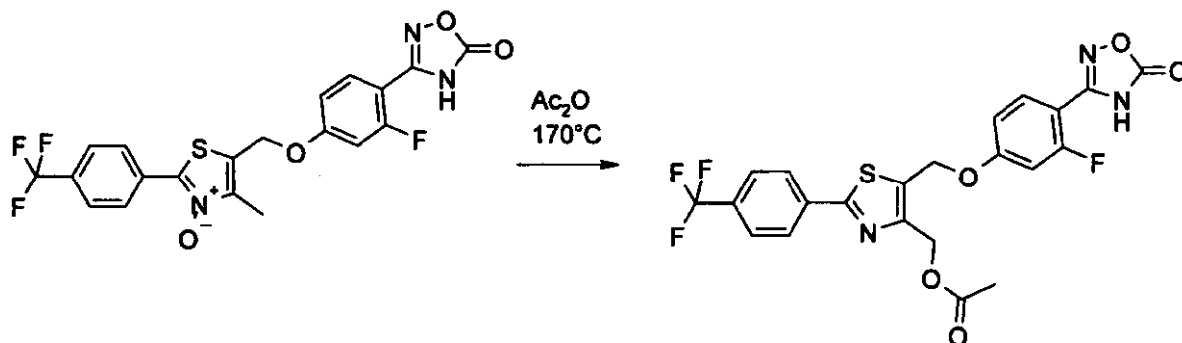


3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-3-オキシ-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (1 g) をヘキサフルオロイソプロパノール (23 mL) に溶解した。この溶液に、MC PBA (純度: 70%) (2.1 g) を加えた。混合物を50℃で6時間攪拌し、そして、室温で終夜攪拌した。沈殿物を濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチルを残留物に加えた。固体を濾過し、そして酢酸エチルで洗浄し、所望の生成物の第一収穫物を白色固体として得た。濾液を濃縮し、メタノールから再結晶し、所望の生成物の追加分 (0.19 g) を白色固体として得た。母液を濃縮し、そして、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル=1/3、その後、ジクロロメタン/メタノール=95/5) で精製した。収穫物を集めて、3- {2-フルオロ-4- [4-メチル-3-オキシ-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (0.67 g) を白色固体として得た。
C₂₀H₁₃F₄N₃O₄S (467.40), MS (ESI): 468 (M+H⁺)。

40

酢酸 5-〔3-フルオロ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサ
ジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニ
ル)-チアゾール-4-イルメチルエステル

【化 1 3 5】



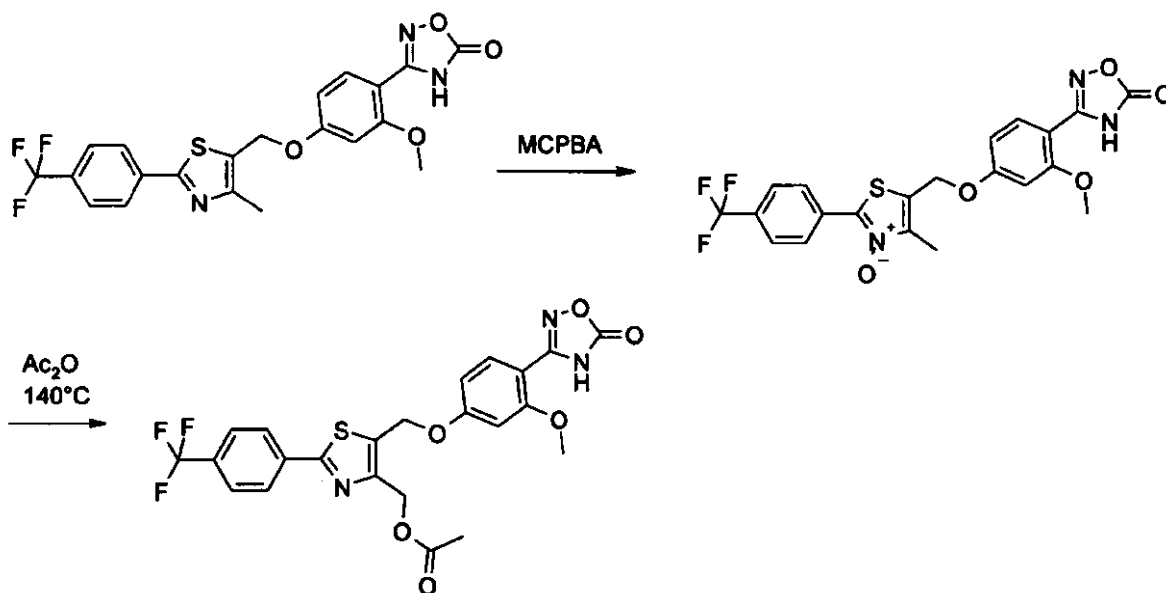
無水酢酸（5 mL）中の 3-〔2-フルオロ-4-〔4-メチル-3-オキシ-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン（470 mg）の混合物を、170℃で18分間加熱した。混合物を水／酢酸エチル中に注いだ。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル＝4／1→1／1の傾斜溶出液）で精製し、酢酸5-〔3-フルオロ-4-（5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル）-フェノキシメチル〕-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-4-イルメチルエステル（180 mg）をベージュ色の固体として得た。
 C₂₂H₁₅F₄N₃O₅S（509.43），MS（ESI）：510（M+H⁺）。

【0348】

〔実施例34〕

酢酸5-〔3-メトキシ-4-（5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル）-フェノキシメチル〕-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-4-イルメチル エステル

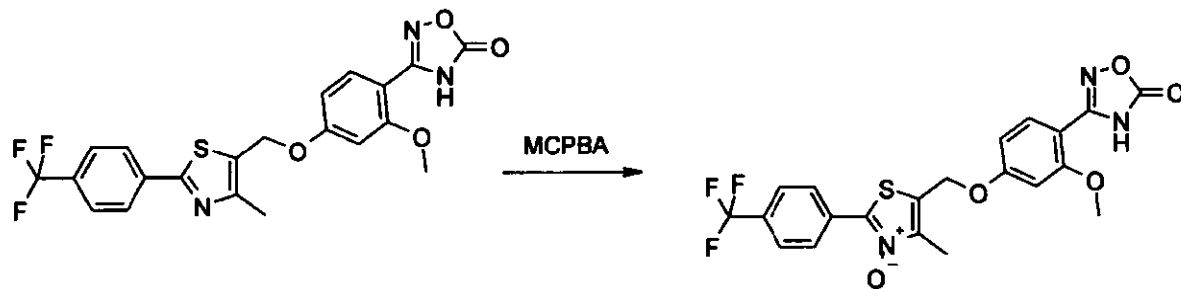
【化 1 3 5】



【0349】

3-〔2-メトキシ-4-〔4-メチル-3-オキシ-2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

【化 1 3 6】



10

3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (7.55 g) にヘキサフルオロイソプロパノール (210 mL) を加え、次いで、ジクロロメタン (2.5 mL) を加えて溶解した。溶液を 50 °C で 5 時間加熱し、そして室温で、ゆっくりと週末を越して攪拌した。沈殿物を濾過し、ヘキサフルオロイソプロパノール (3 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、酢酸エチル (250 mL) を残留物に加えた。懸濁液を室温で 3 時間攪拌し、その後、濾過し、そして、ヘキサンとジイソプロピルエーテルの混合物で洗浄し、3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-3-オキシ-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (4.77 g) を白色固体として得、それを更なる精製をせずに次の工程で用いた。

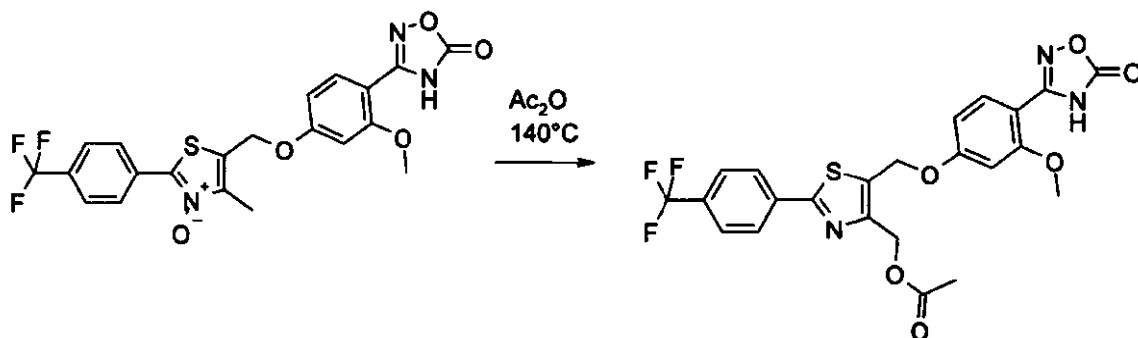
20

C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S (479.43), MS (ESI): 480 (M+H⁺)。

【0350】

酢酸 5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-4-イルメチルエステル

【化 1 3 7】



30

無水酢酸 (15 mL) 中の 3- {2-メトキシ-4- [4-メチル-3-オキシ-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (0.4 g) の懸濁液を、140 °C で 1.5 時間加熱した。混合物を室温まで冷却した。トルエン (20 mL) を加え、そして、混合物を減圧下で濃縮し、酢酸 5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-4-イルメチルエステル (0.5 g) を得、それを更なる精製をせずに次の工程で用いた。

40

C₂₁H₁₆F₃N₃O₅S (479.43), MS (ESI): 478 (M-H⁺)。

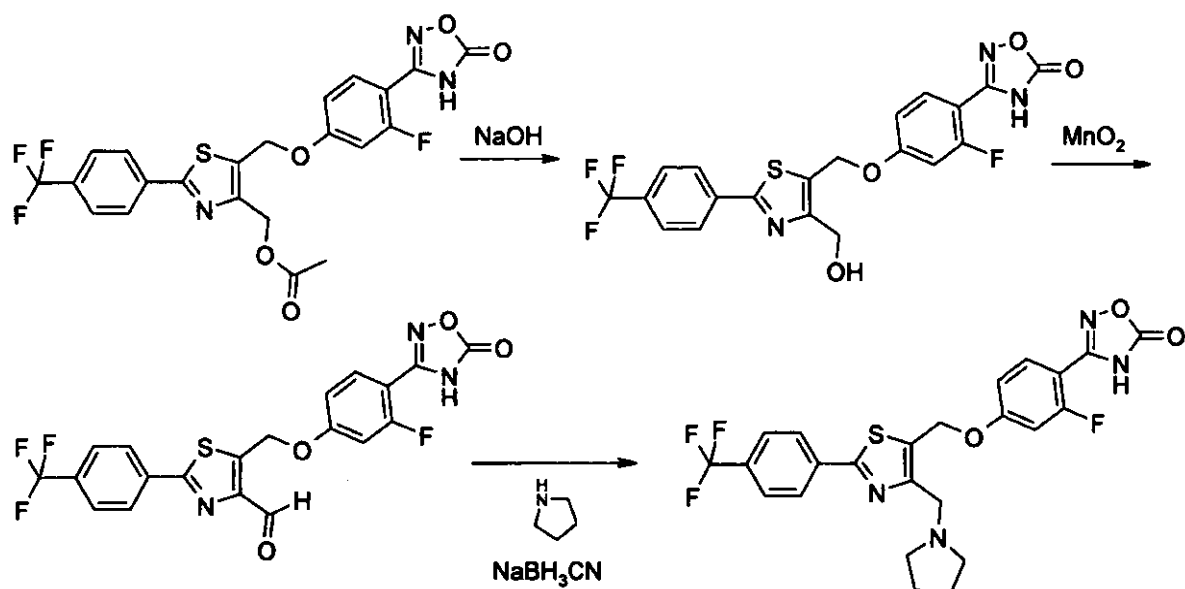
【0351】

以下の実施例は、方法 E に従って製造した。

3- {2-フルオロ-4- [4-ピロリジン-1-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2,

50

4] オキサジアゾール-5-オン
【化138】



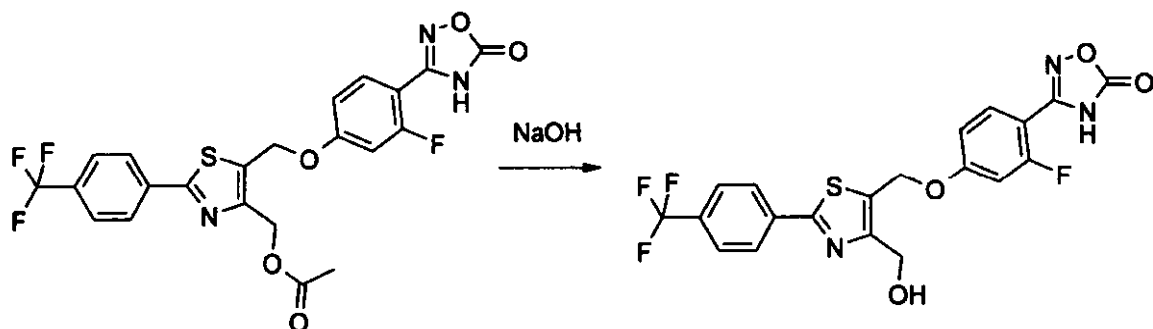
10

【 0 3 5 2 】

$$\frac{3 - \{2 - \text{フルオロ} - 4 - [4 - \text{ヒドロキシメチル} - 2 - (4 - \text{トリフルオロメチル} - \text{フェニル}) - \text{チアゾール} - 5 - \text{イルメトキシ}] - \text{フェニル}\} - 4 \text{H} - [1, 2, 4] \text{オキサジアゾール} - 5 - \text{オン}}{}$$

20

【化 1 3 9】



30

酢酸 5-〔3-フルオロ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル (150 mg) のメタノール (5 mL) 懸濁液に、0℃で、1 Mの水酸化ナトリウム水溶液 (0.29 mL) を滴下しながら加えた。10℃で15分間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル/1 Mのリン酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分離し、そして、水層を酢酸エチルで3回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮し、3-{2-フルオロ-4-[4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (110 mg) を黄色を帯びた固体として得た。
C₂₀H₁₃F₄N₃O₄S (467.40), MS (ESI): 468 (M+H⁺)。

40

【 0 3 5 3 】

5- [3-フルオロ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジア
ゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)
-チアゾール-4-カルボアルデヒド

Chemical reaction scheme showing the oxidation of compound 10 to compound 11 using MnO_2 .

Compound 10 (left): A thiazine derivative with a hydroxymethyl group (CH_2OH) and a methoxy group (CH_2O) attached to the thiazine ring. The thiazine ring is substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a 2-fluoro-4-(4-oxo-4,5-dihydroisoxazol-3-yl)phenyl group.

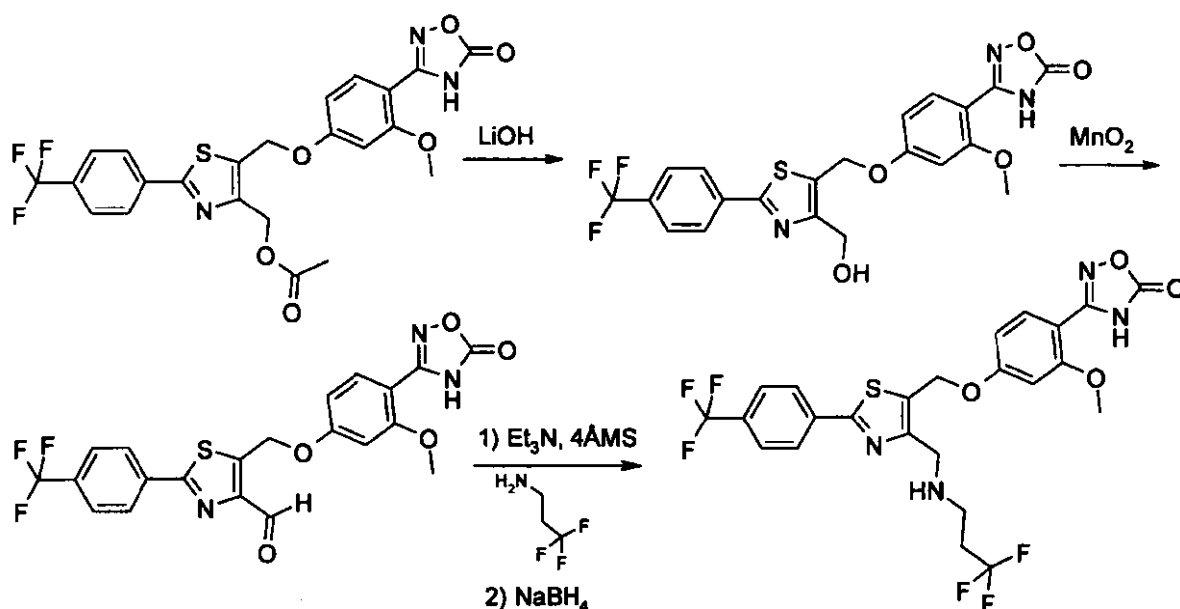
Compound 11 (right): The corresponding aldehyde derivative of compound 10, where the hydroxymethyl group has been oxidized to an aldehyde group (CHO).

20

The reaction scheme shows the reduction of a thiazine derivative to a thiazole derivative. The starting material is a thiazine ring substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenyl group and a 2-(4-(2-fluoro-4-((isoxanzol-2-ylideneamino)oxy)phenoxy)phenyl)ethyl group. The reagents are NaBH₃CN and pyrrolidine. The product is a thiazole ring with the same substituents, where the thiazine ring has been reduced to a thiazole ring.

50

フェニル) - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン
【化 1 4 2】

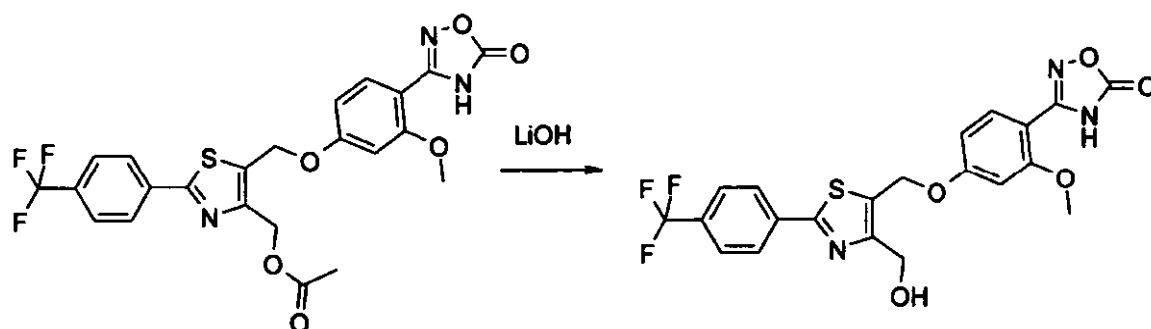


10

20

【0 3 5 6】

$$\frac{3 - \{ 4 - [4 - \text{ヒドロキシメチル} - 2 - (4 - \text{トリフルオロメチル} - \text{フェニル}) - \text{チアゾール} - 5 - \text{イルメトキシ}] - 2 - \text{メトキシ} - \text{フェニル} \} - 4 \text{H} - [1, 2, 4] \text{オキサジアゾール} - 5 - \text{オン}}{\text{【化 1 4 3】}}$$



30

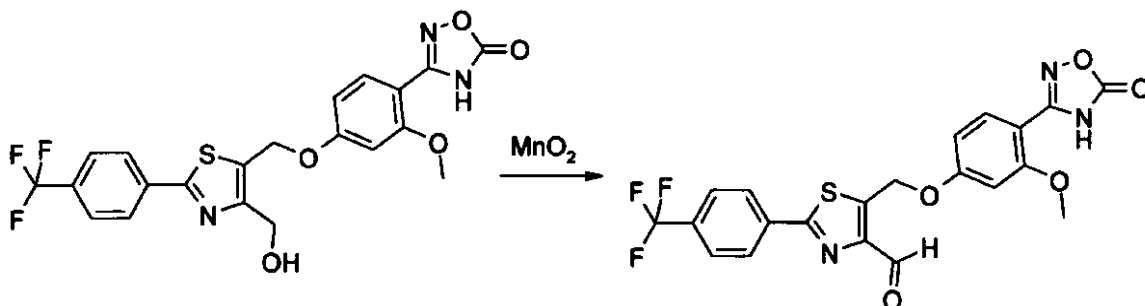
酢酸 5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル (0.5 g) のメタノール (5 mL) 中の懸濁液に、水酸化リチウム (0.22 g) を 0℃ で加えた。溶液を 0℃ で 45 分間攪拌し、その後、室温まで温めた。溶媒を減圧下で部分的に除去し、酢酸エチル / 1 M の KH_2PO_4 水溶液を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。集めた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。酢酸エチル (40 mL) を残留物に加え、そして 30 分間攪拌した後、固体を濾過して集め、3-〔4-〔4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン (225 mg) をベージュ色の固体として得た。
 $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (479.44), MS (ESI): 480 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

40

【0357】
 5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-〔1,2,4〕オキサジア
 ゴール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-
 -チアゾール-4-カルボアルデヒド

50

【化 1 4 4】



10

3- {4- [4-ヒドロキシメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (50 mg) を60℃に加熱してジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、そして、ジクロロメタン (2 mL) を加えた。得られた溶液に、二酸化マンガ (90 mg) を加えた。反応混合物を60℃で終夜加熱した。ジメチルホルムアミド (5 mL) を加えた。熱い混合物をCeliteを通して濾過し、ジクロロメタン/メタノールで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-カルボアルデヒド (30 mg) を得、それを更に精製せずに次の工程で用いた。

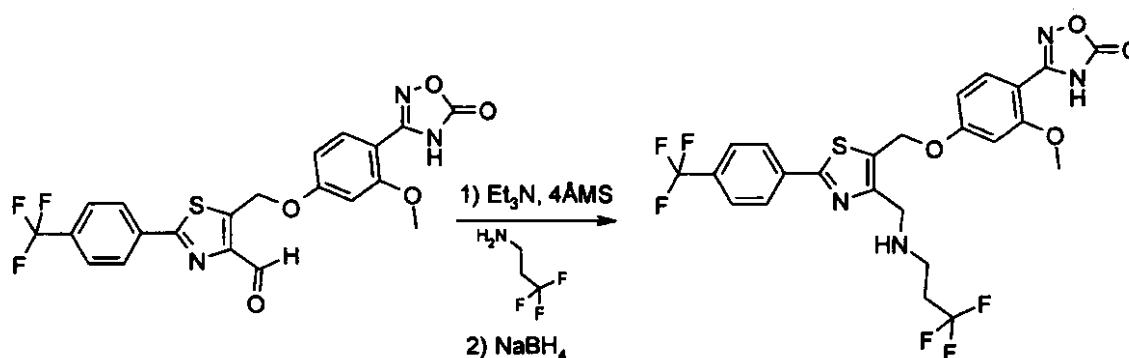
20

C₂₁H₁₄F₃N₃O₅S (477.42), MS (ESI): 478 (M+H⁺)。

【0358】

3- (2-メトキシ-4- {2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) -メチル] -チアゾール-5-イルメトキシ} -フェニル) -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 4 5】



30

5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-カルボアルデヒド (30 mg) のメタノール (1.5 mL) 中の懸濁液に、トリエチルアミン (0.018 mL)、3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミン・塩酸塩 (10 mg) 及び4オングストロームのモレキュラーシーブ粉末 (0.5 g) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、ナトリウムボロヒドリド (2.4 mg) を加えた。室温で45分間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上での分取型薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール/水/酢酸 = 90/10/1/1) で精製し、次いで、痕跡の酢酸をシクロヘキサンとの共沸で除去し、3- (2-メトキシ-4- {2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) -メチル] -チアゾール-5-イルメトキシ} -フェニル) -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (6.5 mg) を白色固体として得た。

40

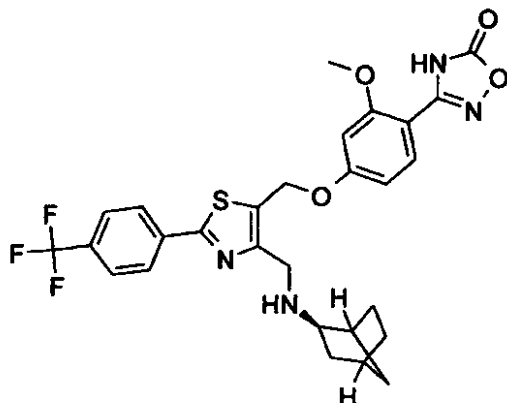
C₂₄H₂₀F₆N₄O₄S (574.50), MS (ESI): 575 (M+H⁺)。

50

【0359】

〔実施例37〕

3- {4- [4- ((1R, 2R, 4S) -ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-イルアミノメチル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシフェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン
【化146】



10

3- (2-メトキシ-4- {2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4- [(3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) -メチル] -チアゾール-5-イルメトキシ} -フェニル) -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従って、3- {4- [4- ((1R, 2R, 4S) -ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-イルアミノメチル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシフェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-4-カルボアルデヒド及びexo-2-アミノノルボルナンから得た。

20

C₂₈H₂₇F₃N₄O₄S (572.61), MS (ESI): 573 (M+H⁺)。

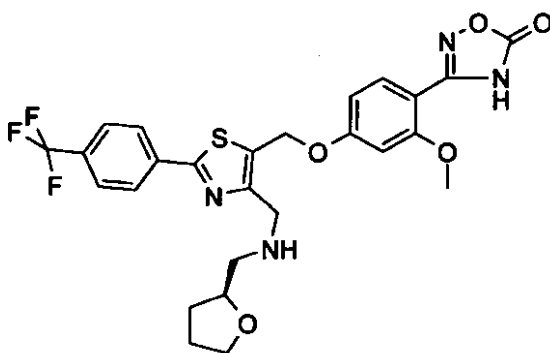
【0360】

〔実施例38〕

3- {2-メトキシ-4- [4- ({ [(S) -1- (テトラヒドロフラン-2-イル) メチル] -アミノ} -メチル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

30

【化147】



40

3- (2-メトキシ-4- {2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -4- [(3, 3-トリフルオロプロピルアミノ) -メチル] -チアゾール-5-イルメトキシ} -フェニル) -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- ({ [(S) -1- (テトラヒドロフラン-2

50

－イル)メチル]－アミノ}－メチル)－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－5－イルメトキシ]－フェニル}－4H－[1, 2, 4]オキサジアゾール－5－オンを、5－[3－メトキシ－4－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－[1, 2, 4]オキサジアゾール－3－イル)－フェノキシメチル]－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－4－カルボアルデヒド及び(S)－(+)－テトラヒドロフルフリルアミンから得た。

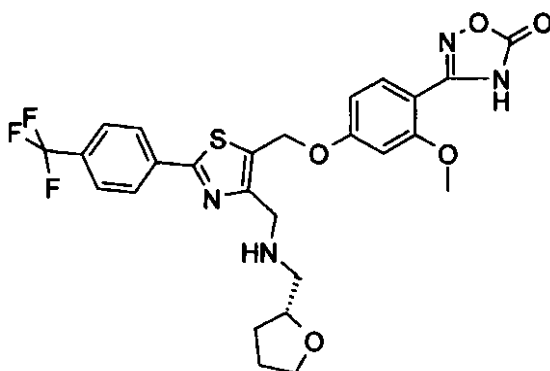
C₂₆H₂₅F₃N₄O₅S (562.57), MS (ESI): 563 (M+H⁺)。

【0361】

〔実施例39〕

3－{2－メトキシ－4－[4－({[(R)－1－(テトラヒドロフラン－2－イル)メチル]－アミノ}－メチル)－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－5－イルメトキシ]－フェニル}－4H－[1, 2, 4]オキサジアゾール－5－オン

【化148】



3－(2－メトキシ－4－{2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－4－[(3, 3, 3－トリフルオロプロピルアミノ)－メチル]－チアゾール－5－イルメトキシ}－フェニル)－4H－[1, 2, 4]オキサジアゾール－5－オンの項に記載した方法に従い、3－{2－メトキシ－4－[4－({[(R)－1－(テトラヒドロフラン－2－イル)メチル]－アミノ}－メチル)－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－5－イルメトキシ]－フェニル}－4H－[1, 2, 4]オキサジアゾール－5－オンを、5－[3－メトキシ－4－(5－オキソ－4, 5－ジヒドロ－[1, 2, 4]オキサジアゾール－3－イル)－フェノキシメチル]－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－4－カルボアルデヒド及び(R)－(－)－テトラヒドロフルフリルアミンから得た。

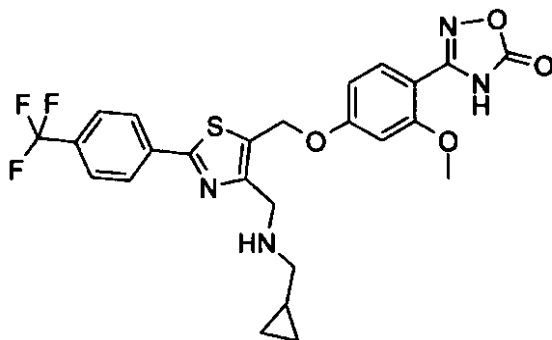
C₂₆H₂₅F₃N₄O₅S (562.57), MS (ESI): 563 (M+H⁺)。

【0362】

〔実施例40〕

3－{4－[4－[(シクロプロピルメチル－アミノ)－メチル]－2－(4－トリフルオロメチル－フェニル)－チアゾール－5－イルメトキシ]－2－メトキシフェニル}－4H－[1, 2, 4]オキサジアゾール－5－オン

【化 1 4 9】



10

3-(2-メトキシ-4-{2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[(3,3-トリフルオロプロピルアミノ)-メチル]-チアゾール-5-イルメトキシ}フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[4-[シクロプロピルメチルアミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ}-2-メトキシフェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-[3-メトキシ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド及びシクロプロピルメチルアミンから得た。

20

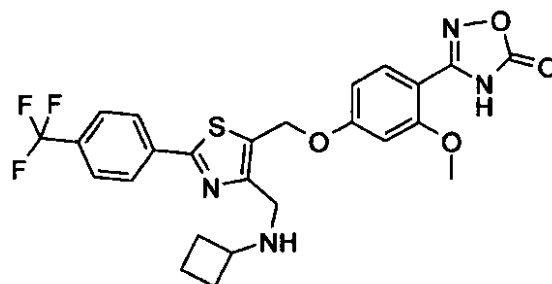
C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532.54), MS (ESI): 533 (M+H⁺).

【0363】

〔実施例 4 1〕

3-{4-[4-シクロブチルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 5 0】



30

3-(2-メトキシ-4-{2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-[(3,3-トリフルオロプロピルアミノ)-メチル]-チアゾール-5-イルメトキシ}フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[4-シクロブチルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、5-[3-メトキシ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-[1,2,4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド及びシクロブチルアミンから得た。

40

C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S (532.54), MS (ESI): 533 (M+H⁺).

【0364】

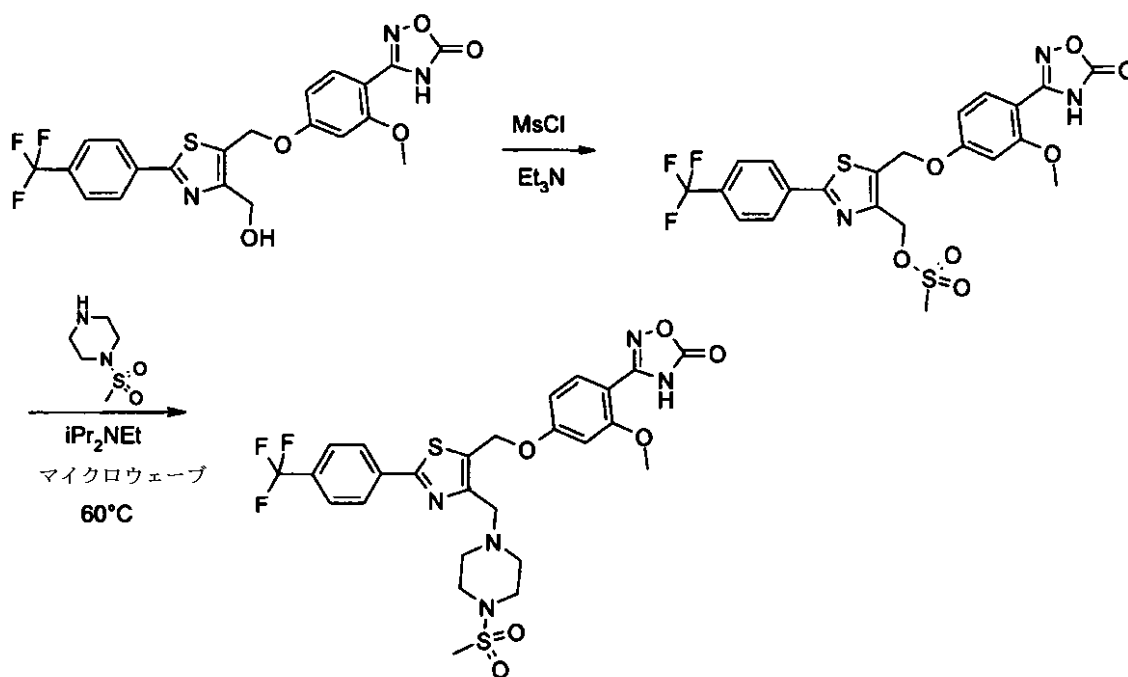
以下の実施例は方法 D に従って製造した。

〔実施例 4 2〕

3-{4-[4-(4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

50

エニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン
 【化151】

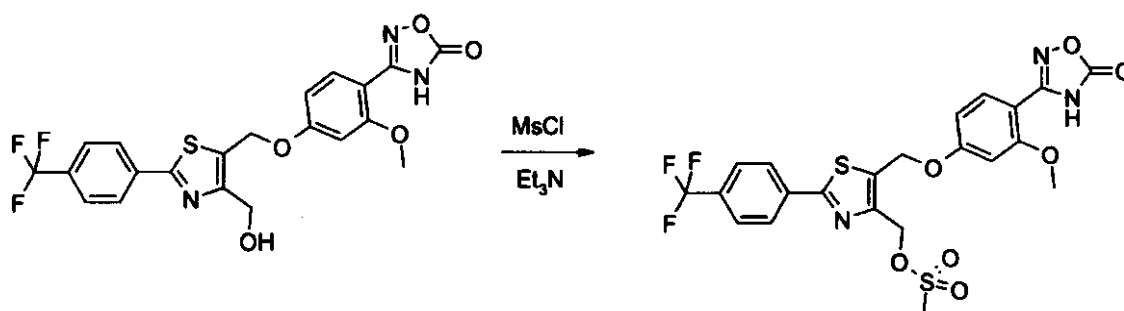


10

20

【0365】

メタンスルホン酸 5 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル
 【化152】



30

40

3 - {4 - [4 - ヒドロキシメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン (400 mg) のジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.42 mL) を加え、次いで、メタンスルホンクロリド (0.1 mL) を滴下しながら加えた。混合物を室温で45分間攪拌し、その後、減圧下で濃縮し、粗製のメタンスルホン酸 5 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェノキシメチル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル (830 mg) を得、それを更なる精製をせずに次の工程で用いた。

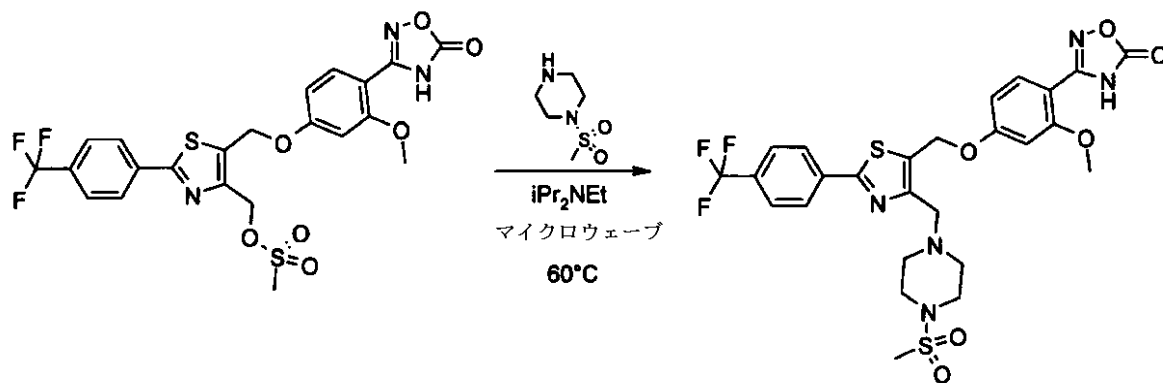
C₂₂H₁₈F₃N₃O₇S₂ (557.52), MS (ESI): 558 (M+H⁺)

【0366】

3 - {4 - [4 - (4 - メタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メトキシ - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

50

【化 1 5 3】



10

メタンスルホン酸 5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル (50 mg) のジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (80 μ l) 及び 1-メチルスルホニルピペラジン (19.2 mg) を加えた。混合物を封管中、マイクロウェーブ照射下、90 $^{\circ}$ C で 5 分間加熱し、その後、減圧下で濃縮した。残留物を SCX Waters カラム上、CH₂Cl₂/MeOH = 30/70 $\rightarrow$ 7 N の NH₃ の MeOH 傾斜溶液で精製し、次いで、ジクロロメタン/メタノール = 9/1 で再結晶化し、3-〔4-〔4-(4-メタン

20

スルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (6.7 mg) を得た。

C₂₆H₂₆F₃N₅O₆S₂ (625.65), MS (ESI): 626。

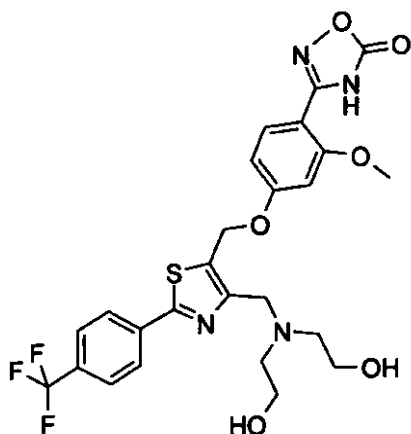
【0367】

〔実施例 43〕

3-〔4-〔4-〔ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

30

【化 1 5 4】



40

3-〔4-〔4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-〔4-〔4-〔ビス-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-メトキシ-フェニル〕-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 5-〔3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4] オキサ

50

ジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及びジエタノールアミンから得た。

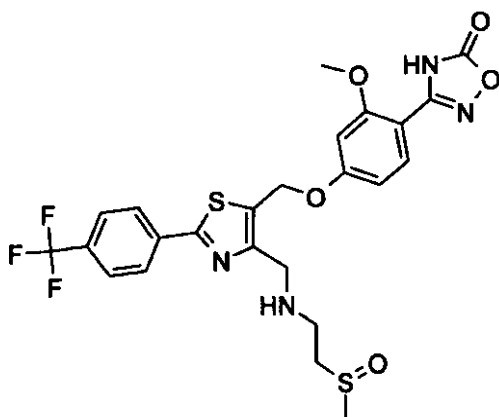
C₂₅H₂₅F₃N₄O₆S (566.55), MS (ESI): 567。

【0368】

〔実施例44〕

3-{4-[4-[(2-メタンスルフィニル-エチルアミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化155】



10

20

3-{4-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[4-[(2-メタンスルフィニル-エチルアミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 5-[3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及び2-メタンスルフィニル-エチルアミンから得た。

30

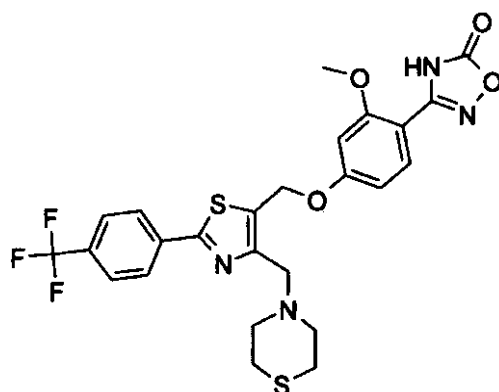
C₂₄H₂₃F₃N₄O₅S₂ (568.59), MS (ESI): 569。

【0369】

〔実施例45〕

3-{2-メトキシ-4-[4-チオモルホリン-4-イルメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化156】



40

3-{4-[4-(4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル)-2-(4-

50

ートリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-メトキシ-4-[4-チオモルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸5-[3-メトキシ-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及びチオモルホリンから得た。

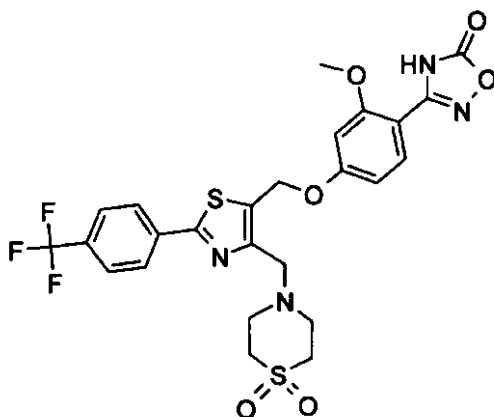
C₂₅H₂₃F₃N₄O₄S₂ (564.61), MS (ESI): 565。

【0370】

〔実施例46〕

3-{4-[4-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化157】



3-{2-メトキシ-4-[4-チオモルホリン-4-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (50 mg) を、エーテル中の2Nの塩酸溶液 (3 mL) に懸濁し、そして、メタノール (3 mL) を加えた。溶液を減圧下で濃縮した。アセトニトリル (1.5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の塩化水素の懸濁液に、Oxone (登録商標) (過硫酸モノカリウム) (108 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、ジクロロメタン/水中に注いだ。有機層を分離し、飽和のNa₂S₂O₃水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上での分取型薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/アセトン=95/5) で精製し、3-{4-[4-(1, 1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イルメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (4.5 mg) を得た。

C₂₅H₂₃F₃N₄O₆S₂ (596.60), MS (ESI): 597。

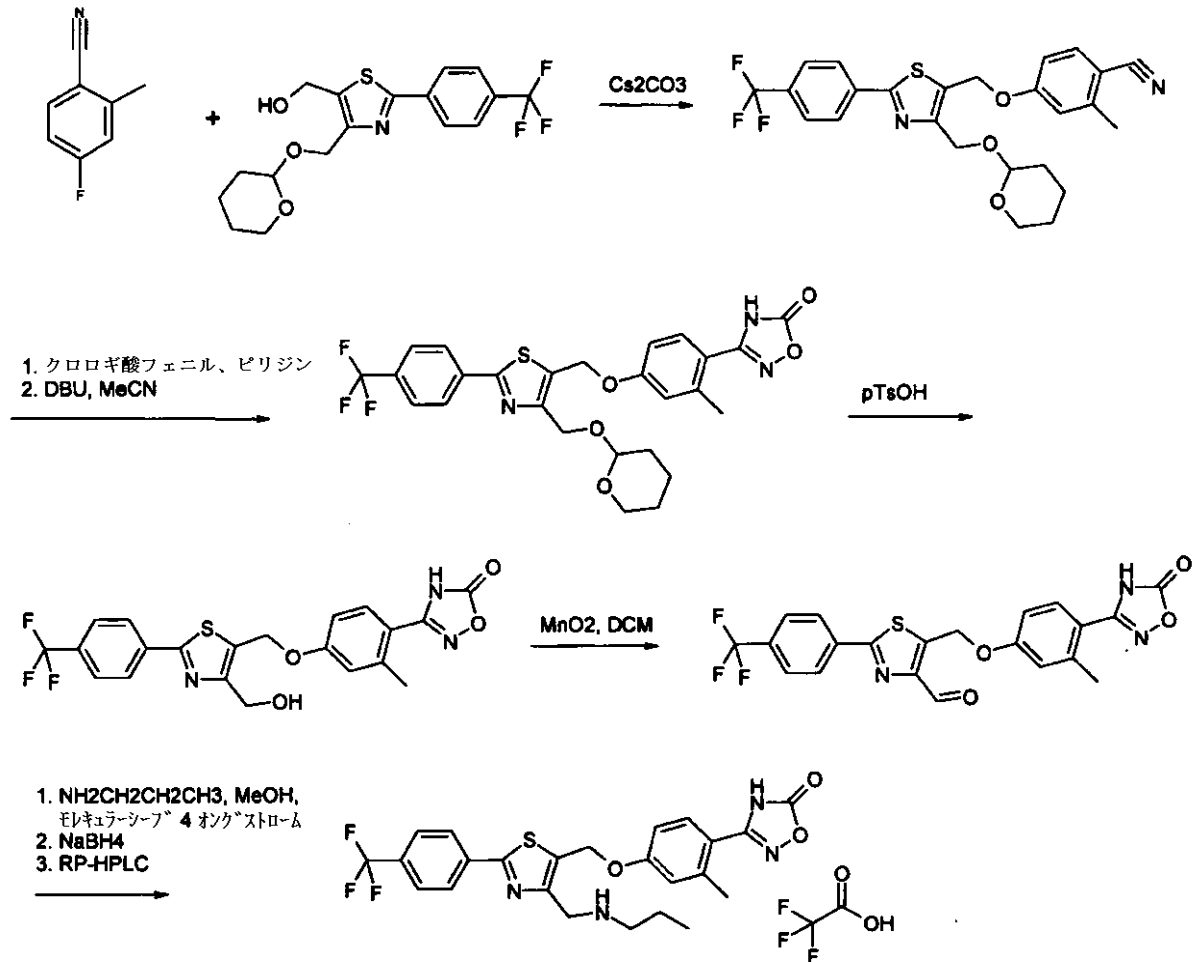
【0371】

以下の実施例は方法Eに従って製造し、ここで始めの2つの反応工程は方法Bに従って行った。

〔実施例47〕

3-{2-メチル-4-[4-プロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 5 8】



10

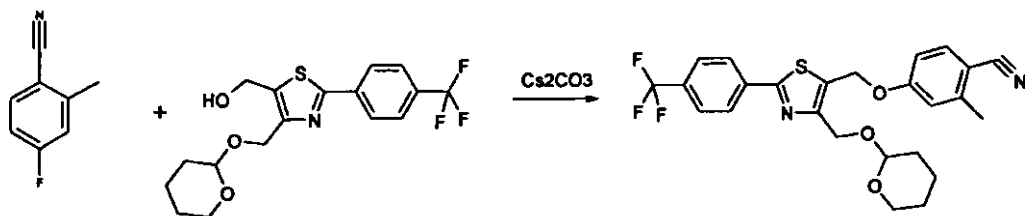
20

【 0 3 7 2】

2-メチル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル

30

【化 1 5 9】



4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル (1.09 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、攪拌しつつ [4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イル]-メタノール (W O 第 2002/067912 号、W O 第 2002/059098 号) (3.0 g) 及び炭酸セシウム (2.62 g) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。酢酸エチル (250 ml) を加え、水及びブラインで 50 ml ずつ 5 回洗浄した。有機層を Mg SO₄ で乾燥し、その後、溶媒を減圧下で除去した。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (n-ヘプタン/酢酸エチル = 15/1 → 2/1 の溶出液) で精製し、2-メチル-4-[4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル (1.5 g) を淡黄色の固体として得た。

40

C₂₅H₂₃F₃N₂O₃S (488.53), MS (ESI): 489.2, 405.

50

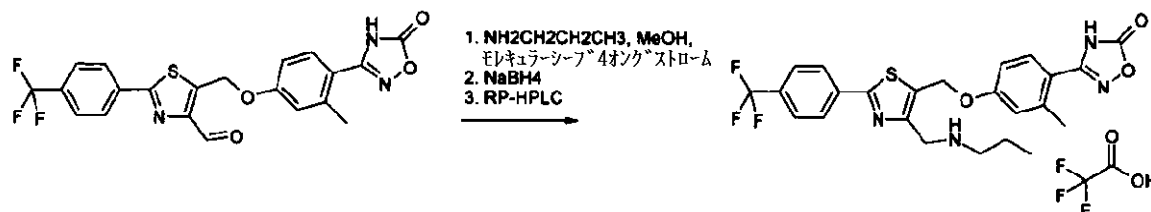
。濾液を減圧下で蒸発させ、粗製の 5-[3-メチル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド (670 mg) を得、それを更なる精製をせずに用いた。

$C_{21}H_{14}F_3N_3O_4S$ (461.42), MS (ESI): 462.0, R_f (酢酸エチル/メタノール=19/1)=0.52。

【0375】

3-{2-メチル-4-[4-プロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化162】



5-[3-メチル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド (100 mg) 及びプロピルアミン (12.8 mg) を、メタノール (3 ml) 中に懸濁させた。トリエチルアミン (30.0 μl) を加えると、反応混合物が透明になった。モレキュラーシーブ4オングストローム (400 mg) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。その後、ナトリウムボロヒドリド (8.2 mg) を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物をCeliteパッドを通して濾過した。残留物をRP-HPLCで精製し、3-{2-メチル-4-[4-プロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (45.7 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

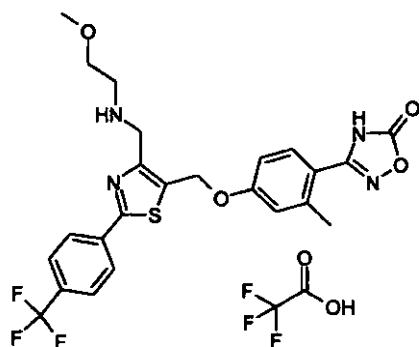
$C_{24}H_{23}F_3N_4O_3S$, $C_2HF_3O_2$ (618.56), MS (ESI): 505.1。

【0376】

【実施例48】

3-{4-[4-[(2-メトキシエチルアミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化163】



実施例47における、3-{2-メチル-4-[4-プロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-

[4-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、5-[3-メチル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド及び2-メトキシエチルアミンから得た。化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

C₂₄H₂₃F₃N₄O₄S. C₂HF₃O₂ (634.56), MS (ESI): 521.1。

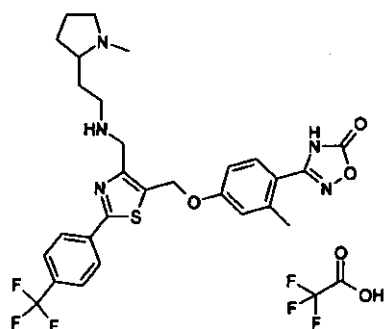
【0377】

〔実施例49〕

10

3-{2-メチル-4-[4-{[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化164】



20

実施例47における、3-{2-メチル-4-[4-プロピルアミノメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-メチル-4-[4-{[2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ]-メチル}-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、5-[3-メチル-4-(5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド及び2-(2-アミノエチル)-1-メチルピロリジンから得た。本化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

C₂₄H₂₃F₃N₄O₃S. C₂HF₃O₂ (618.56), MS (ESI): 574.2。

【0378】

〔実施例50〕

3-{2-メチル-4-[4-[(2-ピロリジン-1-イル)-エチルアミノ]-メチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

40

Cc1cc(OCc2c(CNCCN3CCCC3)n(C4=CC=C(C(F)(F)F)C4)s2)c(C5=NC6C(=O)ON=C6N5)cc1

10

20

20

〔实施例 5 1〕

30

CC1=CC=C(C=C1)C2=CC(=CC=C2)C3=C(C(F)(F)F)C(=O)O

40

50

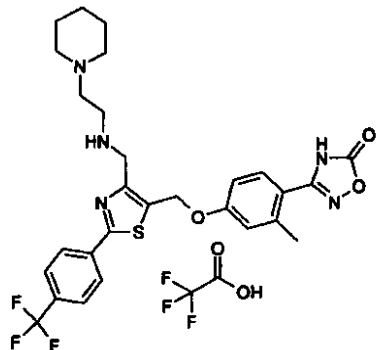
C₂₇H₂₈F₃N₅O₄S. C₂H₂F₃O₂ (803.66), MS (ESI): 576.2。

【0380】

〔実施例52〕

3- {2-メチル-4- [4- [(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化167】



10

実施例47における、3- {2-メチル-4- [4-プロピルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-メチル-4- [4- [(2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5- [3-メチル-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-カルボアルデヒド及び1- (2-アミノエチル) ピペリジンから得た。本化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

C₂₈H₃₀F₃N₅O₃S. C₂H₂F₃O₂ (801.69), MS (ESI): 574.2。

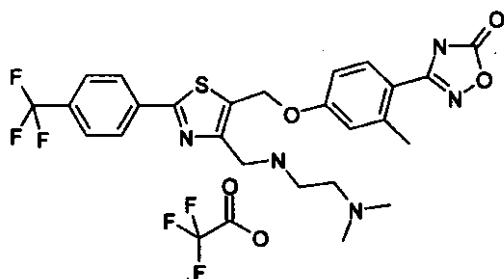
30

【0381】

〔実施例53〕

3- {4- [4- [(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化168】



40

実施例47における、3- {2-メチル-4- [4-プロピルアミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- [(2-ジメチルアミノ-エチルアミノ) -メチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5- [3-メチル-4- (5-オキソ-

50

4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-カルボアルデヒド及びN, N-ジメチルエチレンジアミンから得た、本化合物は、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

$C_{25}H_{26}F_3N_5O_3S$, $C_{25}H_{26}F_3O_2$ (761.63), MS (ESI): 534.2。

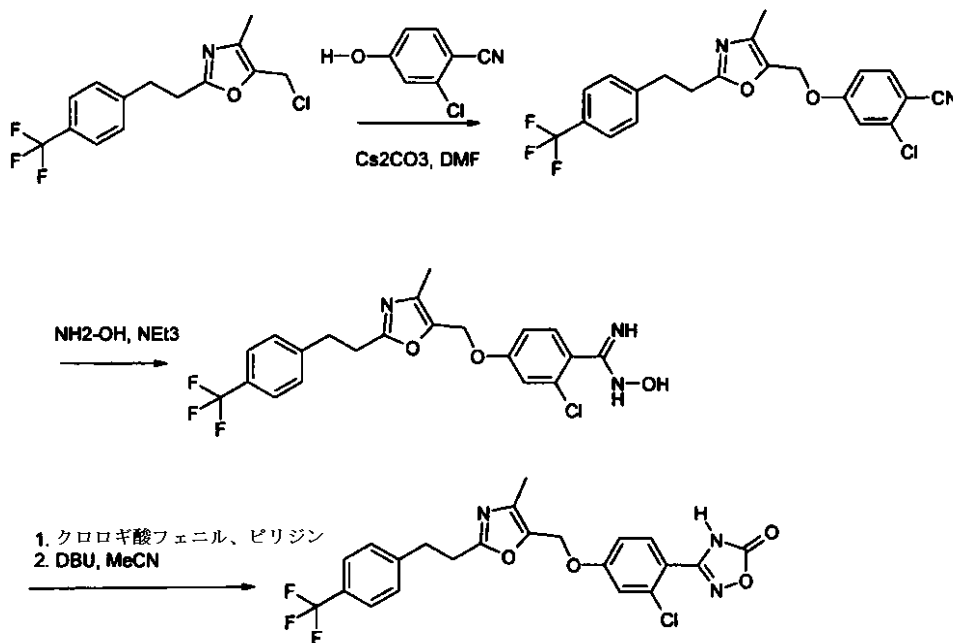
【0382】

以下の実施例は、方法Aに従って製造された。

【実施例54】

3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

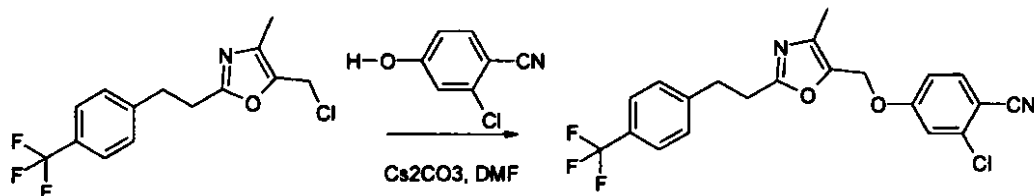
【化169】



【0383】

2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-ベンズニトリル

【化170】



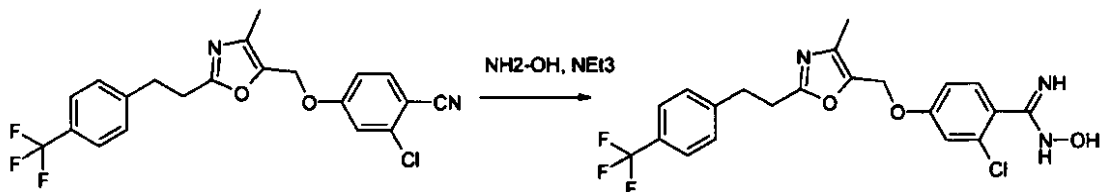
2-クロロ-4-ヒドロキシーベンズニトリル (2.63 g) のジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、5-クロロメチル-4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール (4.0 g) 及び炭酸セシウム (8.58 g) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。その後、酢酸エチル (1500 ml) を加え、混合物を水 (40 ml) 及びブラインで洗浄し、そして、その後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の物質を RP-HPLC で精製し、2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-ベンズニトリル (3.0 g) を得た。

$C_{21}H_{16}ClF_3N_2O_2$ (420.82), MS (ESI): 421.1 ($M+H^+$)。

【0384】

2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-ベンズアミジン

【化171】



10

2-クロロ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-ベンズニトリル (3.0 g) を、テトラヒドロフラン (20 ml) 及びメタノール (20 ml) の混合物に溶解した。ヒドロキシルアミン塩酸塩 (9.91 g) を加え、次いで、トリエチルアミン (19.9 ml) を加えた。反応混合物を 65℃ で終夜撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、そして、残留物を水中に注ぎ、酢酸エチルで 5 回抽出した。集めた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の 2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-ベンズアミジン (4.4 g) を得、それを更に精製せずに用いた。

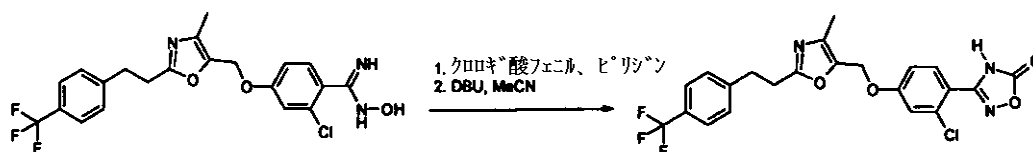
20

$C_{21}H_{19}ClF_3N_3O_3$ (453.85), MS (ESI): 454.2 ($M+H^+$)。

【0385】

3-(2-クロロ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化172】



30

粗製の 2-クロロ-N-ヒドロキシ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-ベンズアミジン (4.4 g) を、ジクロロメタン (20 ml) に溶解した。ピリジン (0.94 ml) 及びクロロギ酸フェニル (1.46 ml) を加え、混合物を室温で 10 分間撹拌した。混合物をアセトニトリル (40 ml) を加えて希釈し、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (7.25 ml) を加えた。混合物を室温で 10 分撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、そして、粗製の物質を逆相 HPLC で精製し、3-(2-クロロ-4-〔4-メチル-2-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン (460 mg) を得た。

40

$C_{22}H_{17}ClF_3N_3O_4$ (479.85), MS (ESI): 479.98 ($M+H^+$)。

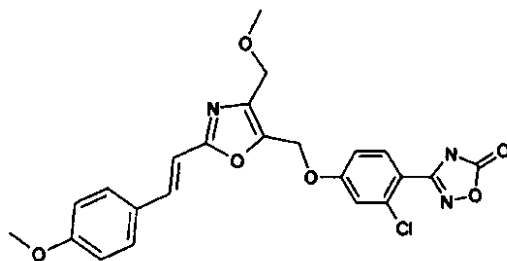
【0386】

〔実施例 5〕

3-(2-クロロ-4-〔4-メトキシメチル-2-〔2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

50

【化 1 7 3】



実施例 54 における、3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフル
 ルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-
 4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-(
 2-クロロ-4-{4-メトキシメチル-2-[2-(4-メトキシ-フェニル)-ビニ
 ル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1,2,4]オキサジ
 アゾール-5-オンを、5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-メト
 キシ-フェニル)-ビニル]-オキサゾール及び2-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾニ
 トリルから得た。

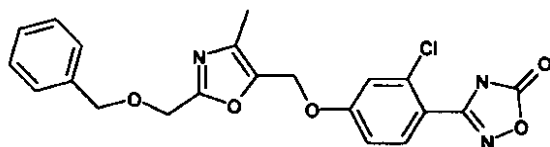
C₂₃H₂₀ClN₃O₆ (469.88), MS (ESI): 470.0 (M+H⁺)。

【0387】

〔実施例 56〕

3-[4-(2-ベンジルオキシメチル-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)
]-2-クロロ-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 7 4】



実施例 54 における 3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフル
 オロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-
 4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-[4-
 (2-ベンジルオキシメチル-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ)-2-
 クロロ-フェニル]-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、2-ベンジ
 ルオキシメチル-5-クロロメチル-4-メチル-オキサゾール及び2-クロロ-4-ヒ
 ドロキシ-ベンゾニトリルから得た。

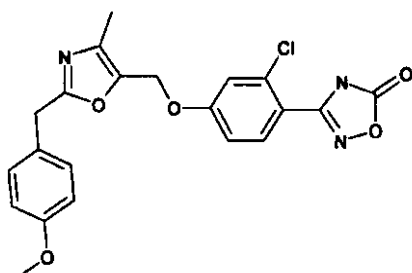
C₂₁H₁₈ClN₃O₅ (427.85), MS (ESI): 428.4 (M+H⁺)。

【0388】

〔実施例 57〕

3-{2-クロロ-4-[2-(4-メトキシ-ベンジル)-4-メチル-オキサゾール
 -5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 7 5】



実施例 54 における、3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフ

10

20

30

40

50

ルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-(4-メトキシベンジル)-4-メチル-オキサゾール及び2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルから得た。

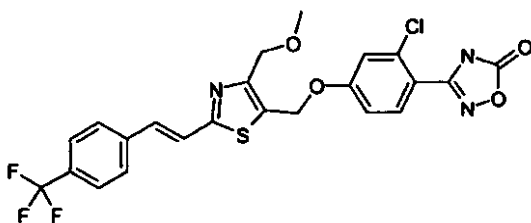
C₂₁H₁₈ClN₃O₅ (427.85), MS (ESI): 428.2 (M+H⁺)。

【0389】

〔実施例58〕

3-(2-クロロ-4-{4-メトキシメチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化176】



実施例54における、3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-(2-クロロ-4-{4-メトキシメチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-4-メトキシメチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-チアゾール及び2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルから得た。

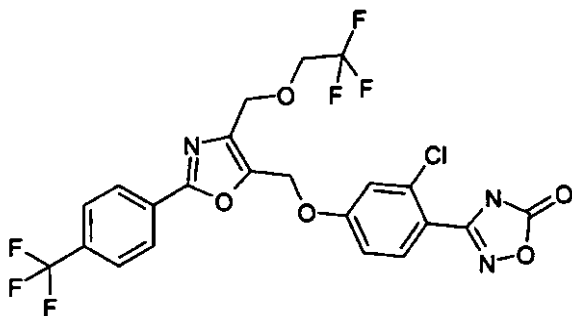
C₂₃H₁₇ClF₃N₃O₄S (523.92), MS (ESI): 524.0 (M+H⁺)。

【0390】

〔実施例59〕

3-{2-クロロ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化177】



実施例54における、3-(2-クロロ-4-{4-メチル-2-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-

[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-オキサゾール及び2-クロロ-4-ヒドロキシベンズニトリルから得た。

C₂₂H₁₄ClF₆N₃O₅ (549.82), MS (ESI): 550.2 (M+H⁺)。

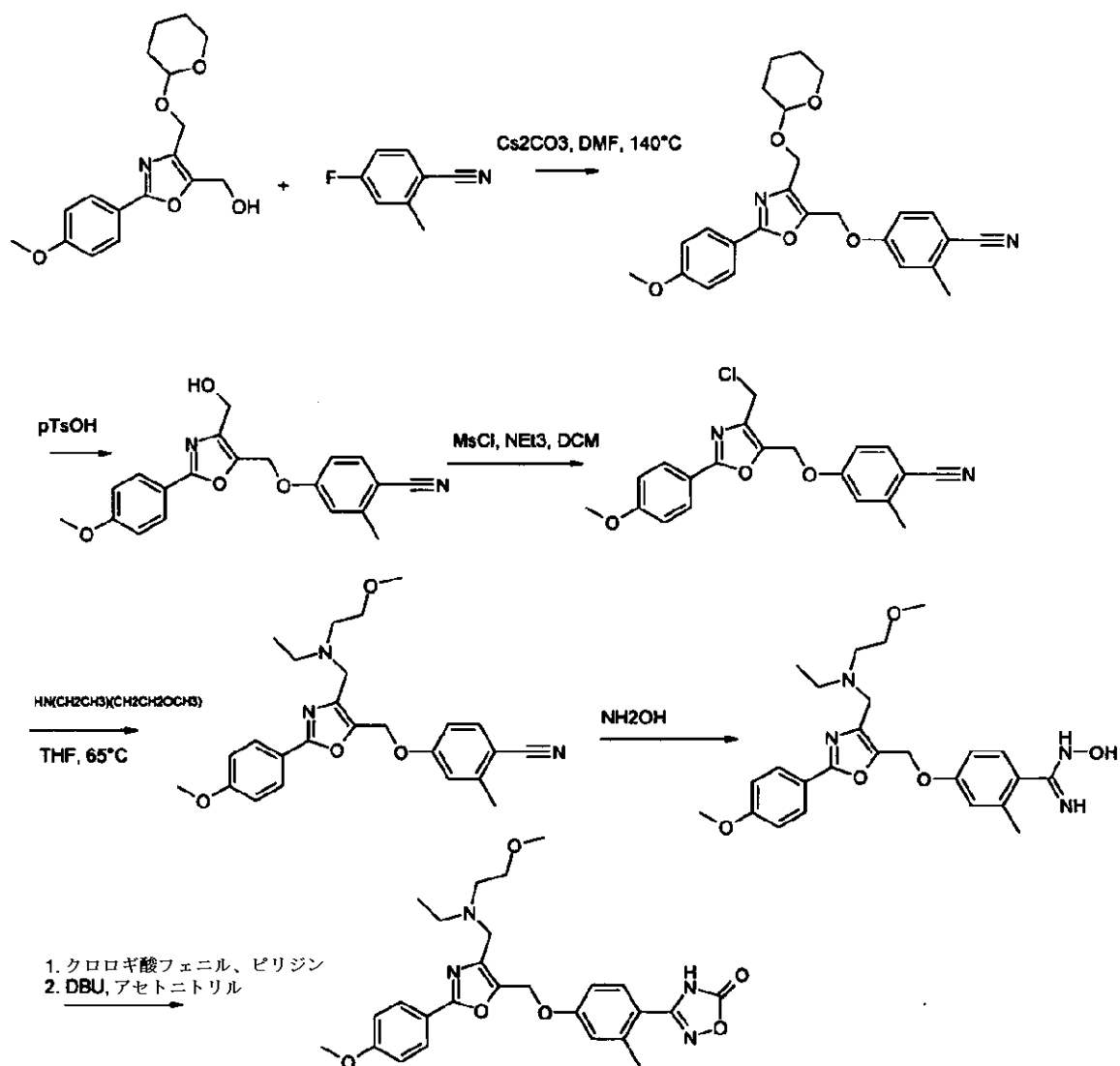
【0391】

以下の実施例は方法Lに従って製造され、ここで、初めの反応工程は、一般工程B [B 1 + B 2 → B 3] に従って行われた。

〔実施例60〕

3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4H-[1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

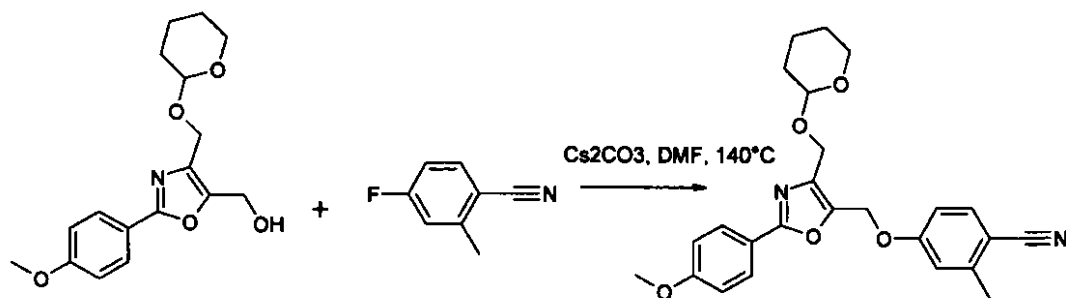
【化178】



【0392】

4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンズニトリル

【化 1 7 9】



10

4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル (3.2 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イル]-メタノール (5.0 g) を加え、次いで、炭酸セシウム (10.2 g) を加えた。反応混合物を 140℃ で終夜撹拌した。冷却した反応混合物を、酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水及びブライン 50 ml ずつで、5 回洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲル上での n-ヘプタン/酢酸エチル = 5/1 → 2/1 で溶出するクロマトグラフィーで精製し、4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル (5.96 g) を油状物質として得た。

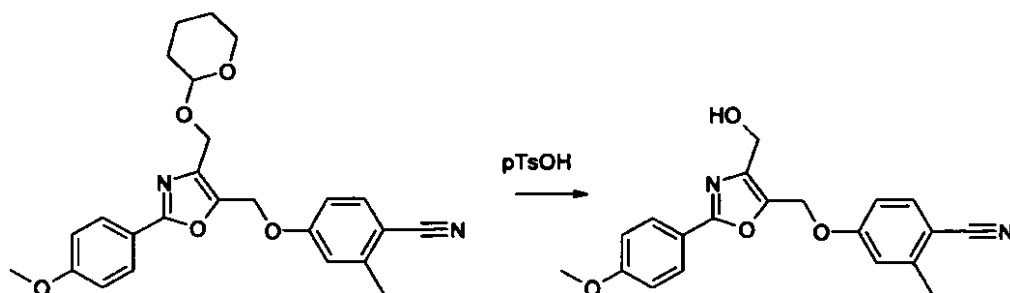
20

$C_{25}H_{26}N_2O_5$ (434.50), MS (ESI): 435.2 ($M+H^+$), Rf (n-ヘプタン/酢酸エチル = 1/1) = 0.42。

【0393】

4-[4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

【化 1 8 0】



30

4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル (5.96 g) をメタノール (100 ml) に溶解した。p-トルエンスルホン酸一水和物 (522 mg) を加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残留物を酢酸エチル (150 ml) に溶解し、飽和の $NaHCO_3$ 溶液 (80 ml) 及びブラインで洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させ、4-[4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル (4.1 g) を淡黄色の固体として得た。

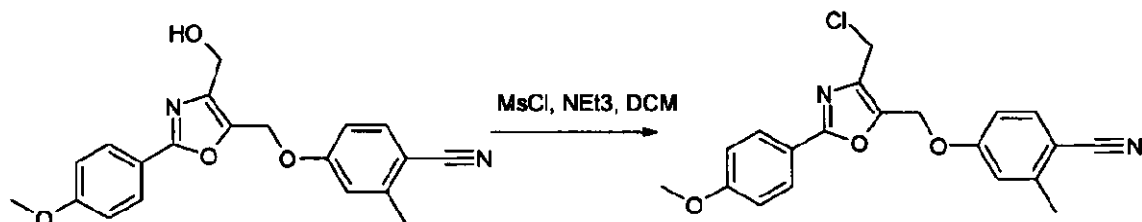
40

$C_{20}H_{18}N_2O_4$ (350.38), MS (ESI): 351.2 ($M+H^+$)。

【0394】

4-[4-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルベンゾニトリル

【化 1 8 1】



4-〔4-ヒドロキシメチル-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチル-ベンゾニトリル (4.1 g) をジクロロメタン (90 ml) に溶解し、そして氷浴で冷却した。トリエチルアミン (2.44 ml) を加え、次いで、メタンスルホニルクロリド (1.08 ml) を得た。

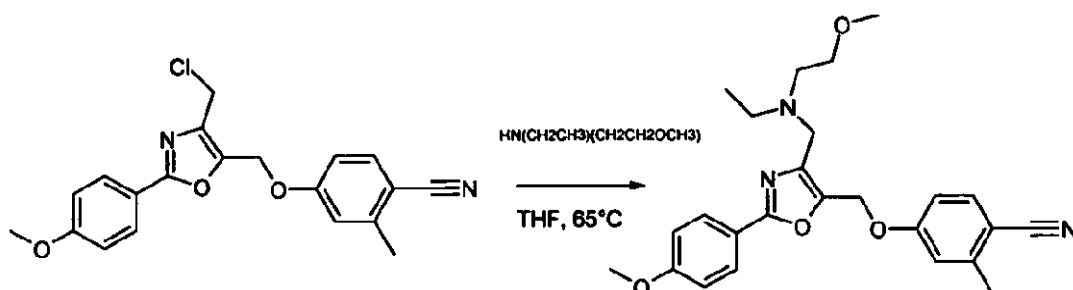
氷浴を除去し、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水及びブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去し、5-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール (2.5 g) を油状物質として得、それを更に精製をせずに用いた。

$C_{20}H_{17}ClN_2O_3$ (368.82), $MS(EI): 369.1 (M+H^+)$, Rf (酢酸エチル/n-ヘプタン = 1/1) = 0.59。

【0395】

4-〔4-〔〔エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチル-ベンゾニトリル

【化 1 8 2】



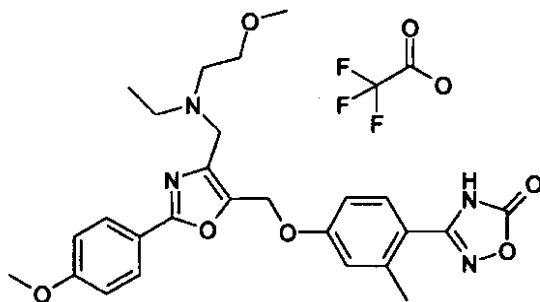
5-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール (200 mg) 及び N-(2-メトキシエチル)エチルアミン (224 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、60°C で6時間攪拌した。冷却した反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、水及びブライン 20 ml ずつで洗浄し、その後、 $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、4-〔4-〔〔エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチル-ベンゾニトリル (158 mg) を油状物質として得た。

$C_{25}H_{29}N_3O_4$ (435.53), $MS(EI): 436.3 (M+H^+)$ 。

【0396】

3-〔4-〔4-〔〔エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

【化 1 8 3】



10

実施例 54 における、3-（2-クロロ-4-〔4-メチル-2-〔2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-エチル〕-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル）-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-〔4-〔4-〔〔エチル-（2-メトキシ-エチル）-アミノ〕-メチル〕-2-（4-メトキシフェニル）-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オンを、4-〔4-〔〔エチル-（2-メトキシ-エチル）-アミノ〕-メチル〕-2-（4-メトキシフェニル）-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルベンゾニトリルから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

$C_{26}H_{30}N_4O_6$ ・ $C_2HF_3O_2$ （608.57），MS（ESI）：495.1（ $M+H^+$ ）。

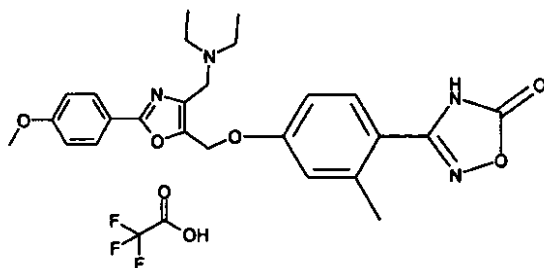
20

【0397】

〔実施例 61〕

3-〔4-〔4-ジエチルアミノメチル-2-（4-メトキシフェニル）-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

【化 1 8 4】



30

実施例 60 における、3-〔4-〔4-〔〔エチル-（2-メトキシ-エチル）-アミノ〕-メチル〕-2-（4-メトキシフェニル）-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-〔4-〔4-ジエチルアミノメチル-2-（4-メトキシフェニル）-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2-（4-メトキシフェニル）-4-（テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル）-オキサゾール及びジエチルアミンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

$C_{25}H_{28}N_4O_5$ ・ $C_2HF_3O_2$ （578.55），MS（ESI）：465.1（ $M+H^+$ ）。

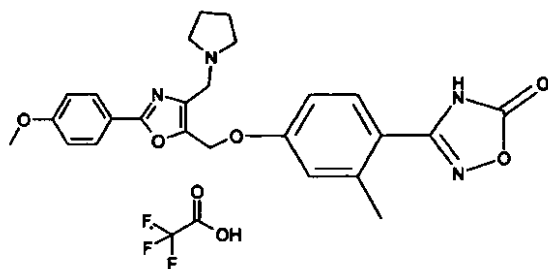
【0398】

〔実施例 62〕

3-〔4-〔2-（4-メトキシフェニル）-4-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチルフェニル〕-4H-〔1, 2, 4〕オキサジアゾール-5-オン

50

【化 185】



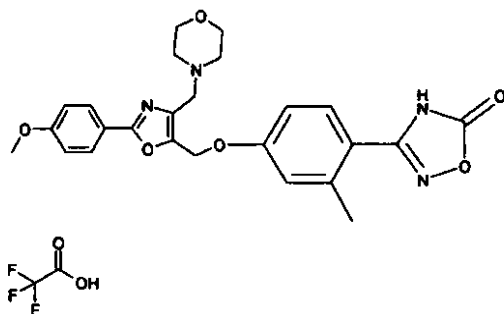
実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール及びピロリジンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。
 $C_{25}H_{26}N_4O_5$ 、 $C_{25}H_{25}F_3N_4O_5$ (576.53), MS (ESI): 463.2 (M+H⁺)。

【0399】

〔実施例 63〕

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 186】



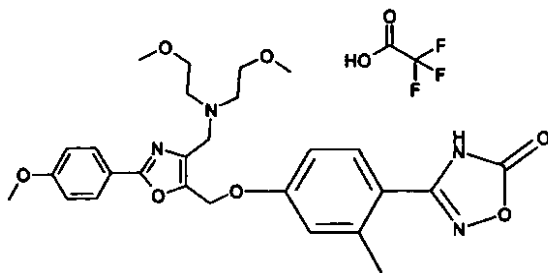
実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール及びモルホリンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。
 $C_{25}H_{26}N_4O_6$ 、 $C_{25}H_{25}F_3N_4O_6$ (592.53), MS (ESI): 479.3 (M+H⁺)。

【0400】

〔実施例 64〕

3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 8 7】



実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール及びビス- (2-メトキシ-エチル) -アミンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

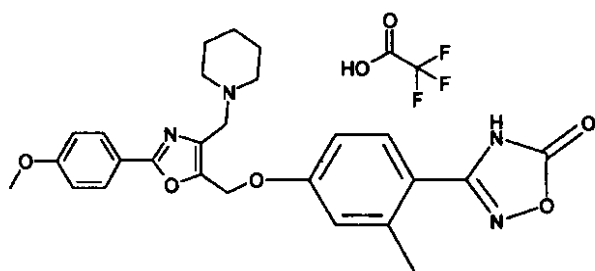
C₂₇H₃₂N₄O₇・C₂HF₃O₂ (638.60), MS (ESI): 525.1 (M+H⁺)。

【0401】

〔実施例 65〕

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 8 8】



実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール及びピペリジンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

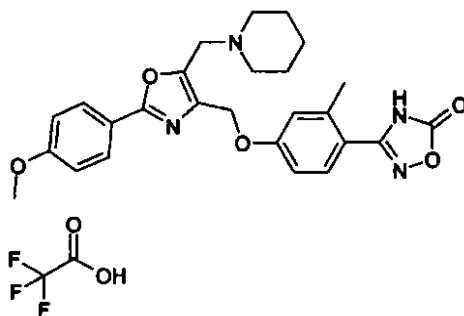
C₂₆H₂₈N₄O₅・C₂HF₃O₂ (590.56), MS (ESI): 477.2 (M+H⁺)。

【0402】

〔実施例 66〕

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -5-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 8 9】



10

実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -5-ピペリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 2- (4-メトキシ-フェニル) -5- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール-4-イルメチルエステル、4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル及びピペリジンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

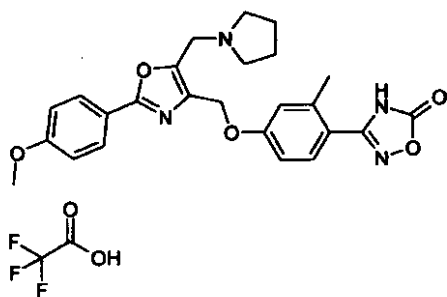
C₂₆H₂₈N₄O₅・C₂H₃F₃O₂ (590.56), MS (ESI): 477.3 (M+H⁺)。 20

【0403】

〔実施例 67〕

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -5-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 9 0】



30

実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -5-ピロリジン-1-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 2- (4-メトキシ-フェニル) -5- (テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール-4-イルメチルエステル、4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル及びピロリジンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

C₂₅H₂₆N₄O₅・C₂H₃F₃O₂ (576.53), MS (ESI): 463.3 (M+H⁺)。 50

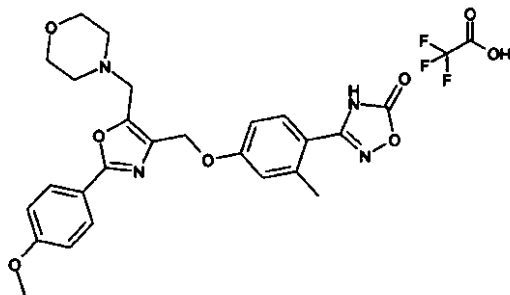
【0404】

〔実施例 68〕

3- {4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -5-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

サゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサ
ジアゾール-5-オン

【化191】



10

実施例60における、3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[2-(4-メトキシフェニル)-5-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イルメチルエステル、4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル及びモルホリンから得た。

20

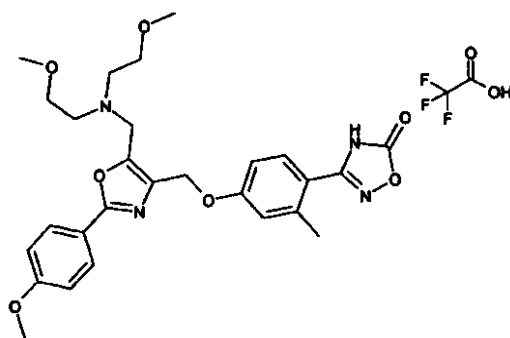
本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。
C₂₅H₂₆N₄O₆・C₂HF₃O₂(592.53), MS(ESI): 479.2(M+H⁺)。

【0405】

〔実施例69〕

3-{4-[5-{[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン

【化192】



30

実施例60における、3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[5-{[ビス-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-4-イルメトキシ]-2-メチル-フェニル}-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸2-(4-メトキシフェニル)-5-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-4-イルメチルエステル、4-フルオロ-2-メチルベンゾニトリル及びビス-(2-メトキシエチル)-アミンから得た。

40

C₂₇H₃₂N₄O₇(524.57), MS(ESI): 525.2(M+H⁺)。

【0406】

50

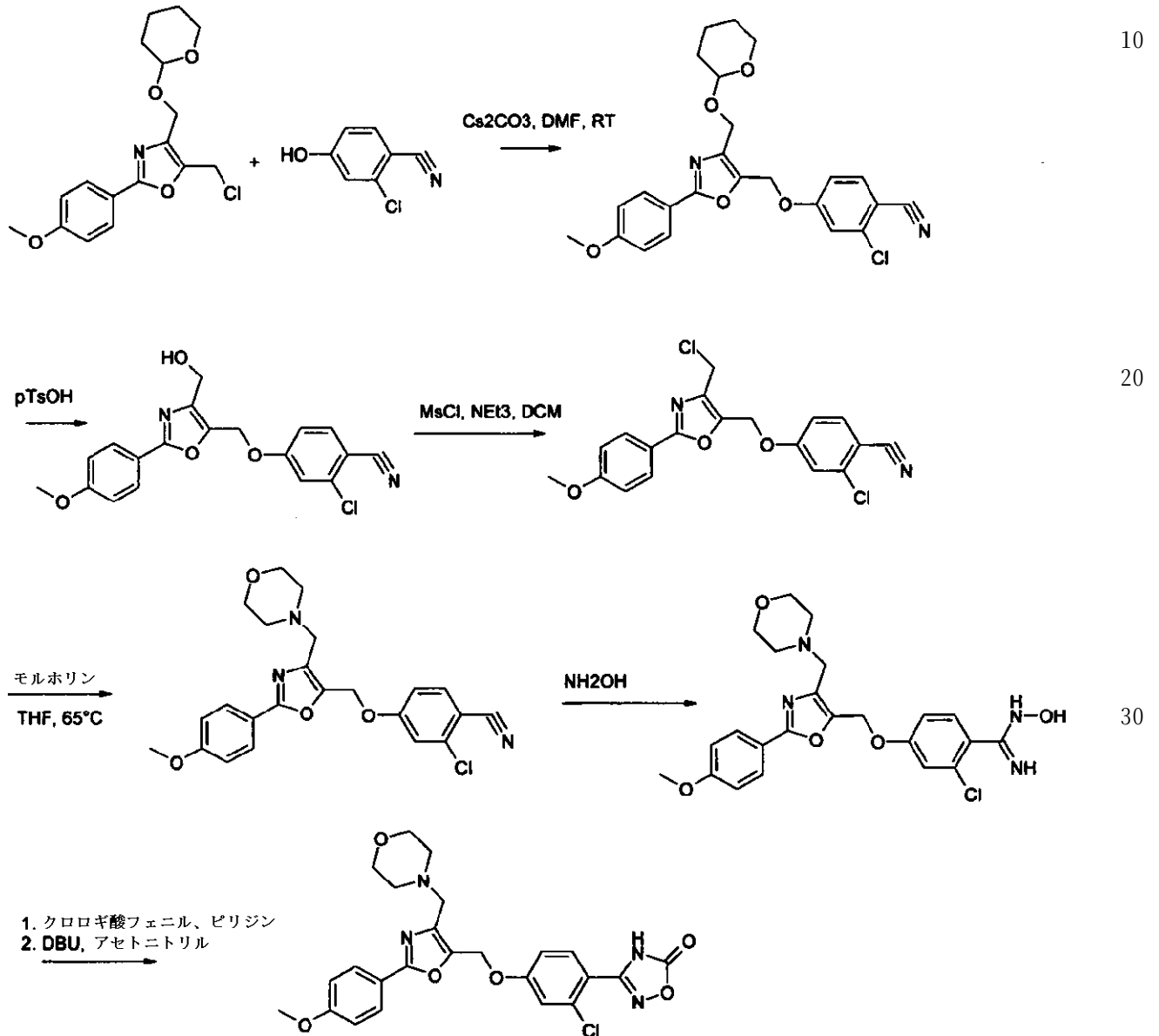
以下の実施例は、方法 L に従って製造され、ここで、初めの反応工程は、一般的方法 A [A 1 + A 2 → A 3] に従って行われた。

【0407】

〔実施例 70〕

3- {2-クロロ-4- [2- (4-メトキシフェニル) -4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

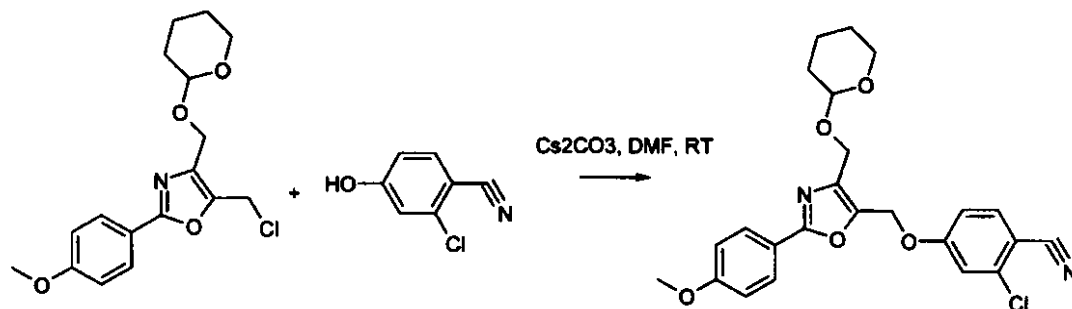
【化 193】



【0408】

2-クロロ-4- [2- (4-メトキシフェニル) -4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -ベンズニトリル

【化 1 9 4】



10

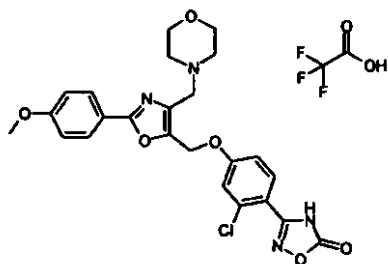
5-クロロメチル-2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール (2.5 g) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリル (1.48 g) を、ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解した。炭酸セシウム (4.82 g) を加え、そして、反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (200 ml) で希釈し、水及びブライン 50 ml ずつで 5 回洗浄した。有機相を MgSO₄ で洗浄し、溶媒を減圧下で蒸発させ、粗製の 2-クロロ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル (4.0 g) を得た。この物質は更に精製せずに用いた。

C₂₄H₂₃ClN₂O₅ (454.91), MS (ESI): 455.2 (M+H⁺)。 20

【0409】

3-{2-クロロ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 9 5】



30

実施例 60 において、3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-モルホリン-4-イルメチル-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4-[2-(4-メトキシフェニル)-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル及びモルホリンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

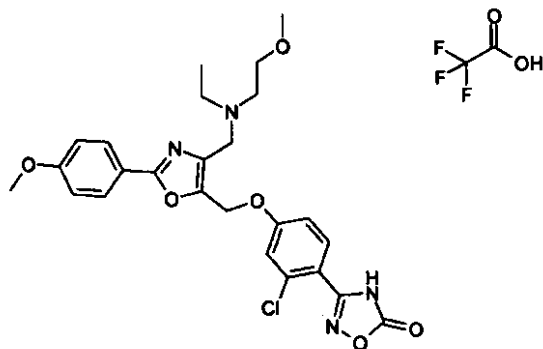
C₂₄H₂₃ClN₄O₆ · C₂HF₃O₂ (612.95), MS (ESI): 499.2 (M+H⁺)。 2

【0410】

〔実施例 71〕

3-{2-クロロ-4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)-アミノ]-メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化 1 9 6】



10

実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-クロロ-4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -ベンズニトリル及びエチル- (2-メトキシ-エチル) -アミンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

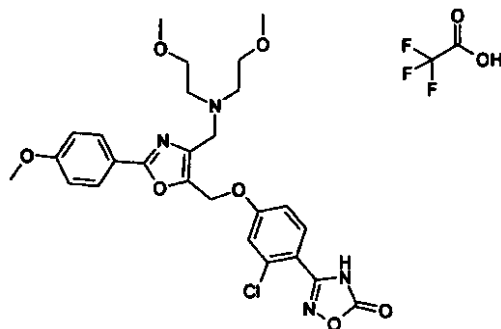
C₂₅H₂₇ClN₄O₆・C₂HF₃O₂ (628.99), MS (ESI): 515.2 (M+H⁺)。

【0411】

〔実施例 72〕

3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-クロロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 1 9 7】



30

実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- { [ビス- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-クロロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4- [2- (4-メトキシ-フェニル) -4- (テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -ベンズニトリル及びビス- (2-メトキシ-エチル) -アミンから得た。本化合物はトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

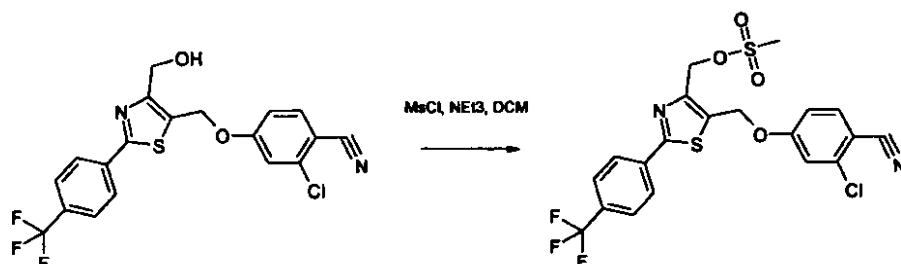
C₂₆H₂₉ClN₄O₇・C₂HF₃O₂ (659.02), MS (ESI): 545.3 (M+H⁺)。

【0412】

50

〔実施例 73〕

3-〔2-クロロ-4-〔4-ピペリジン-1-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン
 メタンスルホン酸 5-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル
 【化198】



10

2-クロロ-4-〔4-ヒドロキシメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-ベンゾニトリル (2.0 g) [実施例 70 に記載した方法に従い、5-クロロメチル-4-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール (WO 第 2002/067912 号、WO 2002/059098 号) 及び 2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルから得た] を、ジクロロメタン (50 ml) 中に懸濁させた。0℃で、メタンスルホンクロリド (0.44 ml) 及びトリエチルアミン (0.98 ml) を加え、そして反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 ml) で希釈し、水及びブライン 50 ml ずつで洗浄した。有機相を MgSO₄ で乾燥し、その後、溶媒を減圧下で蒸発させ、メタンスルホン酸 5-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル (2.5 g) を淡黄色の固体として得た。

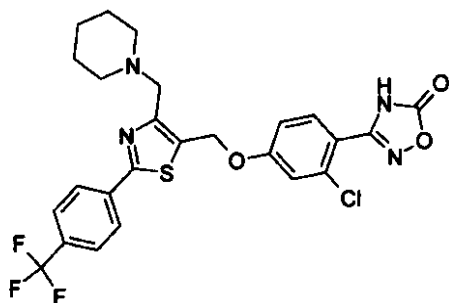
20

C₂₀H₁₄ClF₃N₂O₄S₂ (502.92), MS (ESI): 503.1 (M+H⁺)。

【0413】

30

3-〔2-クロロ-4-〔4-ピペリジン-1-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オン
 【化199】



40

実施例 60 における、3-〔4-〔4-〔〔エチル-(2-メトキシ-エチル)-アミノ〕-メチル〕-2-(4-メトキシ-フェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ〕-2-メチル-フェニル〕-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-〔2-クロロ-4-〔4-ピペリジン-1-イルメチル-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 5-(3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-チ

50

アゾール-4-イルメチルエステル及びピペリジンから得た。

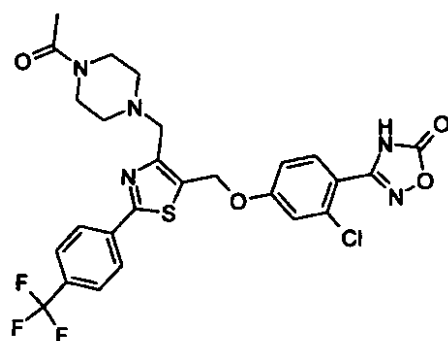
C₂₅H₂₂ClF₃N₄O₃S (550.99), MS (ESI): 551.1 (M+H⁺)。

【0414】

〔実施例74〕

3- {4- [4- (4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフル
オロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-クロロ-フェニル} -
4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化200】



10

実施例60における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミ
ノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ]
-2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記
載した方法に従い、3- {4- [4- (4-アセチル-ピペラジン-1-イルメチル) -
2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-ク
ロロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホ
ン酸5- (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) -2- (4-トリフルオロメチ
ル-フェニル) -チアゾール-4-イルメチルエステル及び4-アセチルピペラジンから
得た。

20

C₂₆H₂₃ClF₃N₅O₄S (594.02), MS (ESI): 594.2 (M+H⁺)。

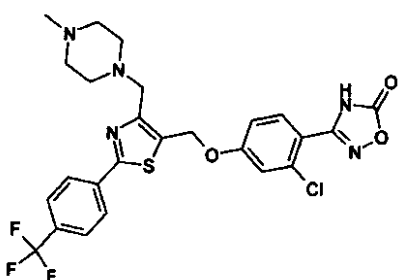
30

【0415】

〔実施例75〕

3- {2-クロロ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル) -2- (4-
トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4
H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化201】



40

実施例60における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミ
ノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ]
-2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記
載した方法に従い、3- {2-クロロ-4- [4- (4-メチル-ピペラジン-1-イル
メチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ]
-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン

50

酸 5-(3-クロロ-4-シアノフェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及び4-メチルピペラジン。
 $C_{25}H_{23}ClF_3N_5O_3S$ (566.01), MS (ESI): 566.2 (M+H⁺)。

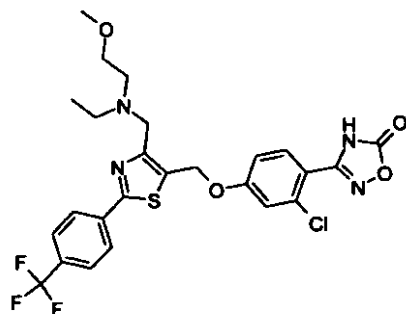
【0416】

〔実施例76〕

3-{2-クロロ-4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化202】

10



実施例60における、3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-クロロ-4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸5-(3-クロロ-4-シアノフェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及びN-(2-メトキシエチル)エチルアミンから得た。

$C_{25}H_{24}ClF_3N_4O_4S$ (569.01), MS (ESI): 569.1 (M+H⁺)。

20

30

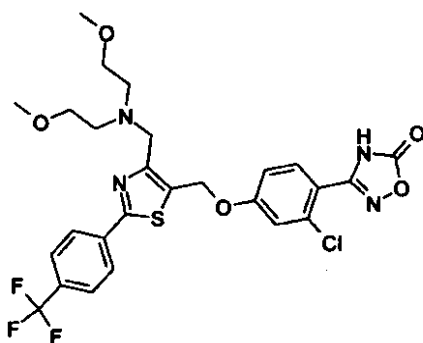
【0417】

〔実施例77〕

3-{4-[4-{[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-クロロフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化203】

40



実施例60における、3-{4-[4-{[エチル-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-メトキシフェニル)-オキサゾール-5-イルメトキシ]-2-メチルフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{4-[4-{[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル}-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸5-(3-クロロ-4-シアノフェノキシメチル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イルメチルエステル及びN-(2-メトキシエチル)エチルアミンから得た。

50

メチル} - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - クロロ-フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、メタンスルホン酸 5 - (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル及びビス - (2-メトキシ-エチル-アミン) から得た。

$C_{26}H_{26}ClF_3N_4O_5S$ (599.03), MS (ESI): 599.2 (M+H⁺)。

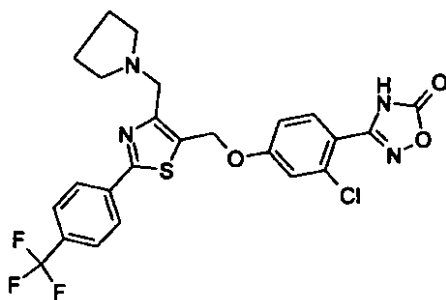
【0418】

〔実施例 78〕

3 - {2-クロロ-4 - [4-ピロリジン-1-イルメチル-2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

10

【化 204】



20

実施例 60 における、3 - {4 - [4 - { [エチル - (2-メトキシ-エチル) - アミノ] - メチル} - 2 - (4-メトキシ-フェニル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メチル-フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンの項に記載した方法に従い、3 - {2-クロロ-4 - [4-ピロリジン-1-イルメチル-2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、メタンスルホン酸 5 - (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル及びピロリジンから得た。

30

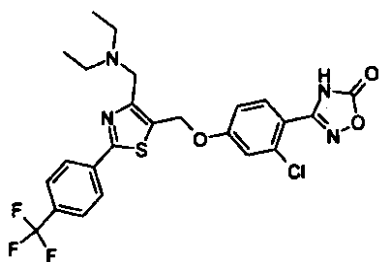
$C_{24}H_{20}ClF_3N_4O_3S$ (536.96), MS (ESI): 537.2 (M+H⁺)。

【0419】

〔実施例 79〕

3 - {2-クロロ-4 - [4-ジエチルアミノメチル-2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 205】



40

実施例 60 における、3 - {4 - [4 - { [エチル - (2-メトキシ-エチル) - アミノ] - メチル} - 2 - (4-メトキシ-フェニル) - オキサゾール - 5 - イルメトキシ] - 2 - メチル-フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンの項に記載した方法に従い、3 - {2-クロロ-4 - [4-ジエチルアミノメチル-2 - (4-トリ

50

リフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イルメトキシ］－フェニル}－4H－
 [1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オンを、メタンスルホン酸5－（3－クロロ－4
 －シアノ－フェノキシメチル）－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール
 －4－イルメチルエステル及びジエチルアミンから得た。

C₂₄H₂₂ClF₃N₄O₃S (538.98), MS (ESI): 539.1 (M+H⁺)。

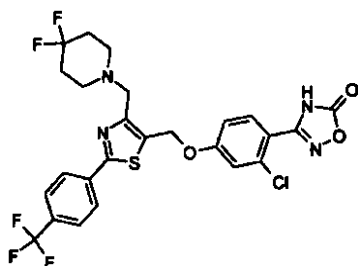
【0420】

〔実施例80〕

3－{2－クロロ－4－[4－（4，4－ジフルオロ－ピペリジン－1－イルメチル）－
 2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イルメトキシ］－フェニ
 ル}－4H－[1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オン

10

【化206】



20

実施例60における、3－{4－[4－{[エチル－（2－メトキシ－エチル）－アミ
 ノ]－メチル}－2－（4－メトキシ－フェニル）－オキサゾール－5－イルメトキシ]
 －2－メチル－フェニル}－4H－[1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オンの項に記
 載した方法に従い、3－{2－クロロ－4－[4－（4，4－ジフルオロ－ピペリジン－
 1－イルメチル）－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イル
 メトキシ］－フェニル}－4H－[1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オンを、メタン
 スルホン酸5－（3－クロロ－4－シアノ－フェノキシメチル）－2－（4－トリフルオ
 ロメチル－フェニル）－チアゾール－4－イルメチルエステル及び4，4－ジフルオロ
 ピペリジンから得た。

C₂₅H₂₀ClF₅N₄O₃S (586.97), MS (ESI): 587.1 (M+H⁺)。

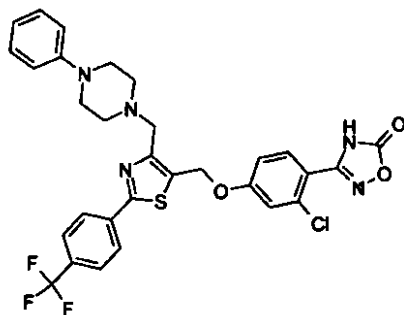
30

【0421】

〔実施例81〕

3－{2－クロロ－4－[4－（4－フェニル－ピペラジン－1－イルメチル）－2－（
 4－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－5－イルメトキシ］－フェニル}－
 4H－[1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オン

【化207】



40

実施例60における、3－{4－[4－{[エチル－（2－メトキシ－エチル）－アミ
 ノ]－メチル}－2－（4－メトキシ－フェニル）－オキサゾール－5－イルメトキシ]
 －2－メチル－フェニル}－4H－[1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オンの項に記
 載した方法に従い、3－{2－クロロ－4－[4－（4－フェニル－ピペラジン－1－イ

50

ルメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オンを、メタンスルホン酸 5 - (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル及び 4-フェニル-ピペリジンから得た。

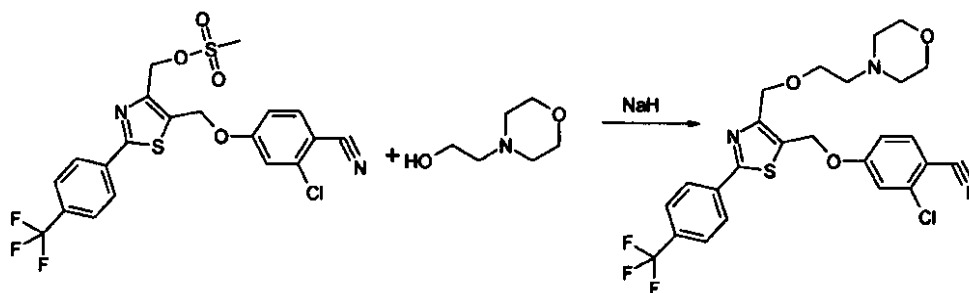
$C_{30}H_{25}ClF_3N_5O_3S$ (628.08), MS (ESI): 628.1 (M+H⁺)。

【0422】

[実施例 82]

3 - {2-クロロ-4 - [4 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン
2-クロロ-4 - [4 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル

【化 208】



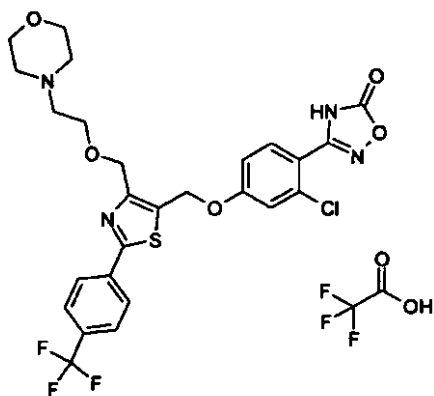
メタンスルホン酸 5 - (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 4 - イルメチルエステル (120 mg) を、N - (2-ヒドロキシエチル) モルホリン (5 ml) に溶解した。水素化ナトリウム (10 mg) を加え、反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。水 (10 ml) を加え、反応混合物を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。有機層を分離し、ブライン (20 ml) で 2 回洗浄した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。残留物を RP-HPLC で精製し、2-クロロ-4 - [4 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - ベンゾニトリル (40 mg) を、そのトリフルオロ酢酸塩として得た。

$C_{25}H_{23}ClF_3N_3O_3S$. $C_{25}H_{23}F_3O_2$ (652.02), MS (ESI): 538.2 (M+H⁺)。

【0423】

3 - {2-クロロ-4 - [4 - (2-モルホリン-4-イル-エトキシメチル) - 2 - (4-トリフルオロメチル-フェニル) - チアゾール - 5 - イルメトキシ] - フェニル} - 4H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン

【化 209】



10

実施例 60 における、3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-クロロ-4- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、2-クロロ-4- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -ベンゾニトリルから得た。本化合物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

20

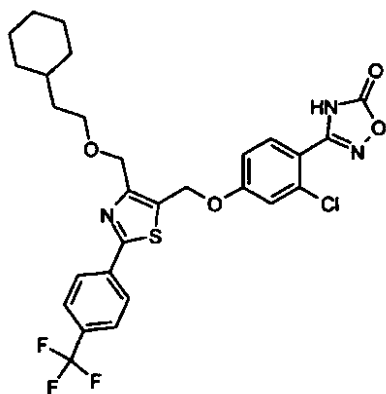
C₂₆H₂₄ClF₃N₄O₅S. C₂H₃F₃O₂ (711.04), MS (ESI): 597.3 (M+H⁺)。

【0424】

〔実施例 83〕

3- {2-クロロ-4- [4- (2-シクロヘキシル-エトキシシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 210】



30

40

実施例 82 における 3- {2-クロロ-4- [4- (2-モルホリン-4-イル-エトキシシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン、及び実施例 60 における 3- {4- [4- { [エチル- (2-メトキシ-エチル) -アミノ] -メチル} -2- (4-メトキシ-フェニル) -オキサゾール-5-イルメトキシ] -2-メチル-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-クロロ-4- [4- (2-シクロヘキシル-エトキシシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸 5- (3-クロロ-4-シアノ-フェノキシメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チ

50

アゾール-4-イルメチルエステル及び2-シクロヘキシルエタノールから得た。

C₂₈H₂₇ClF₃N₃O₄S (594.06), MS (ESI): 594.3 (M+H⁺)。

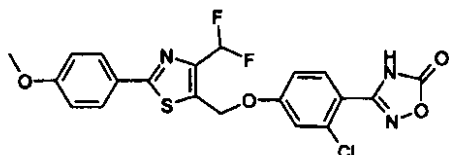
【0425】

以下の実施例は方法Aに従って得られた。

〔実施例84〕

3- {2-クロロ-4- [4-ジフルオロメチル-2- (4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン

【化211】



10

実施例54における、3- (2-クロロ-4- {4-メチル-2- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-エチル]-オキサゾール-5-イルメトキシ}-フェニル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-クロロ-4- [4-ジフルオロメチル-2- (4-メトキシフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンを、5-クロロメチル-4-ジフルオロメチル-2- (4-メトキシフェニル)-チアゾール及び2-クロロ-4-ヒドロキシベンゾニトリルから得た。

20

C₂₀H₁₄ClF₂N₃O₄S (465.87), MS (ESI): 466.0 (M+H⁺)。

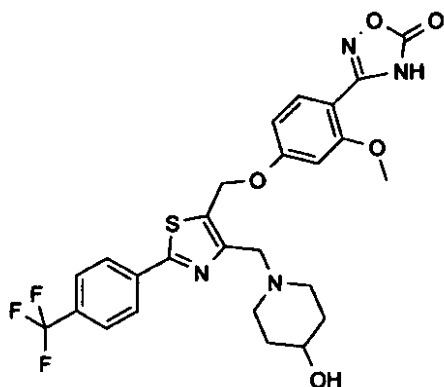
【0426】

以下の実施例は方法Dに従って得られた。

〔実施例85〕

3- {4- [4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化212】



40

3- {4- [4- (4-メタンスルホニルピペラジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イルメチル)-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシフェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2- (4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾ

50

ール-4-イルメチルエステル及び4-ヒドロキシ-ピペリジンから得た。

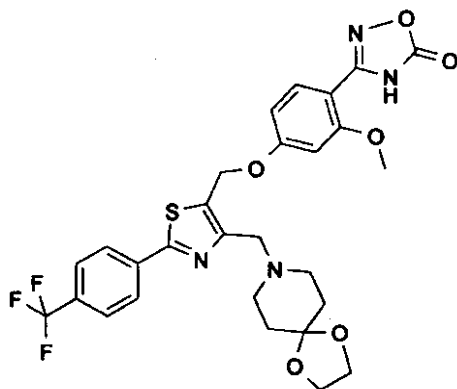
C₂₆H₂₅F₃N₄O₅S (562.57), MS (ESI): 563 (M+H⁺)。

【0427】

〔実施例86〕

3- {4- [4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化213】



10

3- {4- [4- (4-メタンスルホニル-ピペラジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、メタンスルホン酸5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ- [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-イルメチルエステル及び1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカンから得た。

20

C₂₈H₂₇F₃N₄O₆S (604.61), MS (ESI): 605 (M+H⁺)。

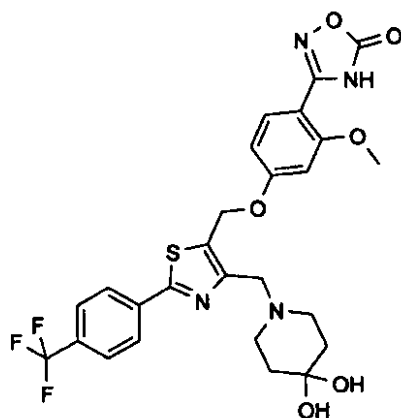
30

【0428】

〔実施例87〕

3- {4- [4- (4, 4-ジヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化214】



40

3- {4- [4- (1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ [4. 5] デカ-8-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ]

50

ー2-メトキシ-フェニル}ー4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (10 mg) のジオキサン (2 mL) 中の懸濁液に、6 Nの塩酸水溶液 (0.5 mL) を加えた。得られた混合物を50℃で2時間加熱し、その後、飽和の炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、そして酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をアセトニトリル中で再結晶し、3- {4- [4- (4, 4-ジヒドロキシ-ピペリジン-1-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル}ー4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (6 mg) を黄色を帯びた固体として得た。

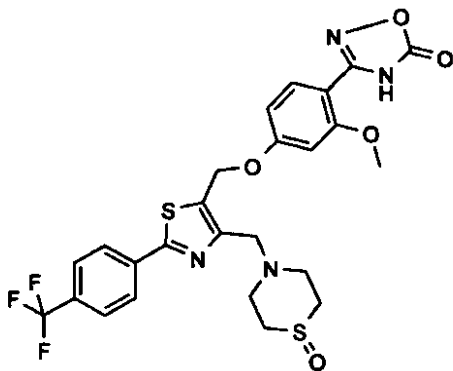
C₂₆H₂₅F₃N₄O₆S (578.57), MS (ESI): 579 (M+H⁺)。 10

【0429】

〔実施例88〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (1-オキソ-1^λ4-チオモルホリン-4-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル}ー4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化215】



3- {2-メトキシ-4- [4-チオモルホリン-4-イルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル}ー4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (80 mg) のメタノール (1 mL) 溶液に、ジエチルエーテル中の2 Nの塩酸溶液 (2 mL) を加えた。混合物を減圧下で濃縮した。アセトニトリル (1 mL) 中の残留物の溶液に、水 (1 mL) 及び Oxone (登録商標) (88 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、その後、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中でのメタノールの傾斜溶媒) で精製し、3- {2-メトキシ-4- [4- (1-オキソ-1^λ4-チオモルホリン-4-イルメチル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル}ー4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (10.5 mg) を白色固体として得た。

C₂₅H₂₃F₃N₄O₅S₂ (580.61), MS (ESI): 581 (M+H⁺)。 30

【0430】

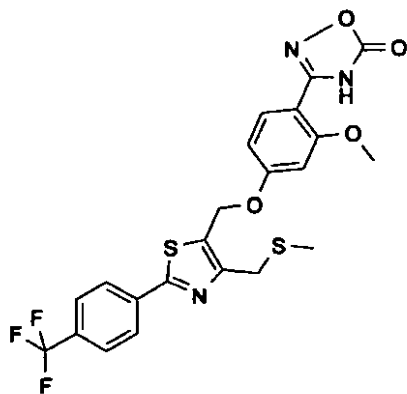
〔実施例89〕

3- {2-メトキシ-4- [4-メチルスルファニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル}ー4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

20

40

【化 2 1 6】



10

メタンスルホン酸 5- [3-メトキシ-4- (5-オキソ-4, 5-ジヒドロ [1, 2, 4] オキサジアゾール-3-イル) -フェノキシメチル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-4-イルメチルエステル (200 mg) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ナトリウムメトキシド (50.3 mg) を加えた。混合物を封管中、マイクロウェーブ照射下、90℃で5分間加熱し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルに取り込み、水で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中アセトンの傾斜溶出液) で精製し、3- {

20

2-メトキシ-4- [4-メチルスルファニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサ

ジアゾール-5-オン (55 mg) を得た。

C₂₂H₁₈F₃N₃O₄S₂ (509.53), MS (ESI): 510 (M+H⁺)

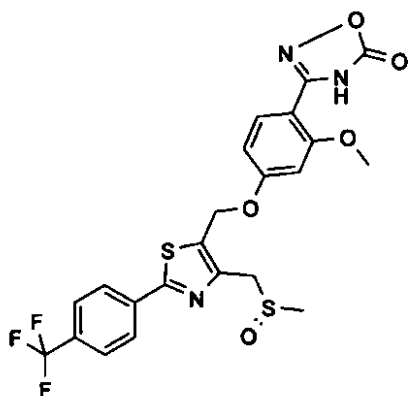
【0 4 3 1】

〔実施例 90〕

3- {4- [4-メタンスルフィニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

30

【化 2 1 7】



40

3- {2-メトキシ-4- [4-メチルスルファニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (32 mg) のジメチルホルムアミド (4 mL) 溶液に、メタクロロ過安息香酸 (15 mg) を加えた。混合物を室温で45分間攪拌し、その後、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中メタノールの傾斜溶出液) で精製し、3- {4- [4-メタンスルフィニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (25

50

mg) を白色固体として得、それをジイソプロピルエーテル中での粉碎化により更に精製した。

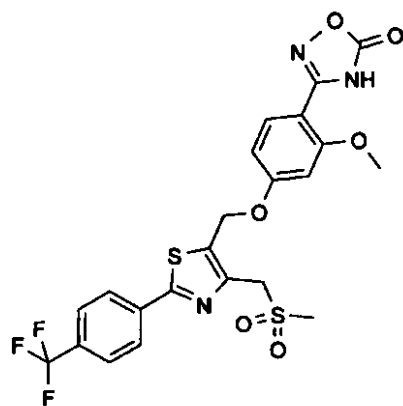
$C_{22}H_{18}F_3N_3O_5S_2$ (525.53), MS (ESI): 526 ($M+H^+$)

【0432】

〔実施例 9 1〕

3- {4- [4-メタンスルホニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 1 8】



3- {2-メトキシ-4- [4-メチルスルファニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (35 mg) のアセトニトリル (4 mL) 中の懸濁液に、水 (1 mL) 及び Oxone (登録商標) (84 mg) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、その後、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を飽和の重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジクロロメタン/メタノール/テトラヒドロフラン/アセトンで粉碎化し、3- {4- [4-メタンスルホニルメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メトキシ-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (26 mg) を白色固体として得た。

$C_{22}H_{18}F_3N_3O_6S_2$ (541.53), MS (ESI): 542 ($M+H^+$)

【0433】

以下の実施例は方法 F に従って製造された。

〔実施例 9 2〕

3- {4- [4-アミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-フルオロ-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

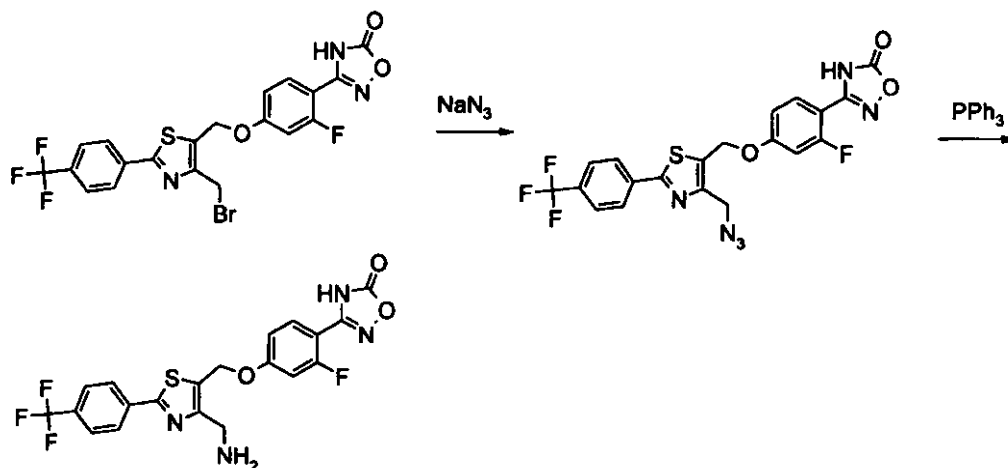
10

20

30

40

【化 2 1 9】



10

【0 4 3 4】

3- { 4- [4-アジドメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

3- { 4- [4-プロモメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (126 mg) のジメチルホルムアミド (1.3 mL) 溶液に、ナトリウムアジド (43.5 mg) を加えた。混合物を5時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮し、3- { 4- [4-アジドメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (118 mg) を得、それを更なる精製なしで次の工程で用いた。

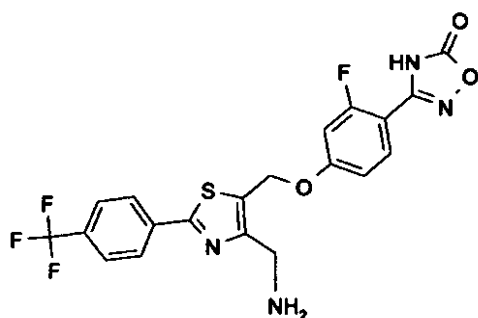
20

【0 4 3 5】

3- { 4- [4-アミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 2 0】

30



3- { 4- [4-アジドメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (118 mg) のジメチルホルムアミド (0.25 mL) 及び水 (0.022 mL) の混合物に、トリフェニルホスフィン (31 mg) を加えた。混合物を室温で29時間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン100~ジクロロメタン/メタノール/水/酢酸=90/10/1/1) で精製し、次いで、SCX Waters カラム上で、CH₂Cl₂/MeOH=30/70→7NのNH₃のMeOH溶液で傾斜溶出し、3- { 4- [4-アミノメチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-フルオロ-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン (5.5 mg) を得た。

40

50

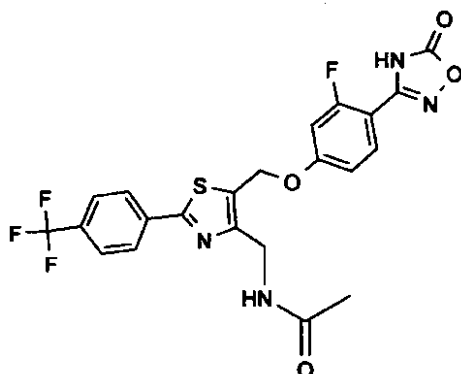
$C_{20}H_{14}F_4N_4O_3S$ (466.42), MS (ESI): 467 ($M+H^+$).

【0436】

〔実施例93〕

N-[5-[3-フルオロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イルメチル]-アセトアミド

【化221】



10

3-{4-[4-アミノメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-フルオロフェニル}-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン (53.3 mg) のジクロロメタン (1 mL) 懸濁液に、ピリジン (27 mg) 及び無水酢酸 (19 mg) を加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌し、その後、一滴のピリジンと無水酢酸を加えた。室温で25分間攪拌した後、それを水に注ぎ、そしてジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン 100→ジクロロメタン/メタノール/水/酢酸=90/10/1/1の傾斜溶出) で精製し、N-[5-[3-フルオロ-4-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-フェノキシメチル]-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-4-イルメチル]-アセトアミド (6.2 mg) を得た。

20

$C_{22}H_{16}F_4N_4O_4S$ (508.45), MS (ESI): 509 ($M+H^+$).

30

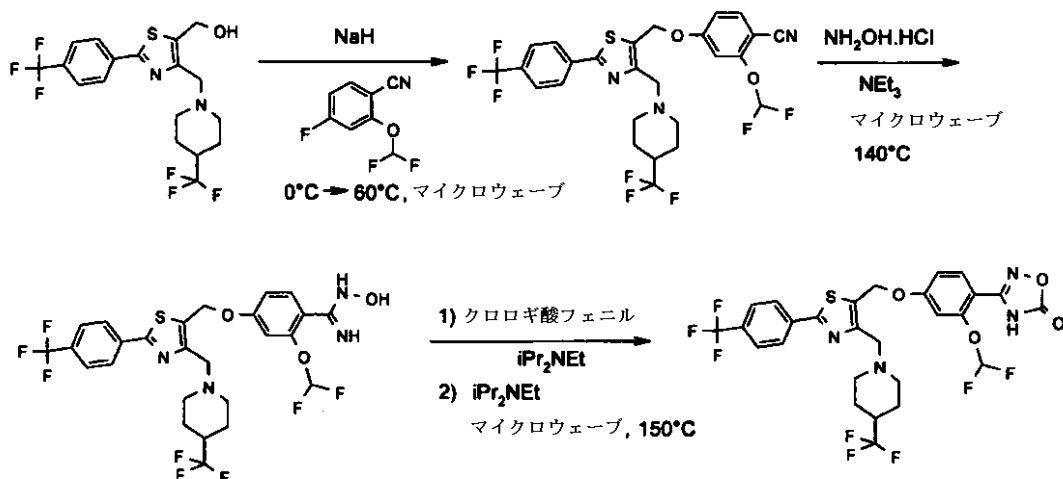
【0437】

以下の実施例は方法Bに従って製造された。

〔実施例94〕

3-{2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 2 2】



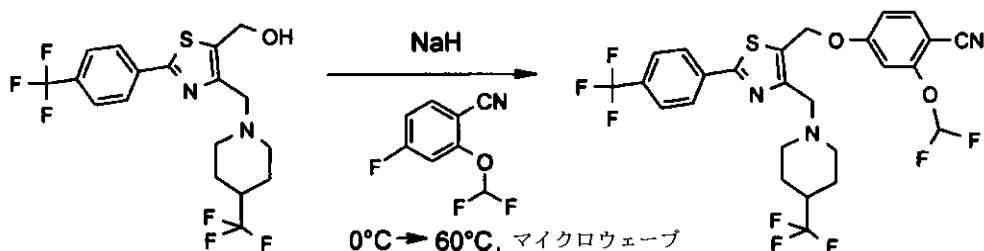
10

【0 4 3 8】

2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル

【化 2 2 3】

20



30

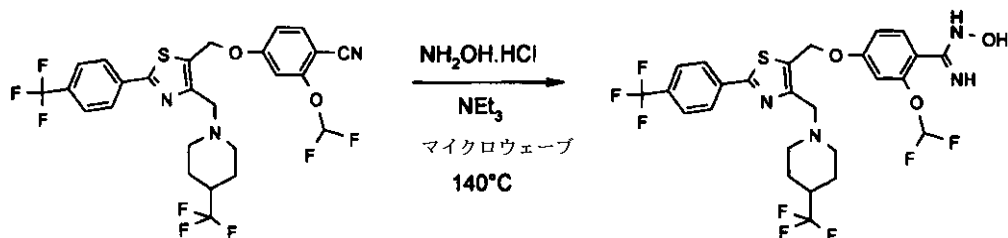
[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]メタノール (3 g) のジメチルホルムアミド (12 mL) 溶液に、5°Cで、鉍油中の水素化ナトリウムの55%懸濁液 (319 mg) を加えた。混合物を5°Cで30分間攪拌した。得られた溶液 (4.7 mL) を、2-ジフルオロメトキシ-4-フルオロベンゾニトリル (319 mg) のジメチルホルムアミド (1.2 mL) 溶液に5°Cで徐々に加えた。混合物を5°Cで攪拌し、温度を室温まで温めた。その後、封管中で、マイクロウェーブ照射下、60°Cで15分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン100→ヘプタン/酢酸エチル=50/50の傾斜溶出液) で精製し、2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル (0.83 g) を得た。
C₂₆H₂₂F₈N₃O₂S (592.54), MS (ESI): (M+H⁺) 593.1 (M+H⁺)。

40

【0 4 3 9】

2-ジフルオロメトキシ-N-ヒドロキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-(4-トリフルオロメチルピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミジン

【化 2 2 4】



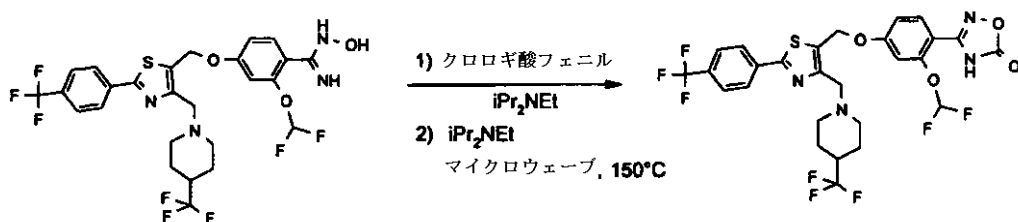
2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル (830 mg) のメタノール (13 mL) 溶液に、トリエチルアミン (5.7 mL) を加え、次いで、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (430 mg) を加えた。混合物を封管中で、マイクロウェーブ照射下、140℃で30分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン100→ヘプタン/酢酸エチル=60/40の傾斜溶出液) で精製し、2-ジフルオロメトキシ-N-ヒドロキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミジン (480 mg) を得た。

C₂₆H₂₄F₈N₄O₃S (624.56), MS (ESI): 625.0 (M+H⁺)

【0440】

3-{2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 2 5】



2-ジフルオロメトキシ-N-ヒドロキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズアミジン (475 mg) のテトラヒドロフラン (7.8 mL) 溶液に、0℃でジイソプロピルエチルアミン (1.8 mL) を加え、次いで、クロロギ酸フェニル (0.1 mL) を加えた。混合物を0℃で5分間攪拌し、その後、水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (7.8 mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.33 mL) に溶解した。得られた溶液を、封管中で、マイクロウェーブ照射下、150℃で15分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジイソプロピルエーテル100で溶出し、次いでジクロロメタン100→ジクロロメタン/メタノール=90/10の傾斜溶出) で精製し、次いで、別のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン100→ジクロロメタン/テトラヒドロフラン=90/10の傾斜溶出) で精製し、3-{2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

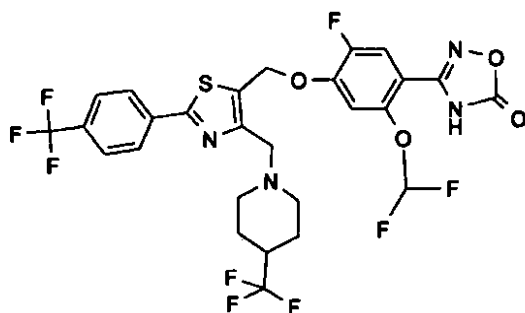
ン (70 mg) を得た。

C₂₇H₂₂F₈N₄O₄S (650.55), MS (ESI): 651.2 (M+H⁺)

【0441】

〔実施例 95〕

3- {2-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
【化 226】



10

3- {2-ジフルオロメトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-ジフルオロメトキシ-5-フルオロ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イル] -メタノール及び2-ジフルオロメトキシ-4, 5-ジフルオロ-ベンゾニトリルから得た。

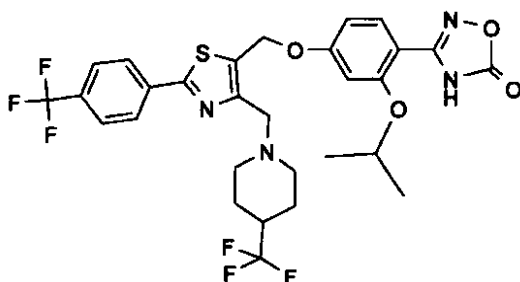
20

C₂₇H₂₁F₉N₄O₄S (668.54), MS (ESI): 669.9 (M+H⁺)

【0442】

〔実施例 96〕

3- {2-イソプロポキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン
【化 227】



40

3- {2-ジフルオロメトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-イソプロポキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -4- (4-トリフルオロメチル-ピペリ

50

ジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び4-フルオロ-2-イソプロポキシ-ベンゾニトリルから得た。

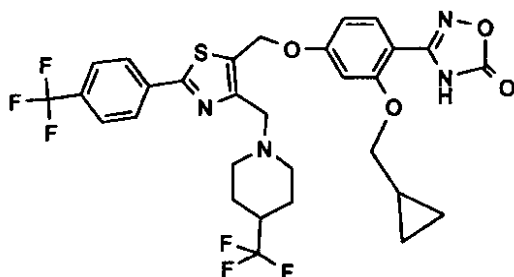
C₂₉H₂₈F₆N₄O₄S (642.63), MS (ESI): 643.0 (M+H⁺)

【0443】

〔実施例97〕

3-{2-シクロプロピルメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化228】



3-{2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-シクロプロピルメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び2-シクロプロピルメトキシ-4-フルオロ-ベンゾニトリルから得た。

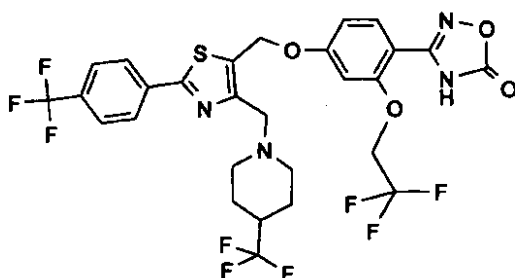
C₃₀H₂₈F₆N₄O₄S (654.64), MS (ESI): 656.1 (M+H⁺)

【0444】

〔実施例98〕

3-{2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化229】



3-{2-ジフルオロメトキシ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3-{2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジ

アゾール-5-オンを、[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び4-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンゾニトリルから得た。

C₂₈H₂₃F₉N₄O₄S (682.57), MS (ESI): 683.1 (M+H⁺)

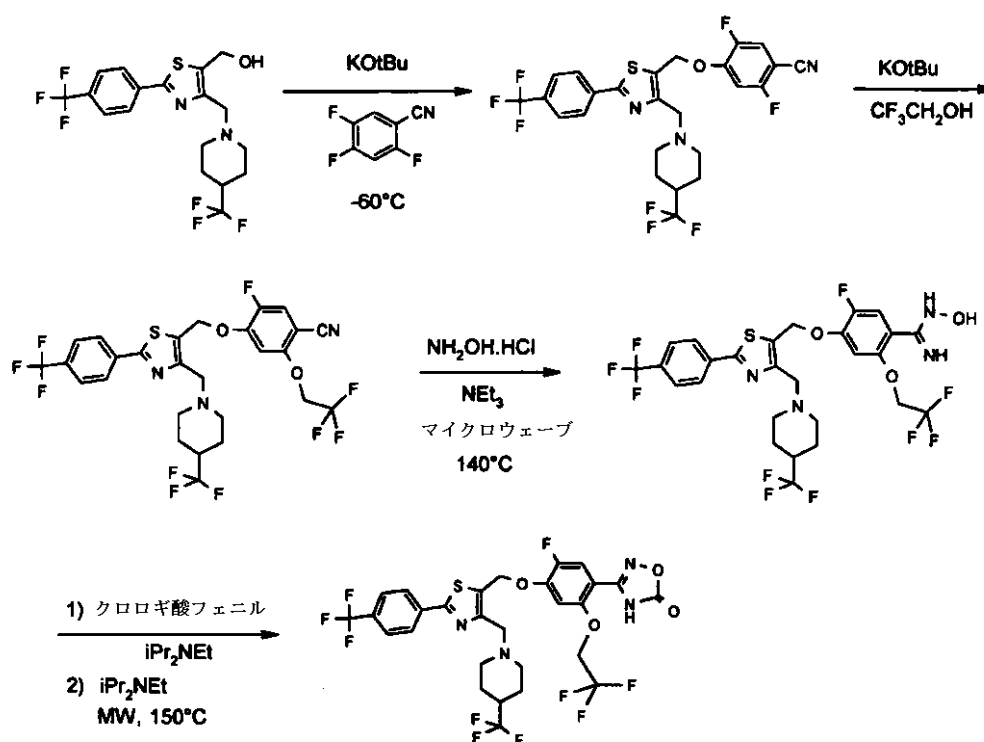
【0445】

以下の実施例は方法Cに従って製造された。

〔実施例99〕

3-{5-フルオロ-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1,2,4-オキサジアゾール-5-オン

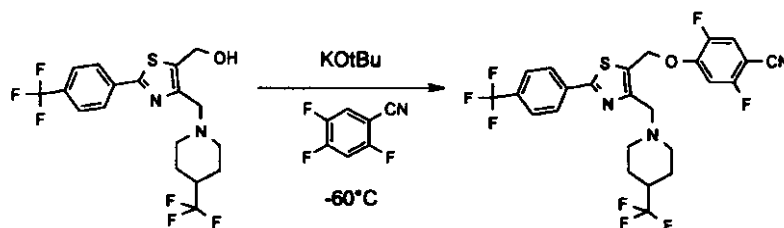
【化230】



【0446】

2,5-ジフルオロ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリル

【化231】



[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール (800 mg) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、5℃で、1 Mのカリウムtert-ブトキシドのtert-ブタノール溶液 (2.13 mL) を徐々に加えた。5℃で30分間攪拌した後、溶

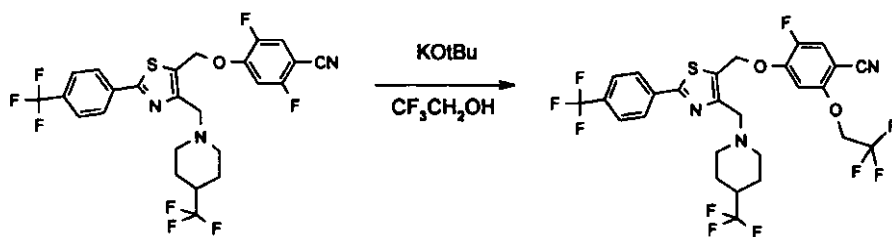
液を徐々に、2, 4, 5-トリフルオロベンズニトリル (296 mg) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に、 -60°C で加えた。混合物を -60°C で1時間攪拌し、その後終夜攪拌して、温度を室温まで温めた。それを水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノールから再結晶し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、2, 5-ジフルオロ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズニトリル (890 mg) を得た。

$\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_8\text{N}_3\text{O}_5$ (561.50), $\text{MS}(\text{ESI}): 563.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

【0447】

5-フルオロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズニトリル

【化232】



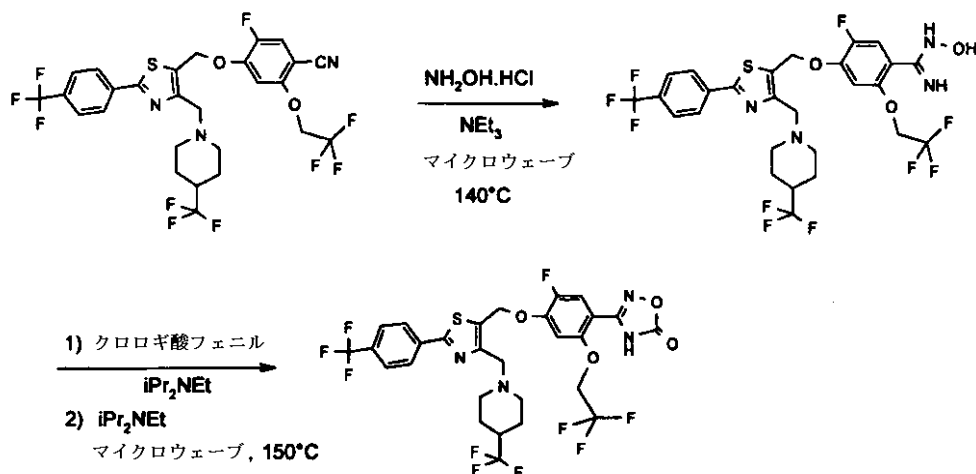
トリフルオロエタノール (190 mg) のテトラヒドロフラン (1.16 mL) 溶液に、 5°C で、1 M のカリウム *tert*-ブトキシドの *tert*-ブタノール溶液 (2.2 mL) を徐々に加えた。 5°C で30分間攪拌した後、得られた溶液を徐々に、2, 5-ジフルオロ-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンズニトリル (890 mg) のテトラヒドロフラン (3.1 mL) 溶液に、 -60°C で加えた。混合物を終夜攪拌して、温度を室温まで温めた。その後、それを水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、減圧下で濃縮した。粗生成物をジイソプロピルエーテルで粉砕し、濾過して、5-フルオロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (641.54), $\text{MS}(\text{ESI}): 642.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

【0448】

3-{5-フルオロ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-4-(4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 3 3】



10

20

30

40

3- {2-ジフルオロメトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {5-フルオロ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、5-フルオロ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-ベンゾニトリルから得た。
C₂₈H₂₂F₁₀N₄O₄S (700.56), MS (ESI): 701.9 (M+H⁺)。

3- {5-フルオロ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンは、又、3- {2-ジフルオロメトキシ-4- [2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-フェニル}-4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、[2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-4- (4-トリフルオロメチル-ピペリジン-1-イルメチル)-チアゾール-5-イル]-メタノール及び4, 5-ジフルオロ-2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-ベンゾニトリル (WO第2005/111003号) から出発して製造することができた。

【0449】

以下の実施例は方法Bに従って製造された。

〔実施例100〕

3- {6- [4-ブチル-2- (4-トリフルオロメチル-フェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-メチル-ピリジン-3-イル}-4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

CCCCc1nc(c2ccccc2C(F)(F)F)s1COc3cc(C)cnc3C4=NC(=O)NC=N4

10

【 0 4 5 0 】

〔実施例 101〕

20

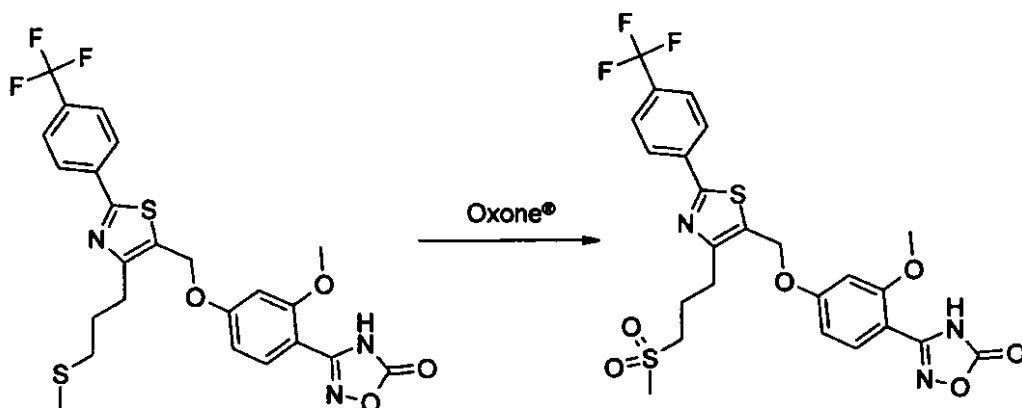
1) MsCl, Et₃N
2) NaSMe, KI
マイクロウェーブ,
90°C

40

○
【 0 4 5 1 】

50

ーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーオン
【化236】



10

メトキシー4ー[4ー(3ーメチルスルファニループロピル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーオン (60 mg) のアセトニトリル (2 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の懸濁液に、Oxone (登録商標) (過硫酸モノカリウム) (230 mg) を加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、その後、酢酸エチル／水に注いだ。有機抽出物を分離し、飽和の $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をアセトニトリル (1 mL) で粉碎し、濾過して、3ー{4ー[4ー(3ーメタンスルホニループロピル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーオン (16 mg) をベージュ色の固体として得た。
 $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ (569.58), MS (ESI): 570 ($\text{M}+\text{H}^+$)

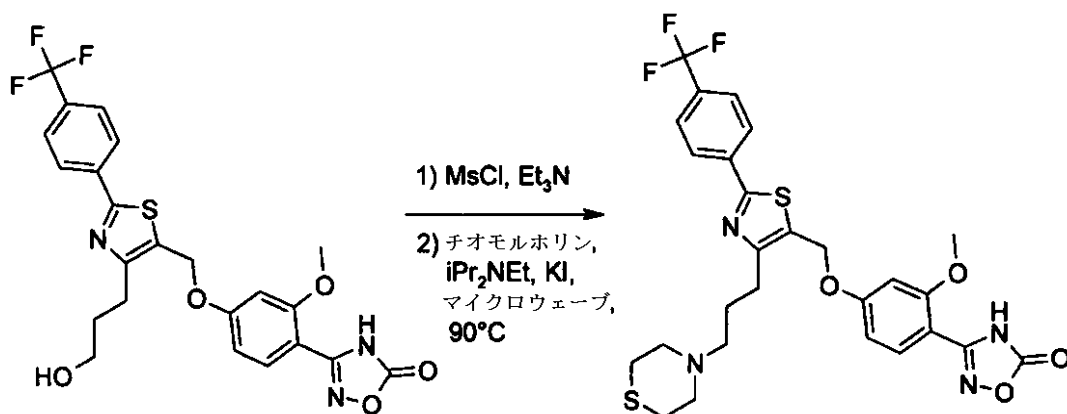
20

【0452】

〔実施例103〕

3ー{2ーメトキシー4ー[4ー(3ーチオモルホリンー4ーイループロピル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ーフェニル}ー4Hー1, 2, 4ーオキサジアゾールー5ーオン
【化237】

30



40

3ー{4ー[4ー(3ーヒドロキシープロピル)ー2ー(4ートリフルオロメチルーフェニル)ーチアゾールー5ーイルメトキシ]ー2ーメトキシーフェニル}ー4Hー[1, 2, 4]オキサジアゾールー5ーオン (50 mg) のジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、0℃で、トリエチルアミン (0.015 mL) 及びメタンスルホニルクロリド (0.008 mL) を加えた。混合物を0℃で30分間攪拌し、そして、その後、減圧下

50

で濃縮し、ジクロロメタンに取り込み、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をジメチルホルムアミド（4 mL）に溶解した。得られた溶液に、チオモルホリン（0.012 mL）、ジイソプロピルエチルアミン（0.017 mL）、及びヨウ化カリウム（29 mg）を加えた。反応混合物を、封管中、マイクロウェーブ照射下、90℃で10分間加熱した。それを減圧下で濃縮し、ジクロロメタンに取り込み、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中メタノールの傾斜溶出液）で精製し、アセトニトリルで粉碎し、濾過し、3- {2-メトキシ-4- [4- (3-チオモルホリン-4-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（5.3 mg）を得た。

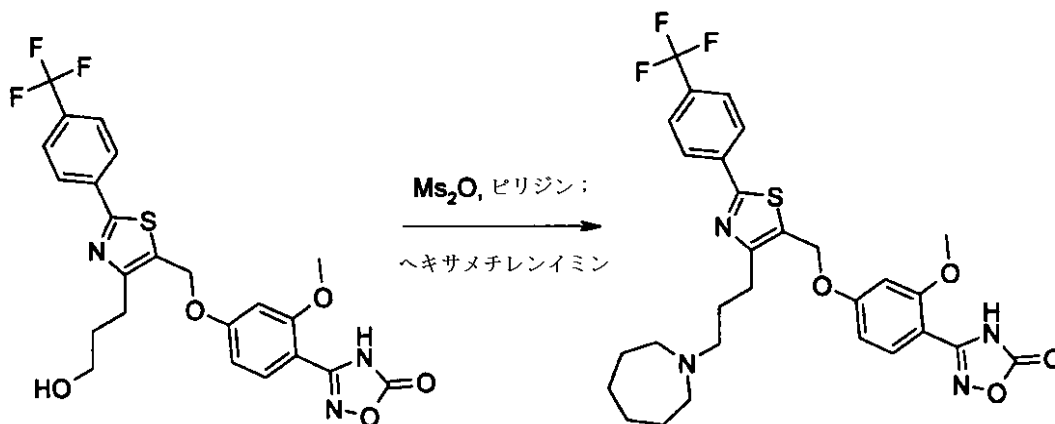
C₂₇H₂₇F₃N₄O₄S₂（592.66），MS（ESI）：593（M+H⁺）。

【0453】

〔実施例104〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化238】



3- {4- [4- (3-ヒドロキシープロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン（150 mg）のアセトニトリル（6 mL）中の混合物に、ピリジン（0.100 mL）及びメタンスルホン酸無水物（0.200 mL）を加えた。混合物を室温で5時間攪拌し、その後、ヘキサメチレンイミン（0.250 mL）を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をMSに結合させた分取型の順相HPLC（メタノール／ジクロロメタン＝5／95＋NH₄OH）で精製し、その後、ジクロロメタン／ペンタンから沈澱させ、3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン（26 mg）を白色固体として得た。

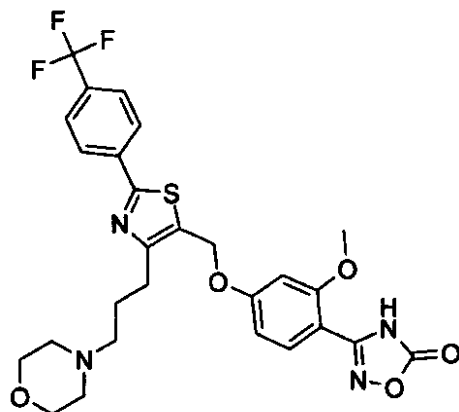
C₂₉H₃₁F₃N₄O₄S（588.65），MS（ESI）：589（M+H⁺）。

【0454】

〔実施例105〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-モルホリン-4-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 3 9】



10

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- (3-モルホリン-4-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、3- {4- [4- (3-ヒドロキシープロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及びモルホリンから得た。

20

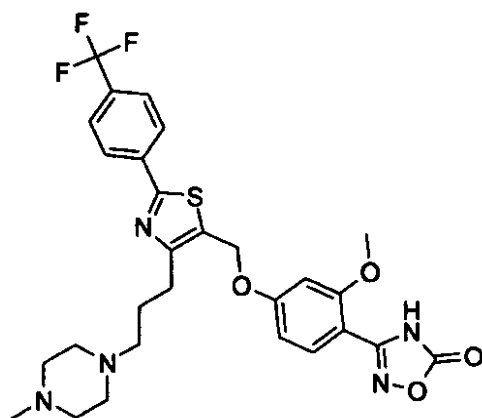
C₂₇H₂₇F₃N₄O₅S (576.60), MS (ESI): 577 (M+H⁺)。

【0455】

〔実施例106〕

3- {2-メトキシ-4- [4- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 4 0】



30

40

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- [3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル) -プロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、3- {4- [4- (3-ヒドロキシープロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び1-メチルピペラジンから得た。

50

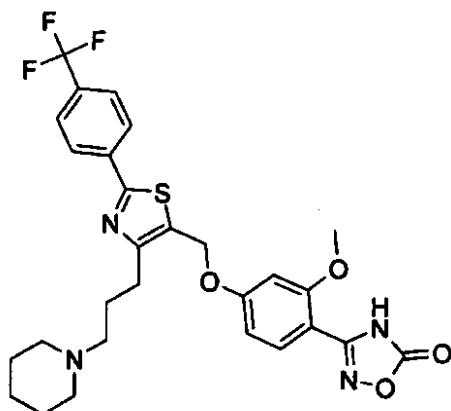
C₂₈H₃₀F₃N₅O₄S (589.64), MS (ESI): 590 (M+H⁺).

【0456】

〔実施例107〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ピペリジン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化241】



10

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロ-アゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ピペリジン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、3- {4- [4- (3-ヒドロキシ-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及びピペリジンから得た。

20

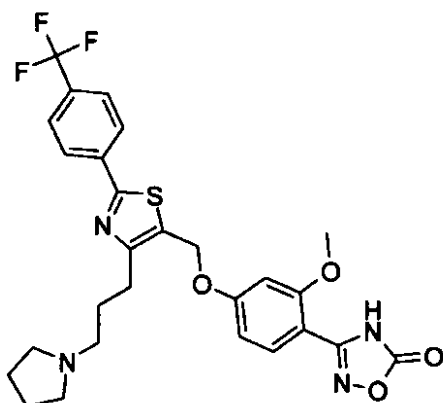
C₂₈H₂₉F₃N₄O₄S (574.63), MS (ESI): 575 (M+H⁺).

【0457】

〔実施例108〕

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化242】



40

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロ-アゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3

50

－ { 2－メトキシ－4－ [4－ (3－ピロリジン－1－イル－プロピル) － 2－ (4－トリフルオロメチル－フェニル) －チアゾール－5－イルメトキシ] －フェニル } － 4 H－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－5－オンを、 3－ { 4－ [4－ (3－ヒドロキシ－プロピル) － 2－ (4－トリフルオロメチル－フェニル) －チアゾール－5－イルメトキシ] － 2－メトキシ－フェニル } － 4 H－ [1, 2, 4] オキサジアゾール－5－オン及びピロリジンから得た。

C 27 H 27 F 3 N 4 O 4 S (560.60), MS (ESI) : 561 (M+H⁺) 。

【 0 4 5 8 】

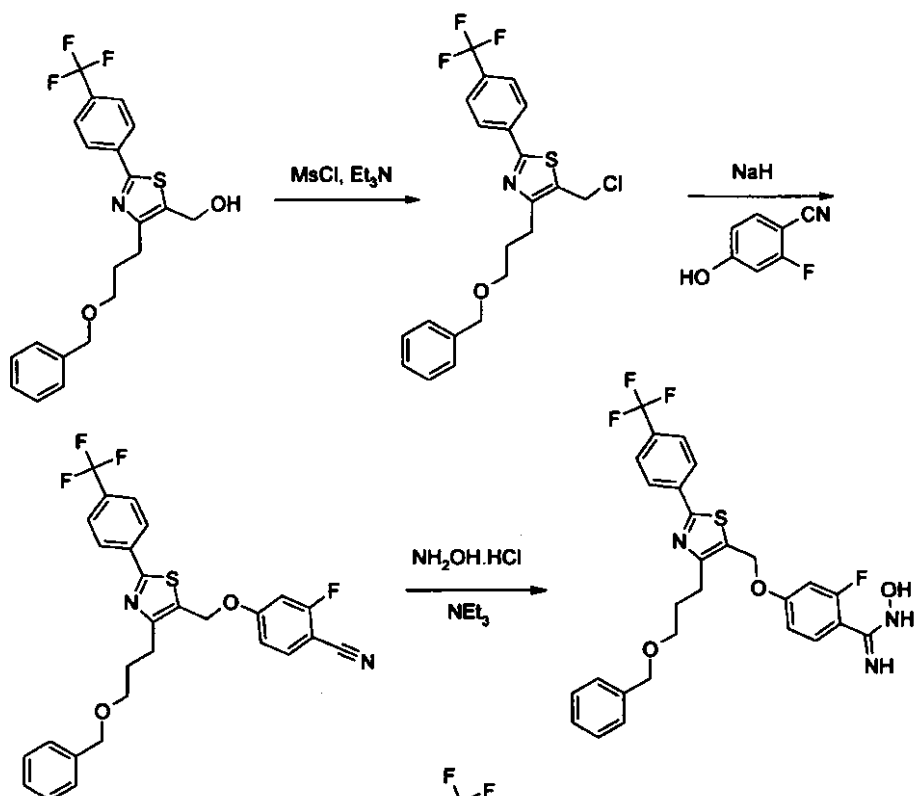
以下の実施例は方法 D に従って製造され、ここで、初めの 2 つの反応工程は、方法 B に従って行われた。

10

〔実施例 109〕

3－ { 2－フルオロ－4－ [4－ (3－モルホリン－4－イル－プロピル) － 2－ (4－トリフルオロメチル－フェニル) －チアゾール－5－イルメトキシ] －フェニル } － 4 H－ 1, 2, 4－オキサジアゾール－5－オン

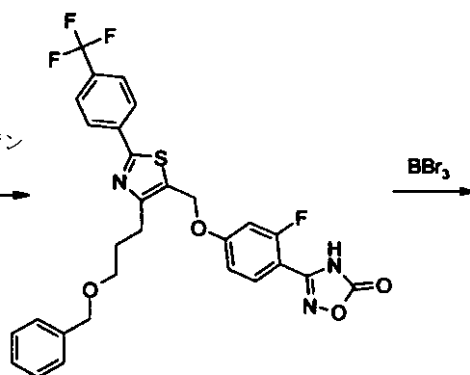
【化 2 4 3】



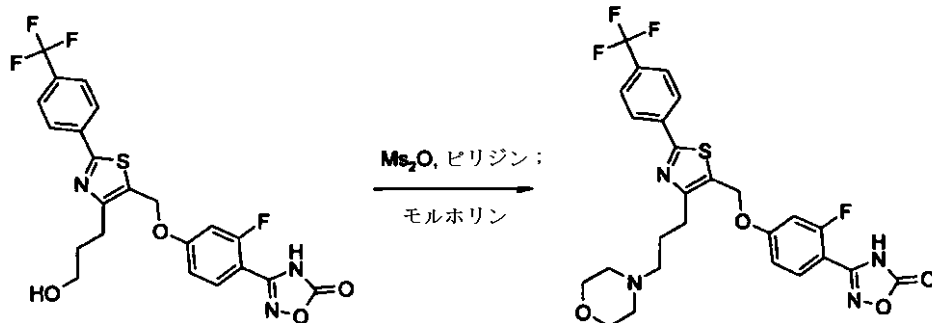
10

20

1. クロロギ酸フェニル、ピリジン
2. DBU, MeCN



30

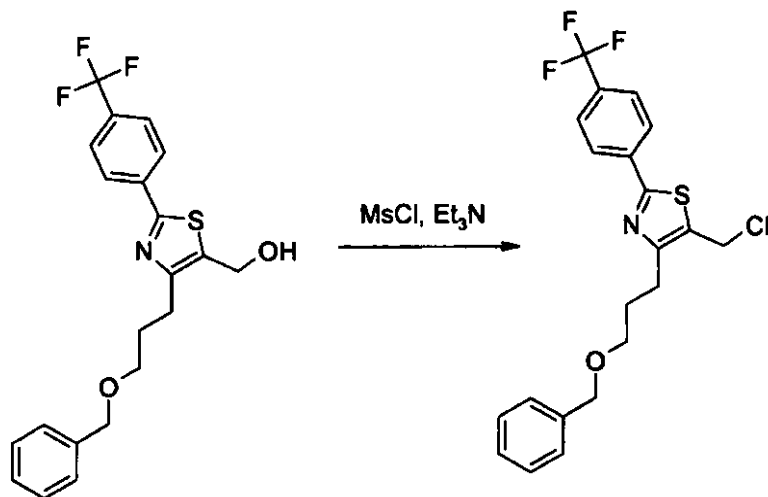


40

【0 4 5 9】

4 - (3 - ベンジルオキシプロピル) - 5 - クロロメチル - 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - チアゾール

【化 2 4 4】



10

20

30

40

50

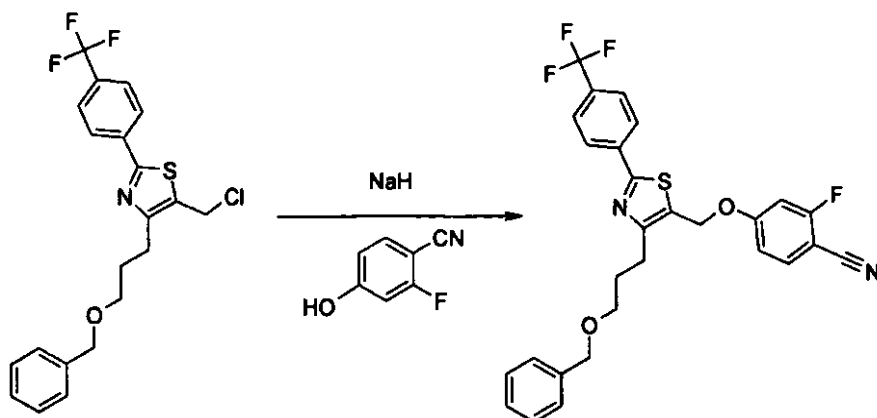
{4-[3-(ベンジルオキシ)プロピル]-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3-チアゾール-5-イル}メタノール(1.5 g)のジクロロメタン(15 mL)溶液に、攪拌しつつ、メタンスルホニルクロリド(0.484 g)及びトリエチルアミン(1.03 mL)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、そして、水中に注いだ。水相を分離し、ジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色の油状物質(1.65 g)として得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(ヘプタン/酢酸エチル=90/10)で精製し、4-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール(0.840 g)を得た。

C₂₁H₁₉ClF₃NOS (425.90), MS (ESI): 426 (M+H⁺)。

【0460】

4-[4-(3-ベンジルオキシプロピル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール-5-イルメトキシ]-2-フルオロベンズニトリル

【化 2 4 5】



4-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-クロロメチル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-チアゾール(0.82 g)のDMF(12 mL)溶液に、攪拌しつつ、55% NaH(0.1 g)を加えた。反応混合物を0℃で10分間攪拌し、2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリル(0.264 g)を、この温度で加えた。反応混合物を0℃で1時間30分攪拌し、室温まで温め、その後、室温で4時間攪拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンに取り込み、水を加えた。デカンテーションで分離した後、水層をジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色の油状物質(0.91 g)として

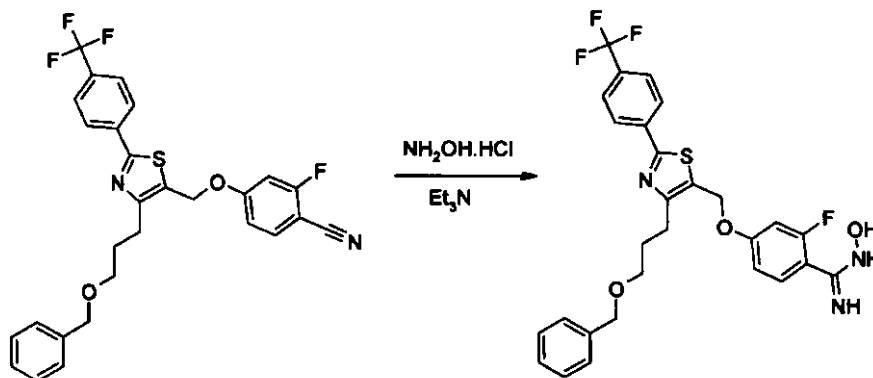
得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ヘプタン／エーテル＝１／１）で精製し、４－〔４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－５－イルメトキシ〕－２－フルオロ－ベンゾニトリル（８４０ｍｇ）を白色の泡状体として得た。

$C_{28}H_{22}F_4N_2O_2S$ （５２６．５６）， $MS(EI): 527 (M+H^+)$ 。

【０４６１】

４－〔４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－５－イルメトキシ〕－２－フルオロ－N－ヒドロキシ－ベンズアミジン

【化２４６】



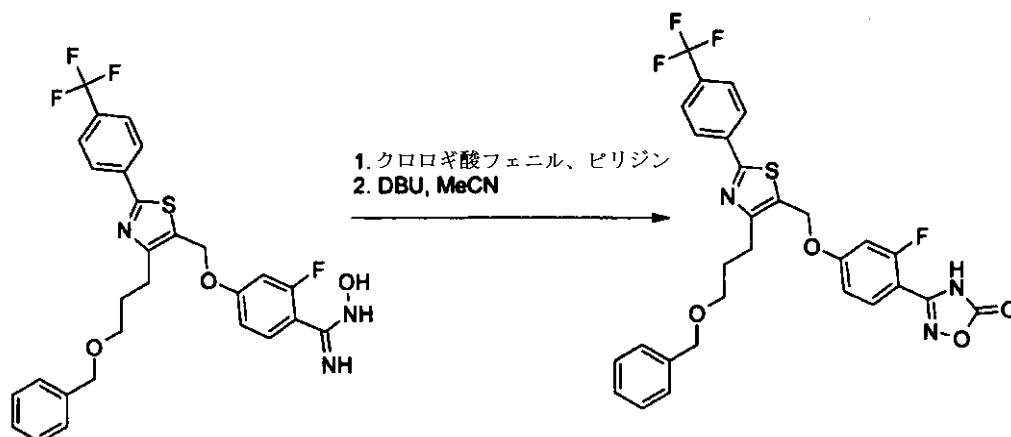
４－〔４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－５－イルメトキシ〕－２－フルオロ－ベンゾニトリル（０．８４ｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）及びメタノール（６ｍＬ）の溶液に、攪拌しつつ、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．１４ｇ）を加え、次いで、トリエチルアミン（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を２時間還流下で攪拌し、その後室温で終夜攪拌した。反応混合物を、更に２時間還流下で攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに取り込み、そして、水を加えた。水層を分離し、ジクロロメタンで３回抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色のゴム状物質（０．８４０ｇ）として得た。ヘプタン中で沈殿させ、４－〔４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－５－イルメトキシ〕－２－フルオロ－N－ヒドロキシ－ベンズアミジン（６２０ｍｇ）をベージュ色の粉末として得た。

$C_{28}H_{25}F_4N_3O_3S$ （５５９．５９）， $MS(EI): 560 (M+H^+)$ 。

【０４６２】

３－〔４－〔４－（３－ベンジルオキシ－プロピル）－２－（４－トリフルオロメチル－フェニル）－チアゾール－５－イルメトキシ〕－２－フルオロ－フェニル〕－４H－〔１，２，４〕オキサジアゾール－５－オン

【化 2 4 7】



10

4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-フルオロ-N-ヒドロキシーベンズアミジン (0.62 g) のジクロロメタン (17 mL) 中の懸濁液に、0℃で、アルゴン雰囲気下、撹拌しつつ、ピリジン (0.23 mL) 及びクロロギ酸フェニル (154 μL) を加えた。反応混合物を0℃で10分間撹拌し、次いで、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をアルゴン雰囲気下で、アセトニリル (10 mL) 中に取り込み、1,4-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデカ-7-エン (DBU) (0.165 mL) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、その後、40℃で2時間温めた。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに取り込み、1 MのNaH₂PO₄を加えた。水層を分離し、ジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物を黄色の粉末 (770 mg) として得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ヘプタン/酢酸エチル = 1/1) で精製し、次いで、カラムをMeOH (100%) で洗浄し、標題の化合物 (320 mg) を得た。3-〔4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-フルオロフェニル〕-4H-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-オン (合計で470 mg) を、白色粉末として得た。

20

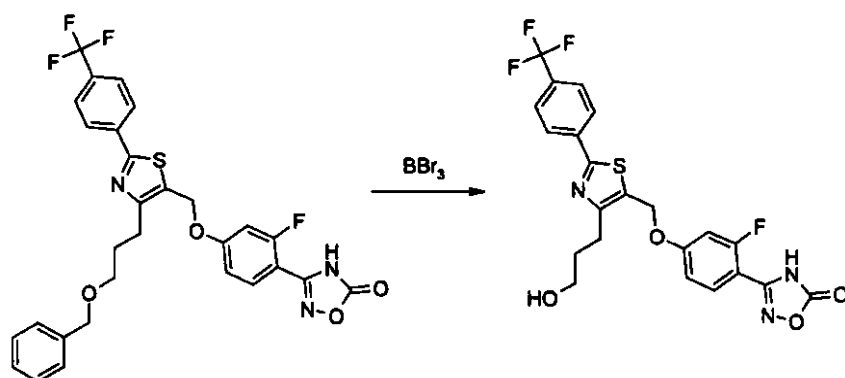
30

C₂₉H₂₃F₄N₃O₄S (585.58), MS (ESI): 586 (M+H⁺).

【0463】

3-〔2-フルオロ-4-〔4-〔3-ヒドロキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-フェニル〕-4H-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-オン

【化 2 4 8】



40

3-〔4-〔4-〔3-ベンジルオキシプロピル〕-2-〔4-トリフルオロメチルフェニル〕-チアゾール-5-イルメトキシ〕-2-フルオロフェニル〕-4H-〔1,2,4〕オキサジアゾール-5-オン (100 mg) のジクロロメタン (3 mL) 溶

50

液に、攪拌しつつ、 -70°C で、1 Mの三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (0.34 mL) を加えた。 -60°C で1時間後、TLC (ジクロロメタン/アセトン=8/2) でモニタリングして、出発物質が残留していることが分かったので、1 Mの三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液 (1 mL) を加えた。10分後、反応混合物をメタノール (30 mL) に注ぎ、そして、飽和の NaHCO_3 水溶液 (5 mL) で中和した。懸濁液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンに取り込み、その後、水を加えた。水層を分離し、ジクロロメタンで3回抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物 (60 mg) を得た。シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/アセトン=1/1) で精製し、標題化合物 (純度>95%) の第一画分 (13 mg) を、そして標題化合物の第二画分 (純度>90%) を得た。第二画分は、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=90/10) による精製を必要とした。3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ヒドロキシプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン (合計48 mg) を得た。

10

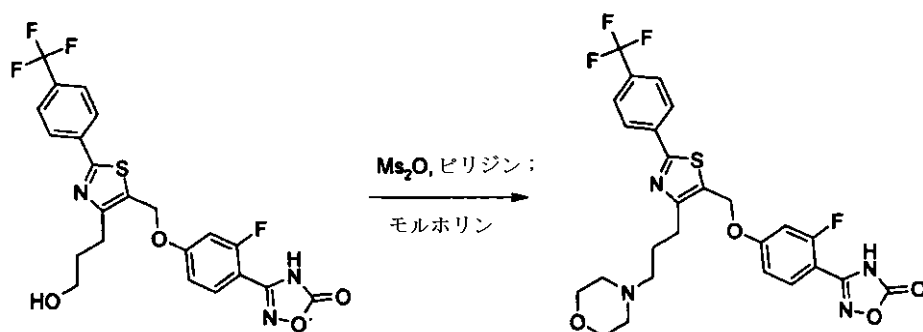
$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ (495.46), MS (ESI): 496 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0464】

3- {2-フルオロ-4- [4- (3-モルホリン-4-イルプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

20

【化249】



30

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イルプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-フルオロ-4- [4- (3-モルホリン-4-イルプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ヒドロキシプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン及びモルホリンから得た。

40

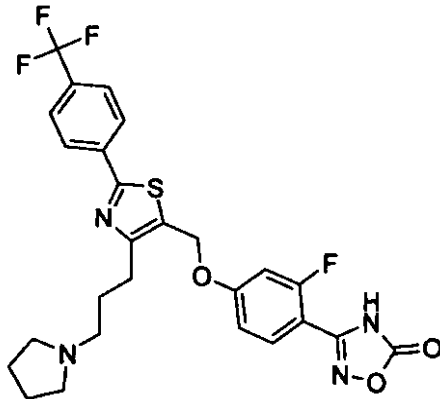
$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (564.56), MS (ESI): 565 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【0465】

〔実施例110〕

3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロピル) -2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -チアゾール-5-イルメトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン

【化 2 5 0】



10

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ピロリジン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンを、3- {2-フルオロ-4- [4- (3-ヒドロキシ-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オン及びピロリジンから得た。

20

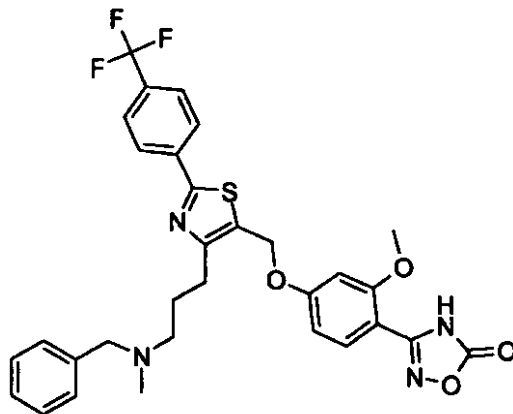
C₂₆H₂₄F₄N₄O₃S (548.56), MS (ESI): 549 (M+H⁺).

【0466】

〔実施例111〕

3- {4- [4- [3- (ベンジルメチル-アミノ) -プロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン

【化 2 5 1】



30

40

3- {2-メトキシ-4- [4- (3-ペルヒドロアゼピン-1-イル-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -フェニル} -4H-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-オンの項に記載した方法に従い、3- {4- [4- [3- (ベンジルメチル-アミノ) -プロピル] -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オンを、3- {4- [4- (3-ヒドロキシ-プロピル) -2- (4-トリフルオロメチル-フェニル) -チアゾール-5-イル-メトキシ] -2-メトキシ-フェニル} -4H- [1, 2, 4] オキサジアゾール-5-オン及び ベンジルメチル-アミンから得た。

C₃₁H₂₉F₃N₄O₄S (610.66), MS (ESI): 611 (M+H⁺).

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/12 A61K31/4245		
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) C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2005/097762 A (AVENTIS PHARMACEUTICALS INC; MCGARRY, DANIEL, G; CHANDROSS, KAREN; MER) 20 October 2005 (2005-10-20) the whole document	1-29
P, X	EP 1 586 573 A (AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH) 19 October 2005 (2005-10-19) the whole document	1-29
P, X	& WO 2005/097786 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]; KEIL STEFANIE [DE]; WENDLER WOLFGANG [DE]; G) 20 October 2005 (2005-10-20) cited in the application	1
A	US 5 641 796 A (DOMINIANNI ET AL) 24 June 1997 (1997-06-24) the whole document	1-16,25
-/--		
☒ 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 document 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
22 February 2007		06/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Deutsch, Francis

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/009298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 424 330 A (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD) 2 June 2004 (2004-06-02) the whole document	1-29
A	US 6 710 063 B1 (CHAO ESTHER YU-HSUAN ET AL) 23 March 2004 (2004-03-23) the whole document	1-29
A	KULKARNI S S ET AL: "Three-Dimensional Quantitative Structure Activity Relationship (3-D-QSAR) of Antihyperglycemic Agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 7, 1999, pages 1475-1485, XP002345584 ISSN: 0968-0896 the whole document	1-29
A	WO 00/78313 A (MERCK & CO., INC; DESAI, RANJIT, C; SAHOO, SOUYMA, P; BERGMAN, JEFFREY) 28 December 2000 (2000-12-28) the whole document	1-29
A	WO 96/13264 A (LILLY CO ELI [US]; DOMINIANNI SAMUEL JAMES [US]; FITCH LORA LOUISE [US] 9 May 1996 (1996-05-09) cited in the application the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/009298**Box 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.: 21-28
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 21-28 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009298

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097762	A	20-10-2005	AU 2005230837 A1 CA 2561738 A1 EP 1735303 A2	20-10-2005 20-10-2005 27-12-2006
EP 1586573	A	19-10-2005	AR 050576 A1 AU 2005231916 A1 CA 2561627 A1 WO 2005097786 A1	08-11-2006 20-10-2005 20-10-2005 20-10-2005
WO 2005097786	A	20-10-2005	AR 050576 A1 AU 2005231916 A1 CA 2561627 A1 EP 1586573 A1	08-11-2006 20-10-2005 20-10-2005 19-10-2005
US 5641796	A	24-06-1997	AU 3971995 A CA 2203277 A1 EP 0789570 A1 JP 10508030 T WO 9613264 A1	23-05-1996 09-05-1996 20-08-1997 04-08-1998 09-05-1996
EP 1424330	A	02-06-2004	BR 0211844 A CA 2457054 A1 CN 1568316 A WO 03016291 A1 MX PA04001258 A US 2005054674 A1	31-08-2004 27-02-2003 19-01-2005 27-02-2003 06-06-2005 10-03-2005
US 6710063	B1	23-03-2004	AT 297384 T AU 765347 B2 AU 5817100 A BR 0011891 A CA 2377126 A1 CN 1358179 A CZ 20014664 A3 DE 60020701 D1 DE 60020701 T2 WO 0100603 A1 EP 1189895 A1 ES 2243276 T3 HK 1042897 A1 HU 0201858 A2 JP 3490704 B2 JP 2003503399 T JP 2003313141 A MX PA01013244 A NO 20016078 A NZ 515676 A PL 353135 A1 PT 1189895 T TR 200103612 T2 TW 256389 B ZA 200109804 A	15-06-2005 18-09-2003 31-01-2001 05-03-2002 04-01-2001 10-07-2002 13-03-2002 14-07-2005 04-05-2006 04-01-2001 27-03-2002 01-12-2005 02-12-2005 28-09-2002 26-01-2004 28-01-2003 06-11-2003 02-07-2002 13-12-2001 28-05-2004 20-10-2003 31-10-2005 21-05-2002 11-06-2006 28-02-2003
WO 0078313	A	28-12-2000	AU 770870 B2 AU 5746800 A CA 2377246 A1 EP 1194147 A1 JP 2003502370 T	04-03-2004 09-01-2001 28-12-2000 10-04-2002 21-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/009298

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613264	A	09-05-1996	AU 3971995 A	23-05-1996
			CA 2203277 A1	09-05-1996
			EP 0789570 A1	20-08-1997
			JP 10508030 T	04-08-1998
			US 5641796 A	24-06-1997

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 K	31/5377	(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/541	(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/438	(2006.01)	A 6 1 K	31/438	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	3/08	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	17/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	17/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/08	
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	A 6 1 P	17/12	
A 6 1 K	31/4995	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
			A 6 1 P	19/06	
			A 6 1 P	11/00	
			C 0 7 D	487/08	
			A 6 1 K	31/4995	

(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, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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 パトリック・ベルナルデリ
フランス国 7 5 0 1 3 パリ, アヴェニュドゥフランス 1 7 4, サノフィーアベンティス, デパルテ
マン・ブレヴェ
- (72)発明者 シュテファーニエ・カイル
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 マティーアス・ウーアマン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ハンス・マター
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ヴォルフガング・ヴェントラー
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 マイケ・グリエン
ドイツ連邦共和国 6 5 9 2 6 フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイチュ
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 カレン・チャンドロス
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, コーポレイトドライブ 5 5
・ サノフィーアベンティス・ユー・エス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 ラン・リー
アメリカ合衆国ニュージャージー州 0 8 8 0 7, ブリッジウォーター, コーポレイトドライブ 5 5
・ サノフィーアベンティス・ユー・エス・インコーポレイテッド
- (72)発明者 コリン・テリエ
フランス国 7 5 0 1 3 パリ, アヴェニュドゥフランス 1 7 4, サノフィーアベンティス, デパルテ
マン・ブレヴェ
- (72)発明者 エルヴェ・ミヌ
フランス国 7 5 0 1 3 パリ, アヴェニュドゥフランス 1 7 4, サノフィーアベンティス, デパルテ
マン・ブレヴェ

F ターム(参考) 4C050 AA03 AA04 BB04 BB07 CC04 CC17 EE01 EE02 FF01 GG01
HH04
4C063 AA01 AA03 BB03 BB08 BB09 CC52 CC58 CC62 CC73 CC75
CC82 DD02 DD03 DD07 DD10 DD34 DD52 DD58 DD62 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC71 BC82 BC88 CB03 CB22 GA02 GA07
GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA16
ZA36 ZA40 ZA42 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA68 ZA70 ZA81
ZA89 ZA96 ZB05 ZB11 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZC20 ZC31
ZC33 ZC35 ZC42