

(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2012-503663

(P2012-503663A)

(43) 公表日 平成24年2月9日(2012.2.9)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 249/14 (2006.01)	C07D 249/14 504	4C056
A61P 25/04 (2006.01)	A61P 25/04	4C063
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 11/00	4C086
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00 101	
A61P 37/02 (2006.01)	A61P 37/02	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 154 頁) 最終頁に続く

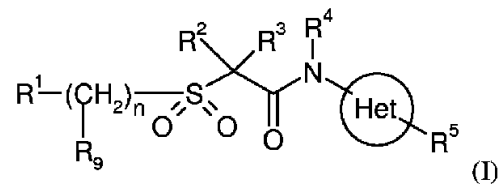
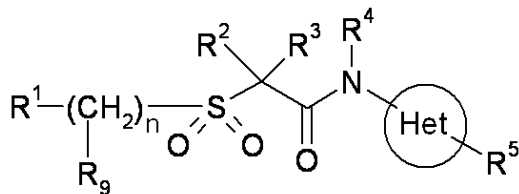
(21) 出願番号	特願2011-529153 (P2011-529153)	(71) 出願人	503385923 ベーリンガー インゲルハイム インター ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング ドイツ連邦共和国 55216 インゲル ハイム アム ライン ビンガー シュト ラーセ 173
(86) (22) 出願日	平成21年9月22日 (2009.9.22)	(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(85) 翻訳文提出日	平成23年3月24日 (2011.3.24)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 禎男
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/057777	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 国際公開番号	W02010/036631	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 国際公開日	平成22年4月1日 (2010.4.1)		
(31) 優先権主張番号	61/100,077		
(32) 優先日	平成20年9月25日 (2008.9.25)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CB2 受容体を選択的に調節するスルホニル化合物

(57) 【要約】

式 (I) の化合物が、



(I)

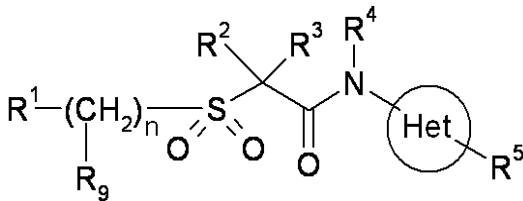
開示される。本発明による化合物は、CB2 受容体に結合し、CB2 受容体のアゴニスト、アンタゴニストまたはインバースアゴニストであり、炎症を治療するために有用である。アゴニストであるこれらの化合物は、疼痛を治療するためにさらに有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物

【化 1】



(I)

(式中、

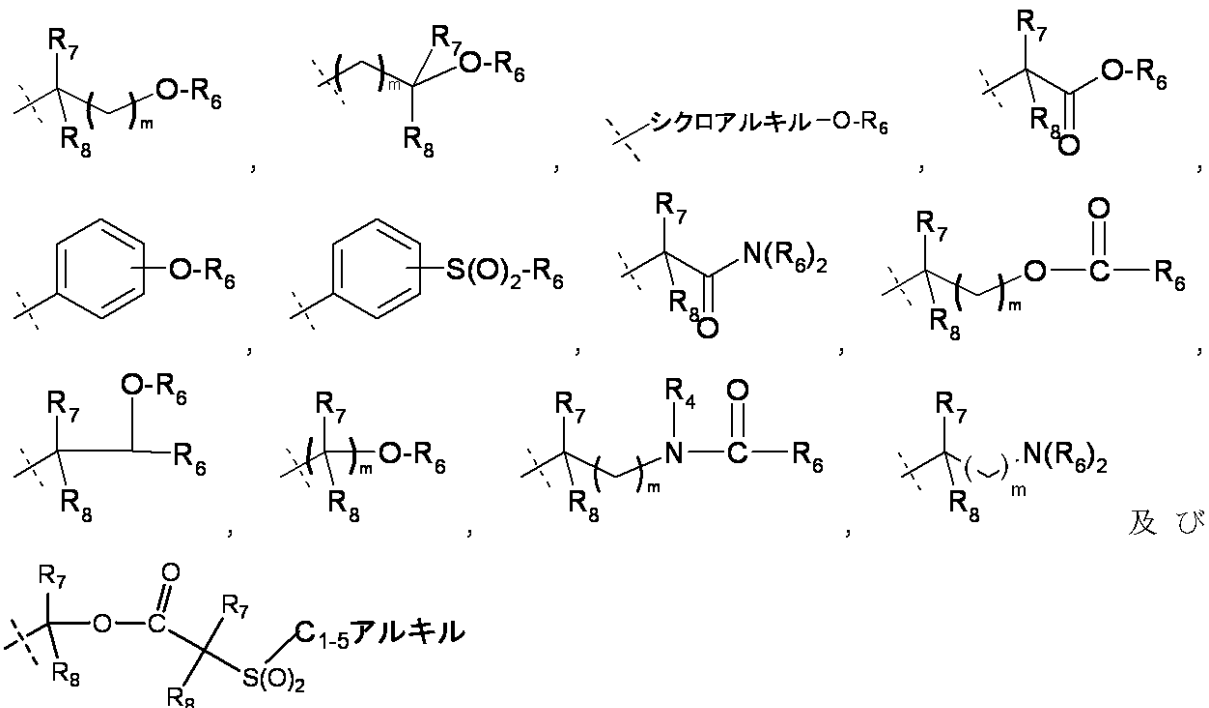
H e t は、 C_{1-5} アルキルで置換されていてもよい 5 員のヘテロアリアル環であり、
 R^1 は、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、3 ~ 10 員の飽和
 複素環、5 ~ 10 員の単環式または二環式ヘテロアリアル環またはフェニルであり、これ
 らは、それぞれ独立して、 C_{1-8} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{3-10}
 シクロアルキル C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{1-4} アシル、オキソ、
 シアノ、フェニル、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される、1 ~ 3 つの置換基で置
 換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、 $C_1 - C_4$ アルキルまたは水素であり、ただし、 R^2 および R^3 の両方が水
 素であることはできず、または R^2 および R^3 は、これらが結合している炭素原子と一緒にな
 って、3 ~ 6 員のシクロアルキルもしくは複素環を形成し、

R^4 は、水素またはメチルであり、

R^5 は、

【化 2】



から選択されるか、または

R^5 は、1 ~ 3 つの C_{1-4} アルキルで置換されていてもよい 3 ~ 10 員の飽和複素環であり

m は、0、1、2 または 3 であり、

各 R^6 は、独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、3 ~ 10 員の飽和複素環、アリアル、ベンジ
 ルまたは $-(CH_2)_{1-3}-O-(CH_2)_{0-1}-X$ (式中、 X は、アリアルまたは CH_3 で

10

20

30

40

50

ある)であり、各複素環、ベンジル環またはアリール環は、1つまたは複数の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよく、

R^7 および R^8 は、それぞれ独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり、ただし、 R^7 および R^8 の両方が水素であることはできず、 R^7 および R^8 は、環化して C_{3-7} シクロアルキル環を形成してもよく、

R_9 は、 $-(CH_2)_n-$ 上のメチレン水素に取って替わる C_{1-4} アルキルであるか、または存在せず、

n は、0、1または2であり、

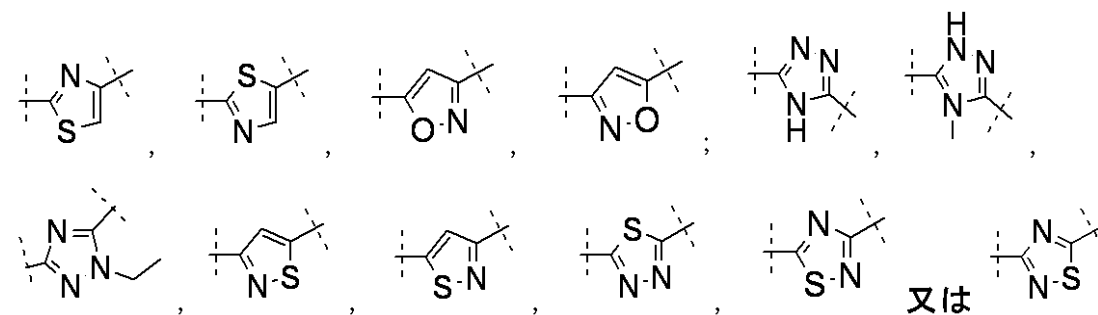
式(I)上の、または上に列挙されている任意のR置換基上の任意の炭素原子は、可能な場合、部分的にまたは完全にハロゲン化されていてもよい)、

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項2】

Hetが、

【化3】



であり、

R^1 が、 C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ピペリジニル；ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ジオキサラニル、ジオキサニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、プリニル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルまたはベンゾジオキサニルであり、それぞれが、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-5} アルキルまたはオキソから選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 が、独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルまたは水素であり、ただし、 R^2 および R^3 の両方が水素であることはできず、または R^2 および R^3 が、これらが結合している炭素と一緒にシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルの環を形成し、

R^5 が、

10

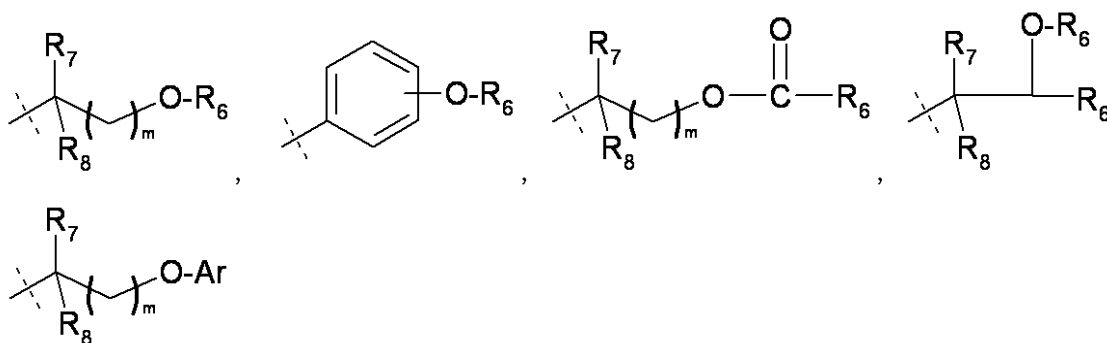
20

30

40

R⁵が、

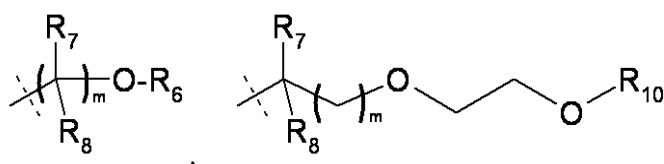
【化7】



10

(式中、Arは、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロフラニルであり、それぞれ、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよい)、

【化8】



20

(式中、R₁₀は、水素またはメチルである)、
から選択されるか、または

R⁵が、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロフラニルであり、それぞれが、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよく、

R⁶が、水素、ベンジル、フェニルまたはC₁₋₄アルキルであり、各ベンジル環またはフェニル環が、1つまたは複数のC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよく、

R⁷およびR⁸が、それぞれC₁₋₃アルキルまたはC₃₋₆シクロアルキルであり、R⁷およびR⁸が、環化することによって、C₃₋₆シクロアルキル環を形成してもよい、

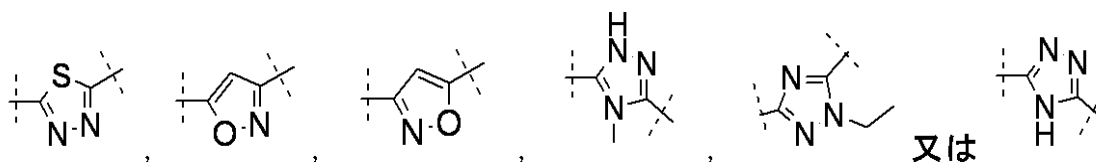
30

請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

Hetが、

【化9】



であり、

R¹が、フェニルまたはベンズイミダゾイルであり、それぞれが、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₃アルキルまたはオキソから選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく、または

R¹が、C₁₋₅アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニルもしくはピペリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニルもしくはオキソから選択される置換基で置換されていてもよく、

R²およびR³が、独立して、メチルであるか、またはR²およびR³が、これらが結合している炭素と一緒にあって、シクロプロピル環もしくはシクロブチル環を形成し、

R⁷およびR⁸が、それぞれ、C₁₋₂アルキルであり、R⁷およびR⁸が、環化することによ

40

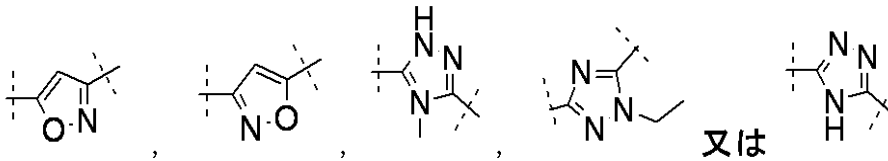
50

って、C₃₋₆シクロアルキル環を形成してもよい、
請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

Hetが、

【化10】



10

である、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】

R¹が、フェニルまたはベンズイミダゾイルであり、それぞれが、ハロゲン、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₅シクロアルキルC₁₋₃アルキルから選択される1~2つの置換基で置換されているとしてもよく、または

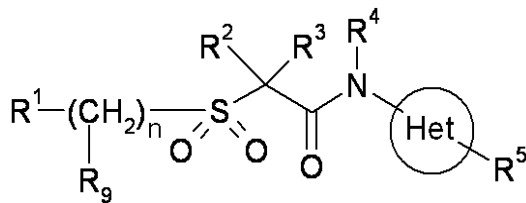
R¹が、C₁₋₅アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルもしくはピペリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシもしくはC₁₋₄アルキルスルホニルから選択される置換基で置換されているとしてもよい、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

20

式(II)の化合物

【化11】

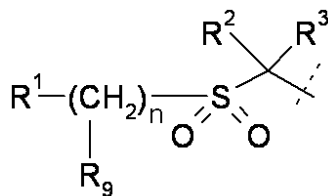


(II)

(式中、式(I)の

30

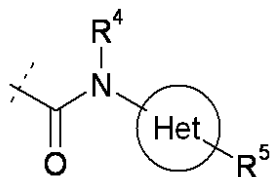
【化12】



は、表IのカラムA1~A11から選択され、式(I)の

【化13】

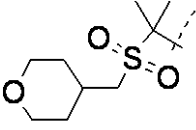
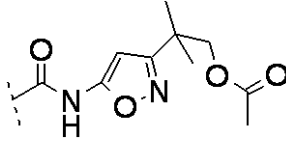
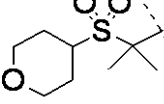
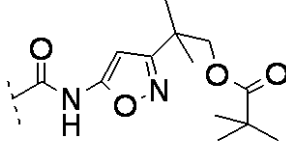
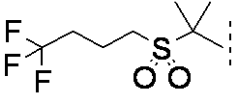
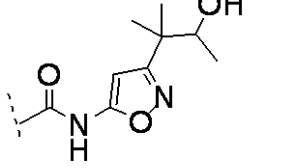
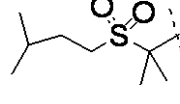
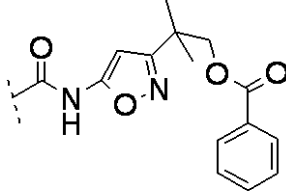
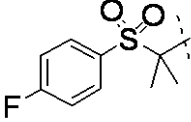
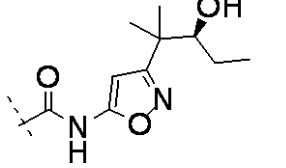
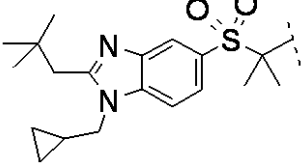
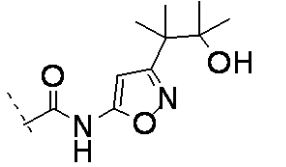
40



は、表IのカラムB1~B36から選択される)、

【表 1】

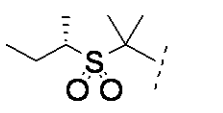
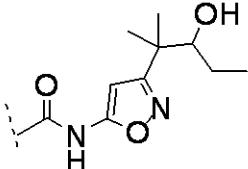
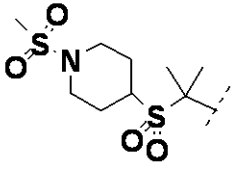
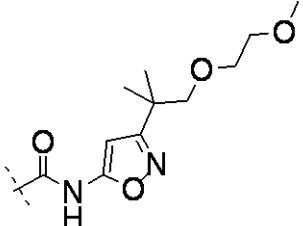
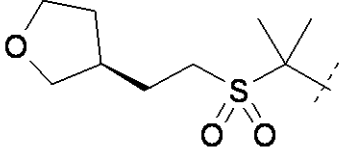
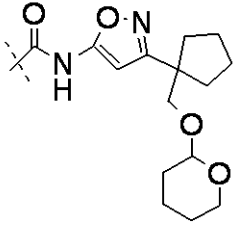
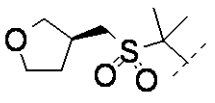
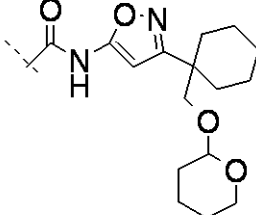
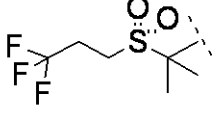
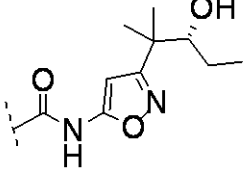
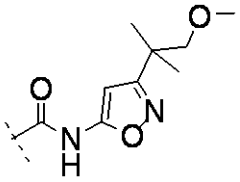
表I

A1		B1	
A2		B2	
A3		B3	
A4		B4	
A5		B5	
A6		B6	

10

20

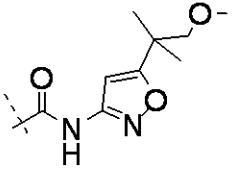
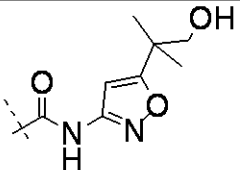
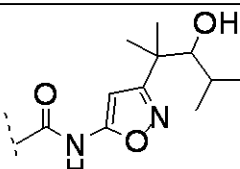
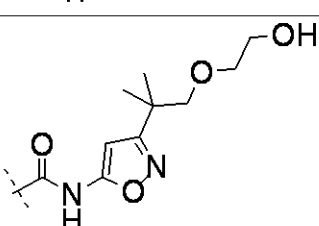
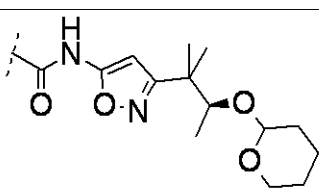
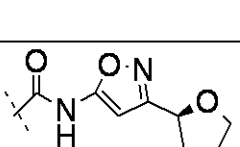
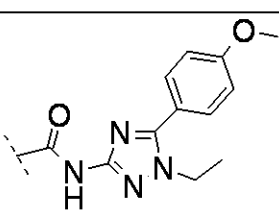
30

A7		B7	
A8		B8	
A9		B9	
A10		B10	
A11		B11	
		B12	

10

20

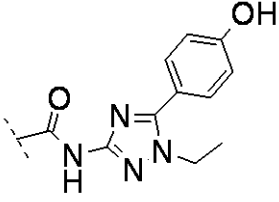
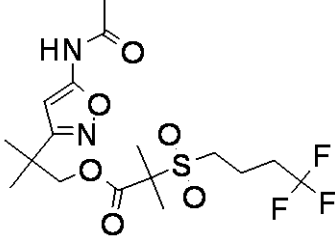
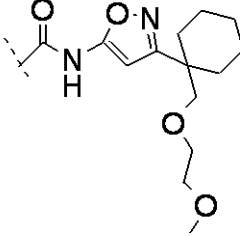
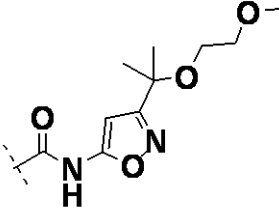
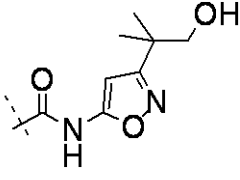
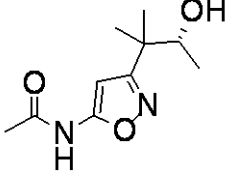
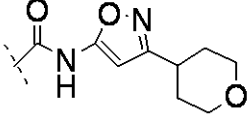
30

		B13	
		B14	
		B15	
		B16	
		B17	
		B18	
		B19	

10

20

30

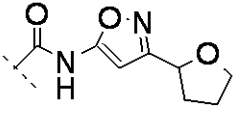
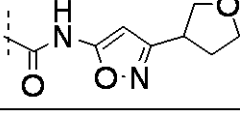
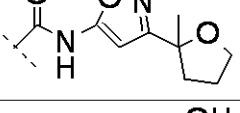
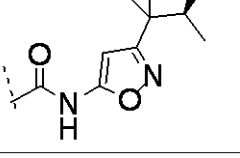
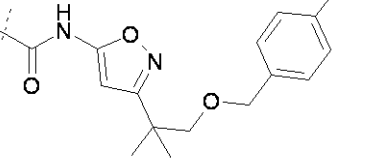
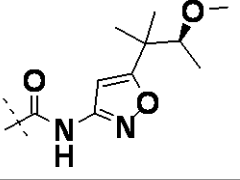
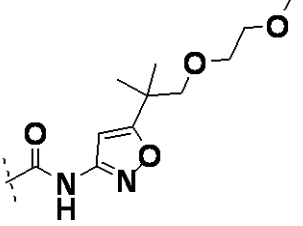
		B20	
		B21	
		B22	
		B23	
		B24	
		B25	
		B26	

10

20

30

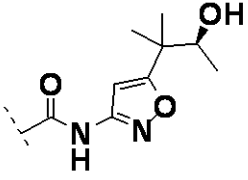
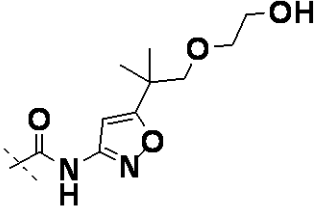
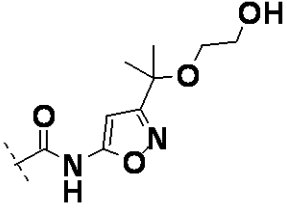
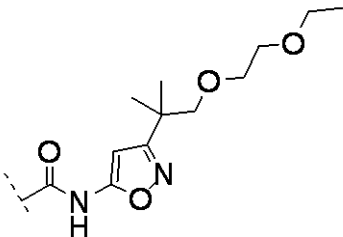
40

		B27	
		B28	
		B29	
		B30	
		B30	
		B31	
		B32	

10

20

30

		B33	
		B34	
		B35	
		B36	

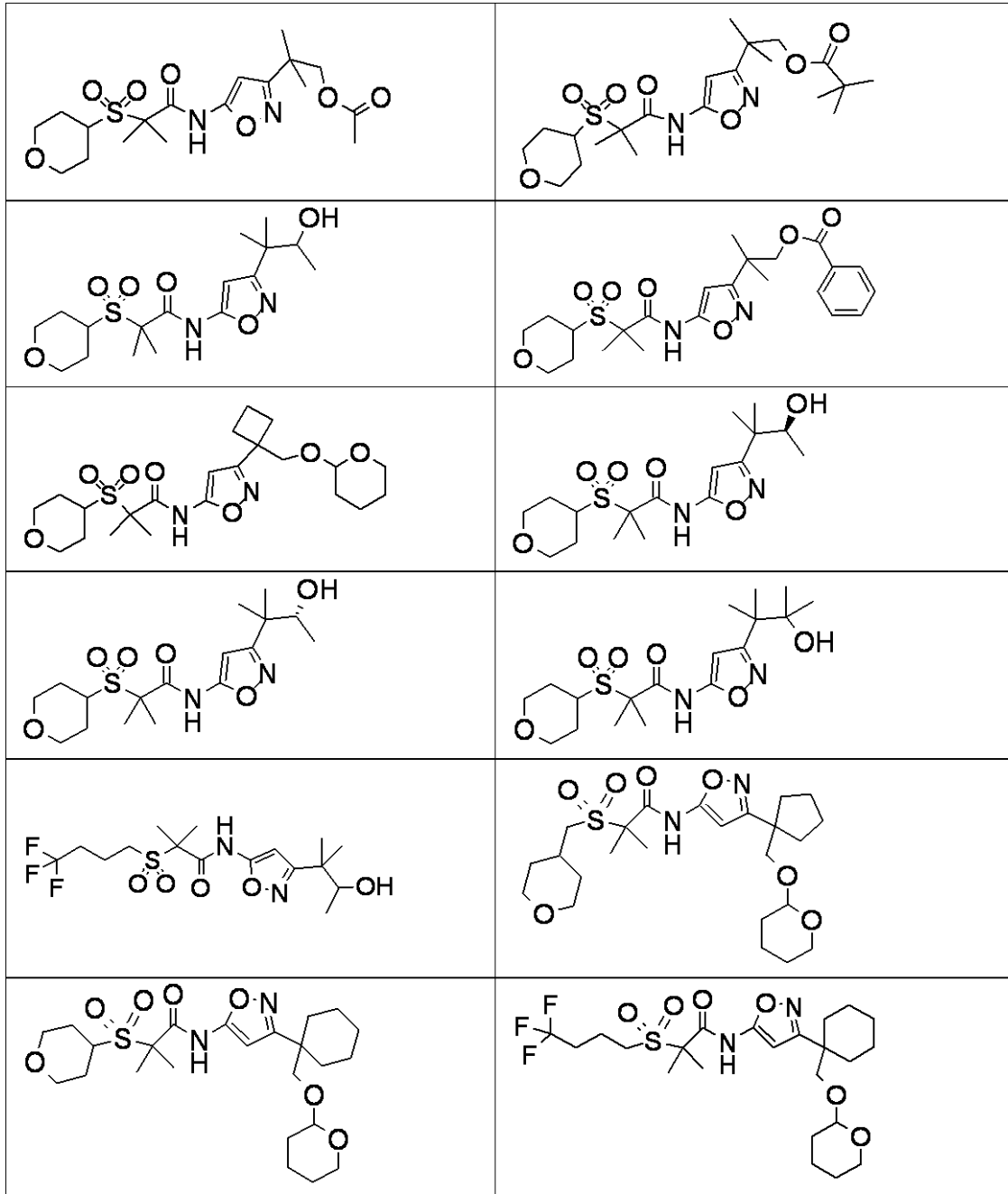
10

20

または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

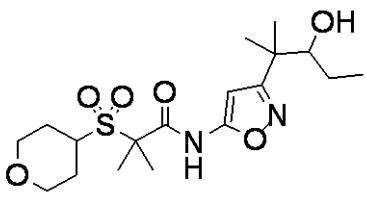
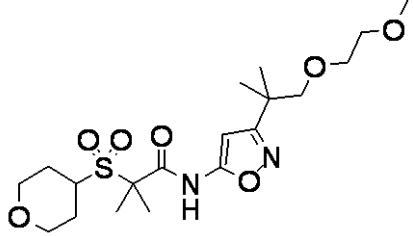
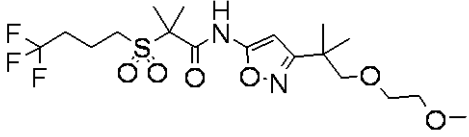
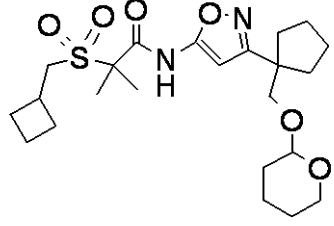
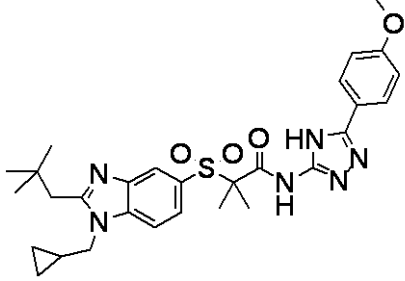
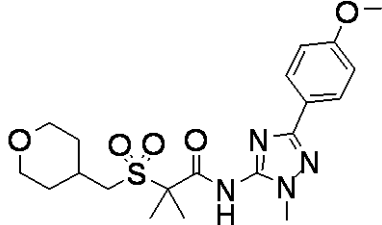
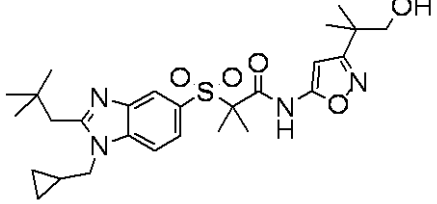
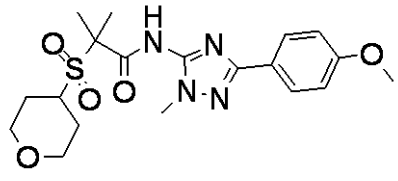
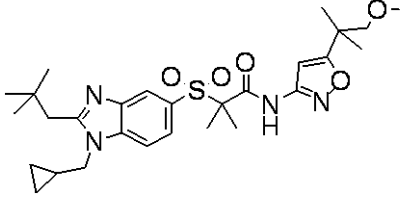
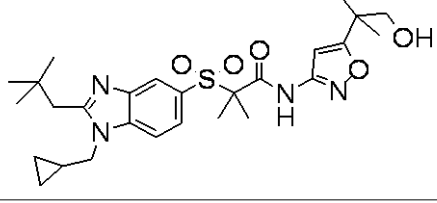
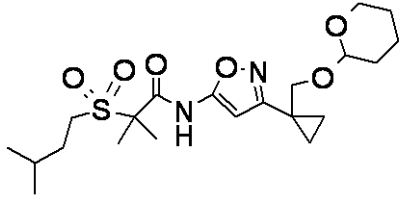
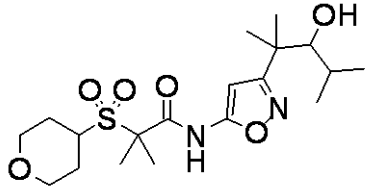
【化 1 4】



10

20

30

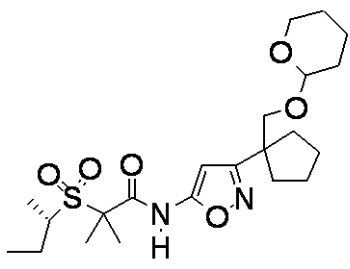
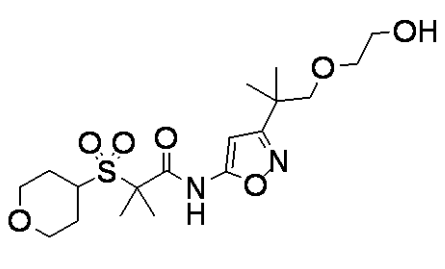
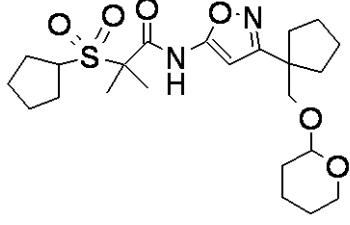
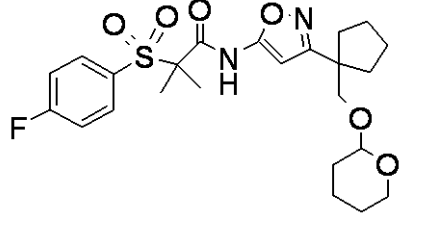
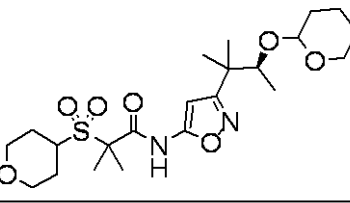
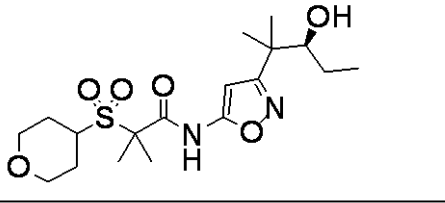
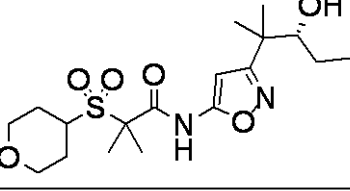
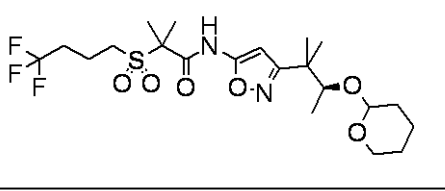
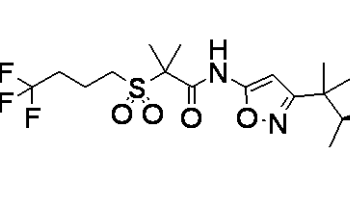
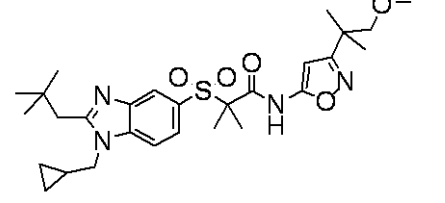
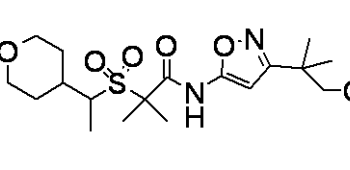
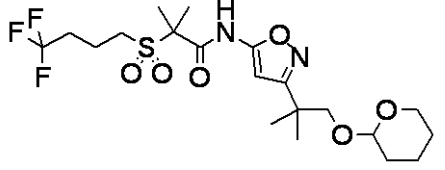
	
	
	
	
	
	

10

20

30

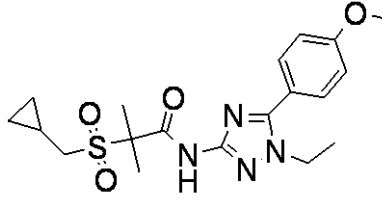
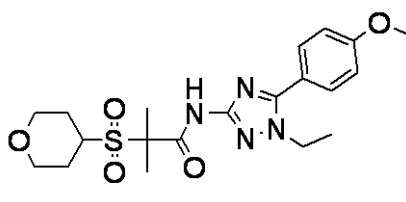
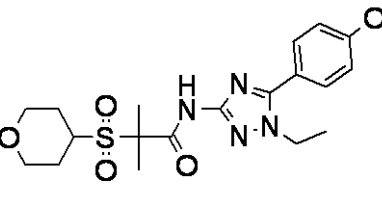
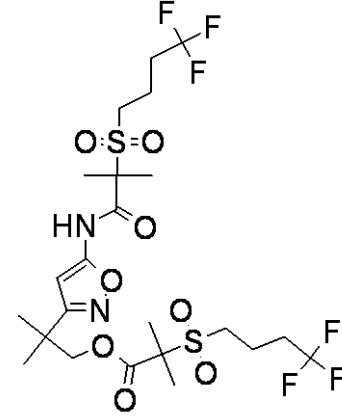
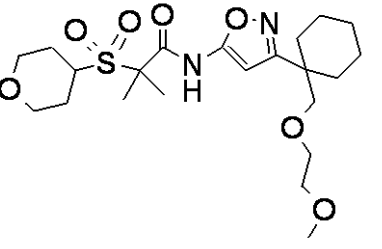
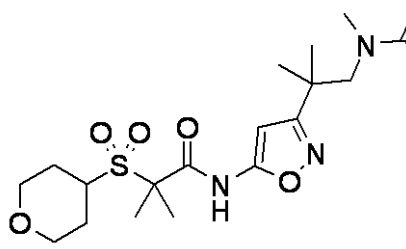
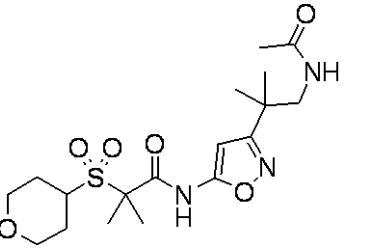
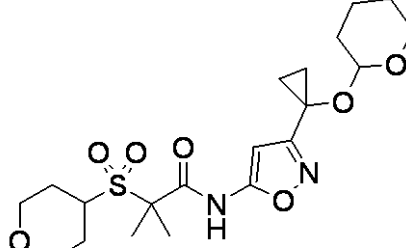
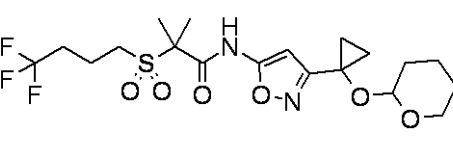
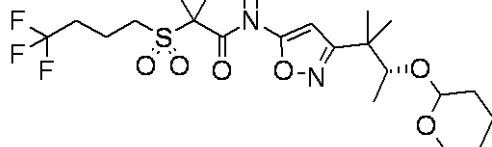
40

10

20

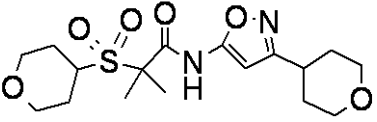
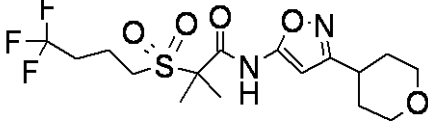
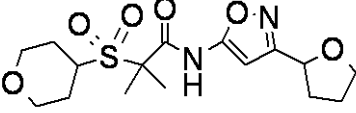
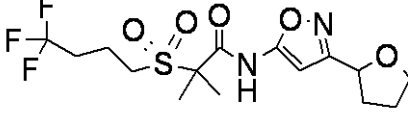
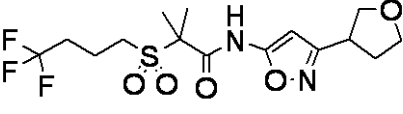
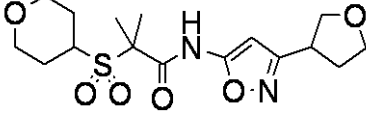
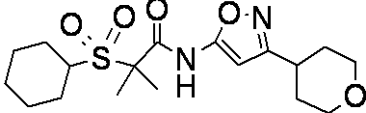
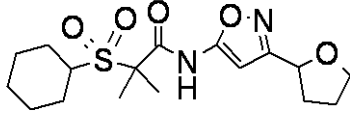
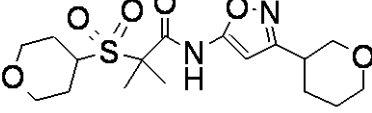
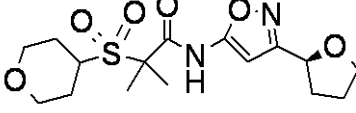
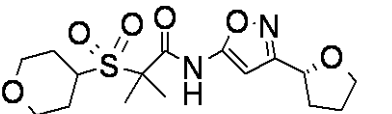
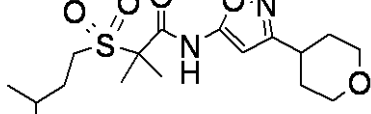
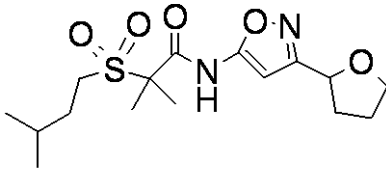
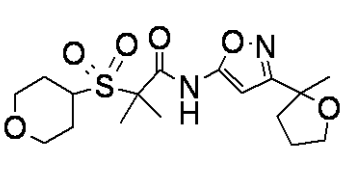
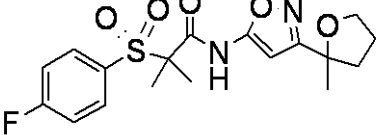
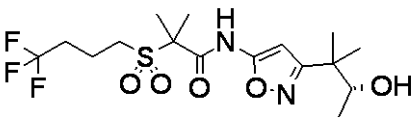
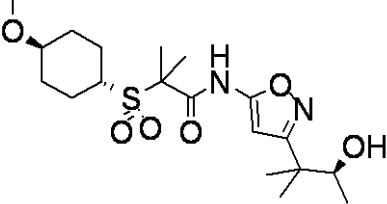
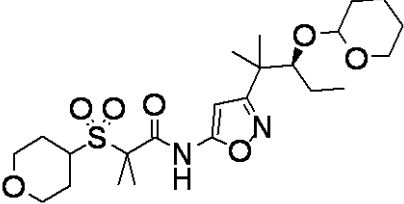
30

10

20

30

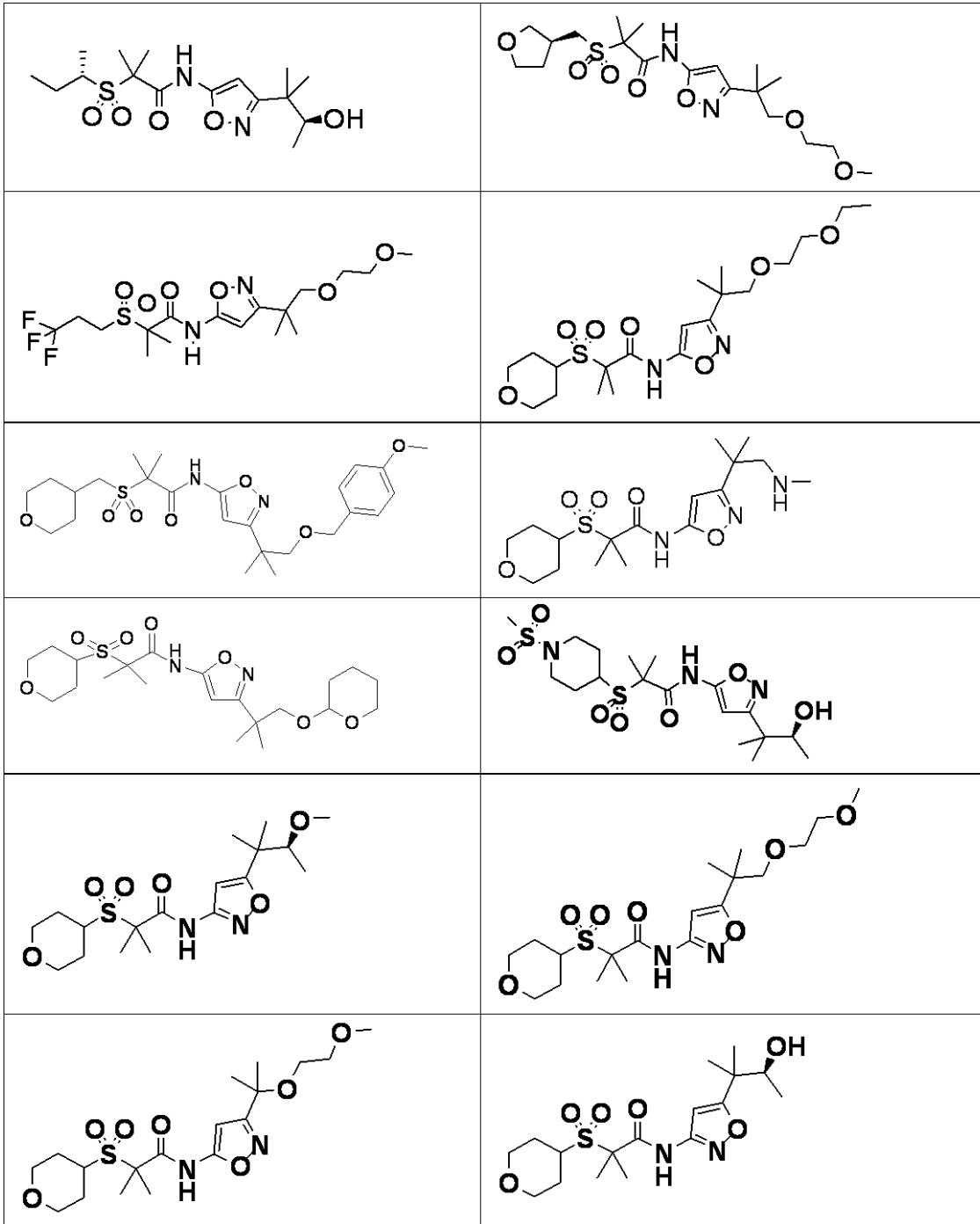
	
	
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

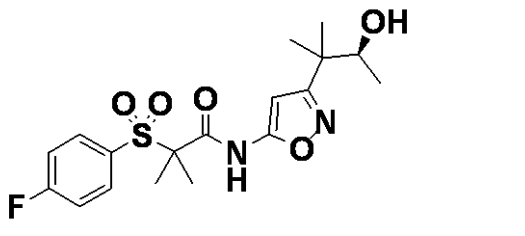
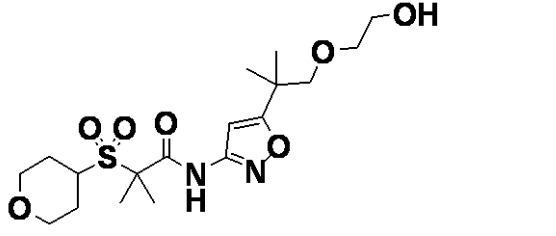
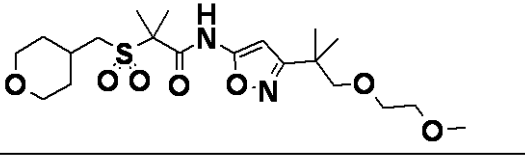
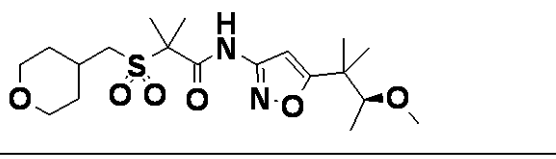
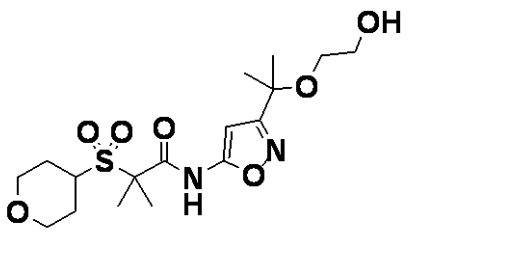
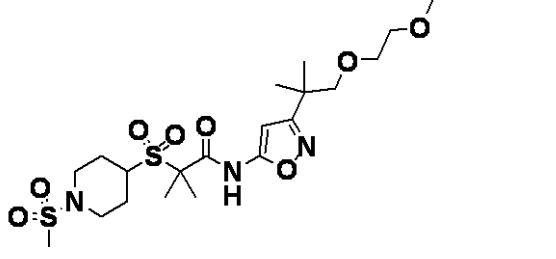
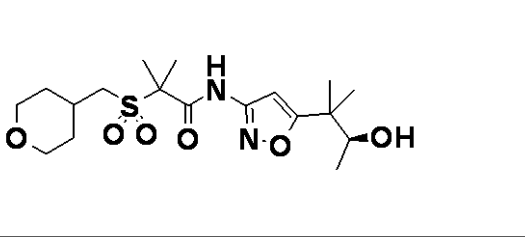
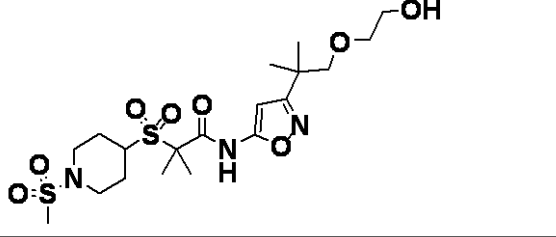
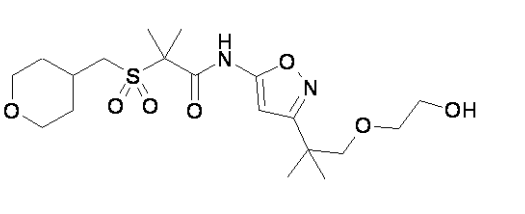
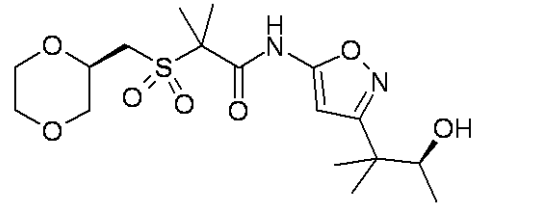
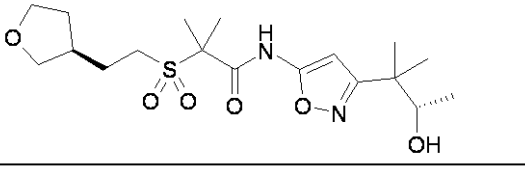
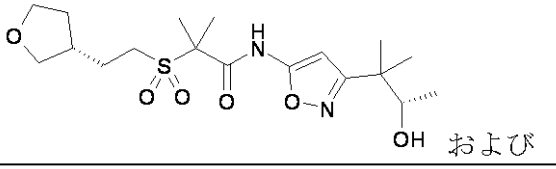
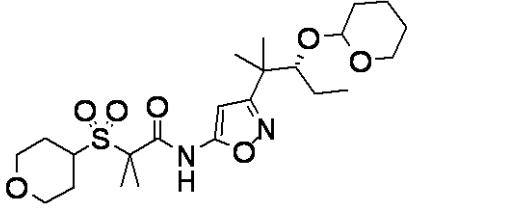
40



10

20

30

10

20

30

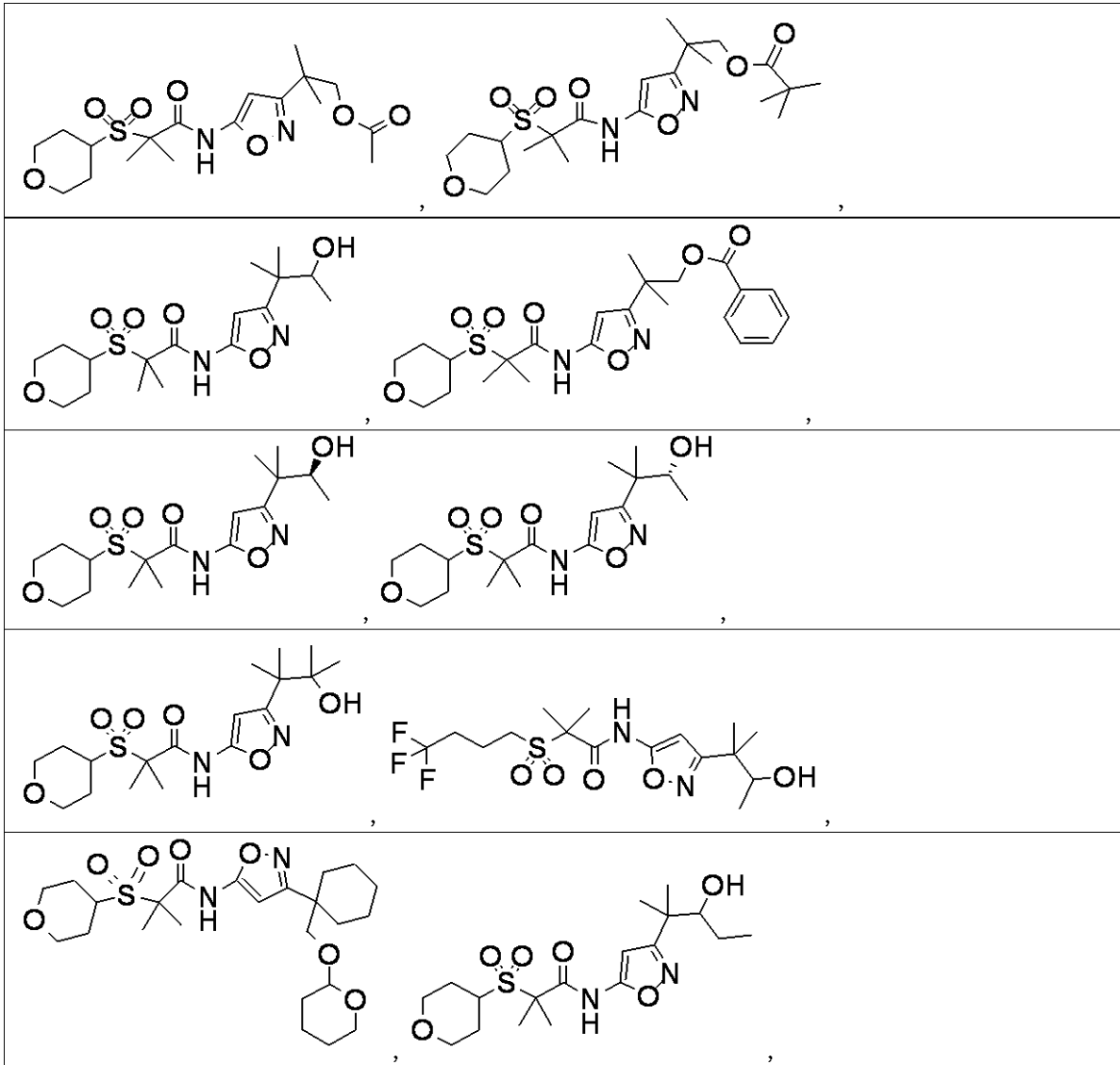
40

または薬学的に許容されるその塩から選択される化合物。

【請求項 9】

および

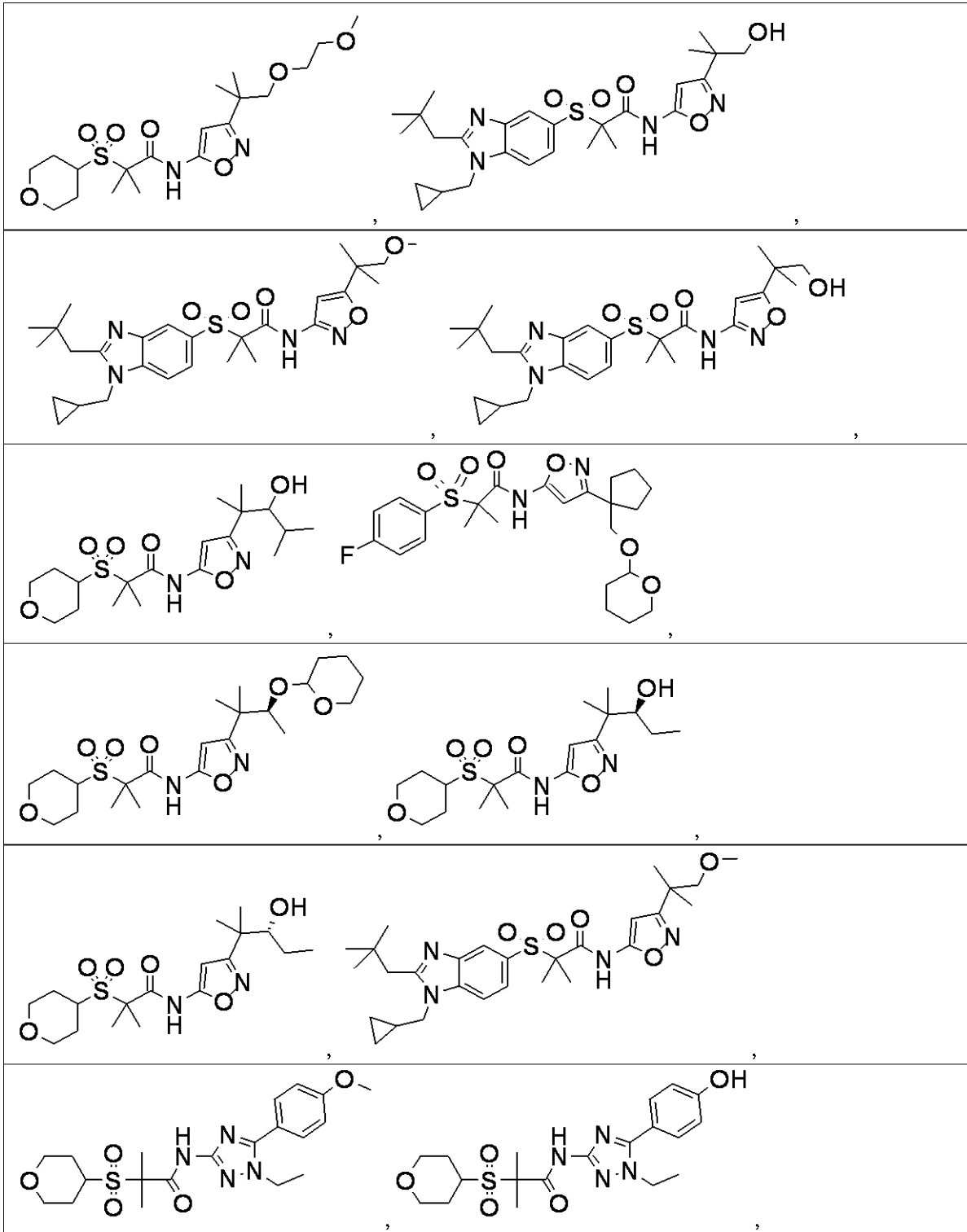
【化 15】



10

20

30

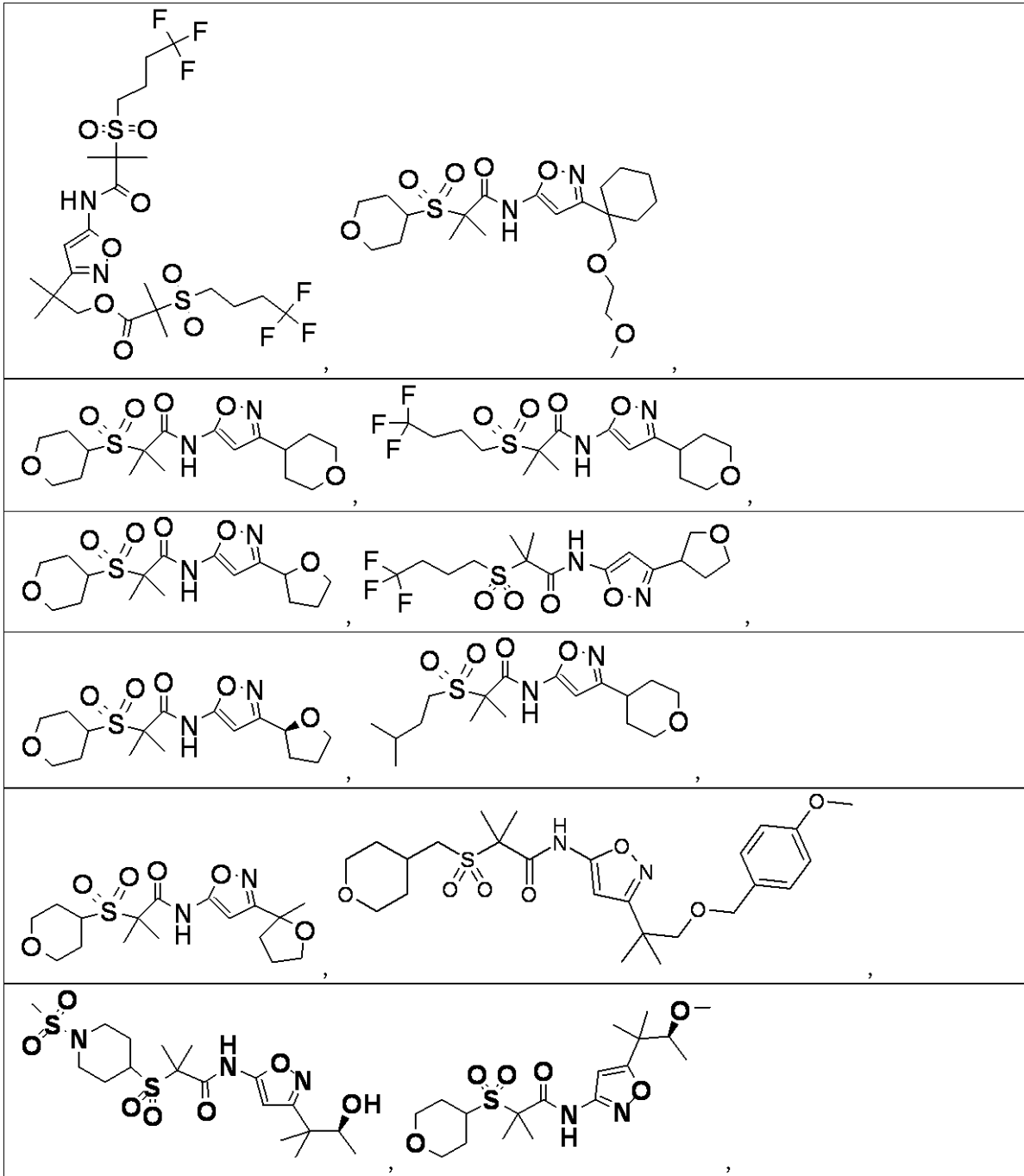


10

20

30

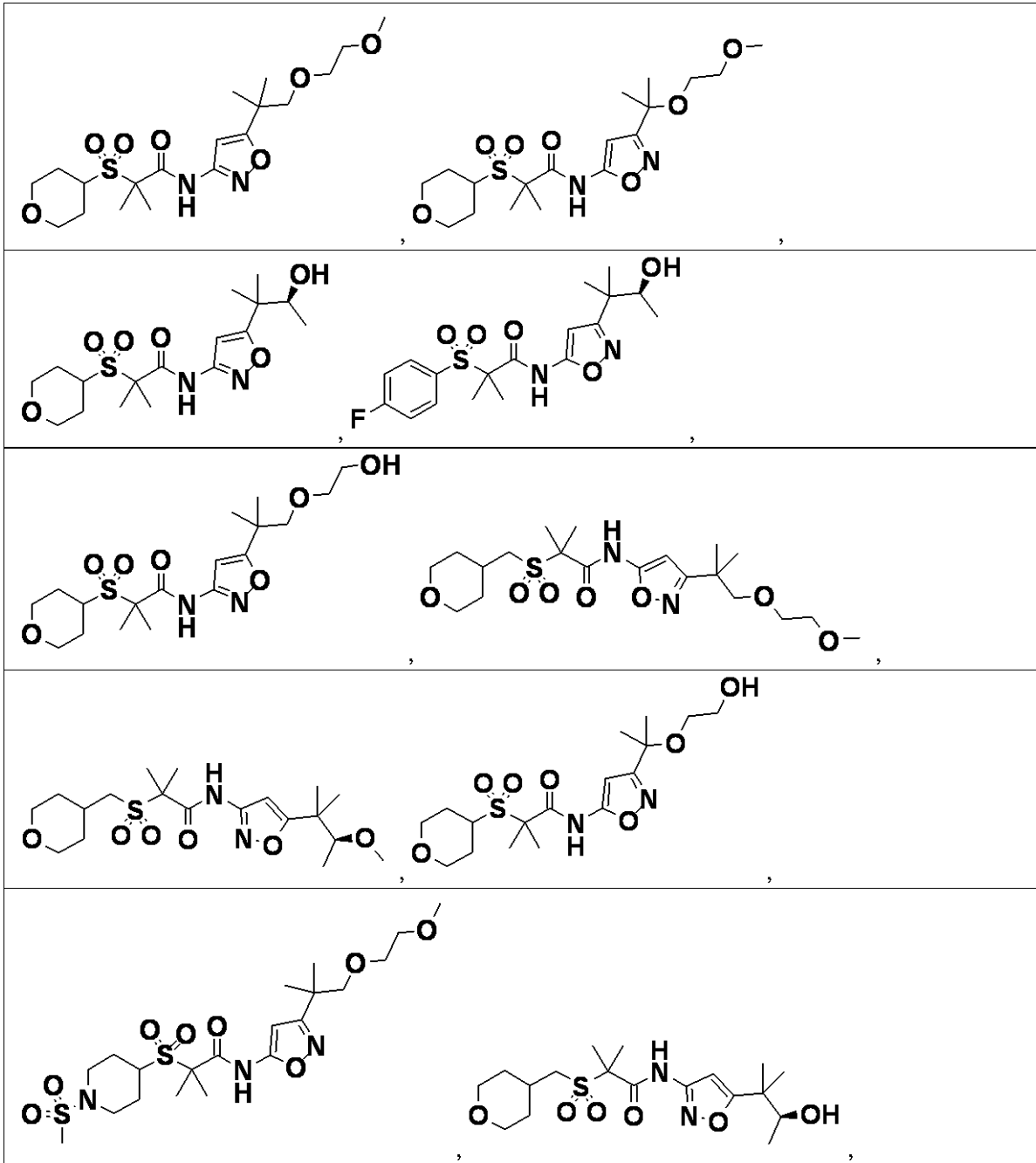
40



10

20

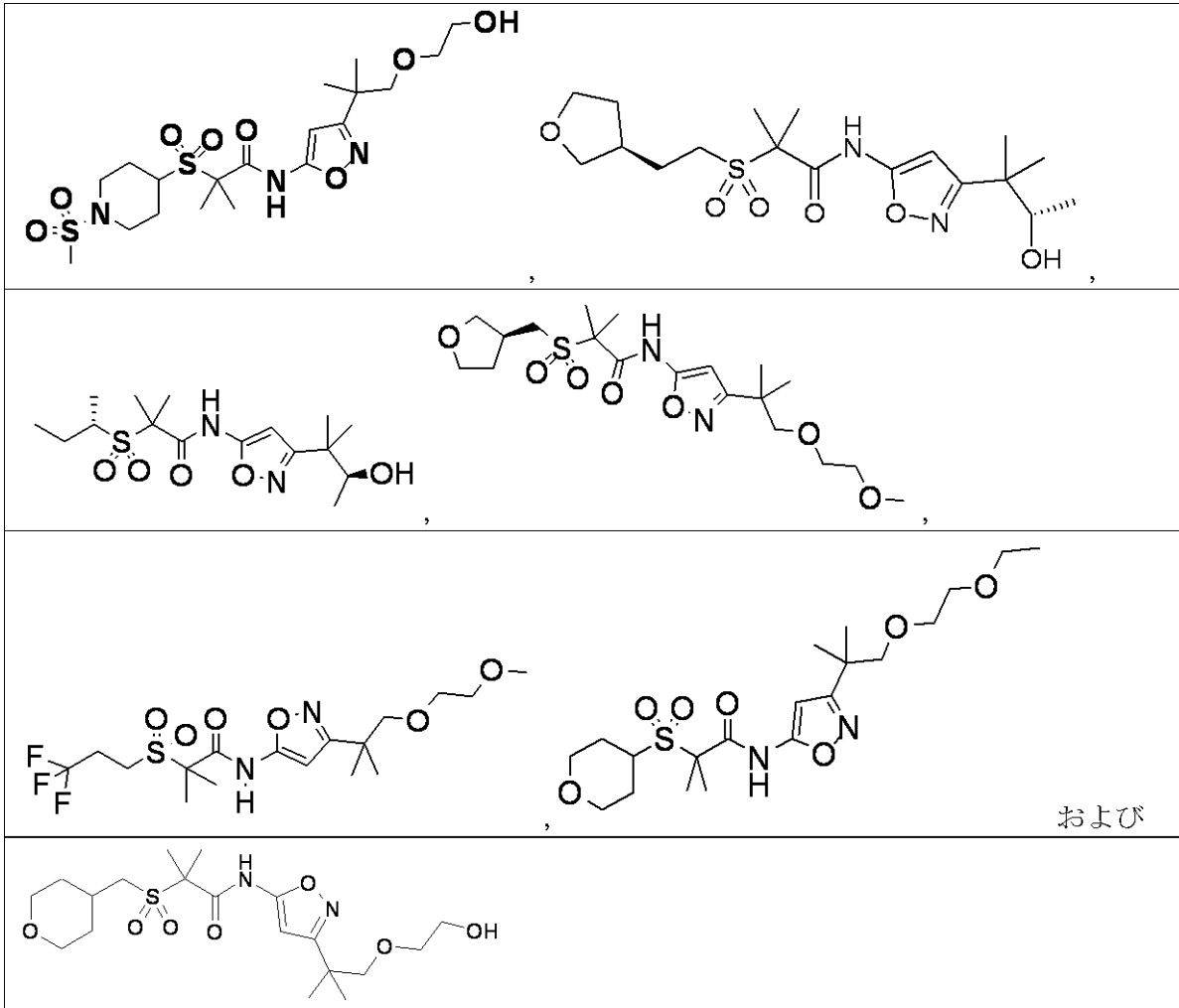
30



10

20

30



10

20

またはその薬学的に許容される塩から選択される化合物。

30

【請求項 10】

請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量と、1 つまたは複数の薬学的に許容される担体および / またはアジュバントとを含む医薬組成物。

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与するステップを含む、疼痛を治療する方法。

【請求項 12】

請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物の治療有効量を投与するステップを含む、肺疾患、リウマチ性疾患、自己免疫性疾患、筋骨格疾患、アレルギー性疾患、アレルギー反応、血管系疾患、皮膚疾患、腎疾患、肝臓疾患、消化器系疾患、神経変性眼疾患、耳鼻咽喉疾患、神経疾患、血液疾患、腫瘍、内分泌系疾患、器官および組織移植ならびに移植片対宿主病、重篤なショック状態、急性疼痛、内臓痛、消化管または子宮、大腸の痙攣、神経障害性疼痛、炎症性および侵害受容性疼痛、癌性疼痛、頭痛、再狭窄、アテローム性動脈硬化症、再灌流障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、熱傷、外傷に続く多臓器傷害、壊死性腸炎および血液透析、白血球フェレーシスおよび顆粒球輸血に伴う症候群、サルコイドーシス、歯肉炎および発熱から選択される疾患または状態を治療する方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

出願データ

本出願は、2008年9月25日に提出した米国仮出願第61/100077号の利益

50

を主張する。

本発明は、CB2受容体を調節する新規な化合物および薬物としてのこれらの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

国際公開第2008014199号、国際公開第2008039645号は、CB2受容体、およびこれらの中に開示されているCB2受容体アゴニスト化合物の治療的使用について考察している。アゴニストを用いたCB2受容体の選択性の高い活性化は、デュアルCB1/CB2カンナビノイド受容体アゴニストに見られる有害作用を回避しながら（例えば、Expert Opinion on Investigational Drugs (2005), 14(6), 695-703を参照されたい）、有利な効果を利用する手段を提供し得ると考えられている。したがって、CB1活性を最小化しながら、CB2のアゴニストを提供することが望ましい。

10

国際公開第2008014199号、国際公開第2008039645号および国際公開第2009061652号は、CB2アゴニスト活性を有するスルホン誘導体を開示している。本発明の化合物は、例えば本明細書中の以下に開示されている式(I)の本発明のR⁵など、上に開示されている化合物とは構造的に異なる。さらに、本発明の化合物は、引用された技術において開示されている化合物よりも低いCB1活性を有する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明は、CB2受容体に結合し、これを調節し、より低いCB1受容体活性を有する新規な化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物の治療量を投与することによる、炎症を治療するための方法および医薬組成物も提供する。最後に、本発明は、本発明の化合物の治療量を投与することによる、疼痛を治療するための方法および医薬組成物を提供する。

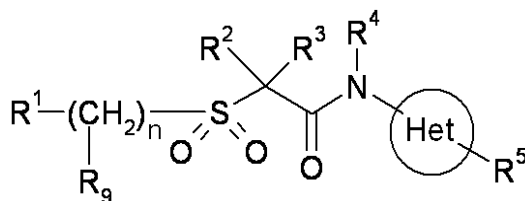
20

【課題を解決するための手段】

【0004】

最も広範な一般的実施形態1において、本発明は、式(I)の化合物：

【化1】



30

(I)

(式中、

Hetは、C₁₋₅アルキルで置換されていてもよい5員のヘテロアリアル環であり、R¹は、C₁₋₁₀アルキル、C₁₋₁₀アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員の飽和複素環、5~10員の単環式または二環式ヘテロアリアル環またはフェニルであり、これらは、それぞれ独立して、C₁₋₈アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₅アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₁₋₄アシル、オキソ、シアノ、フェニル、ヒドロキシルおよびハロゲンから選択される、1~3つの置換基で置換されていてもよく、

40

R²およびR³は、C₁-C₄アルキルまたは水素であり、ただし、R²およびR³の両方が水素であることはできず、またはR²およびR³は、これらが結合している炭素原子と一緒に、3~6員のシクロアルキルもしくは複素環を形成し、

R⁴は、水素またはメチルであり、

【0005】

R⁵は、

50

であり、

R¹は、C₁₋₆アルキル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、アゼチジニル、ペリジニル；ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ジオキサラニル、ジオキサニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペラジニル、プリニル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルまたはベンゾジオキサニルであり、それぞれが、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₃₋₁₀シクロアルキルC₁₋₅アルキルまたはオキソから選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく、

10

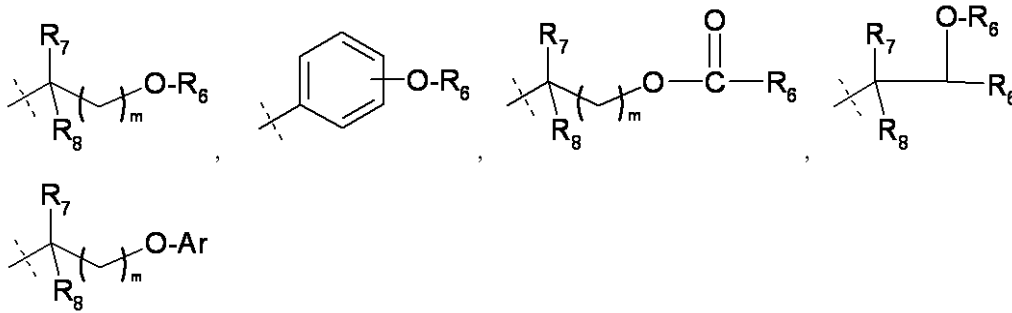
R²およびR³は、独立して、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、または水素であり、ただし、R²およびR³の両方が水素であることはできず、またはR²およびR³は、これらが結合している炭素と一緒になってシクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルの環を形成し、

【0007】

R⁵は、

【化4】

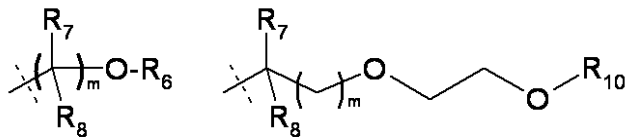
20



(式中、Arは、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロフラニルであり、それぞれ、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよい)、

30

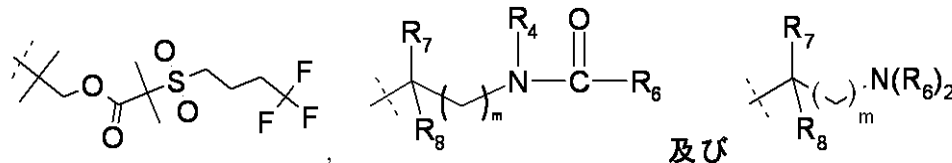
【化5】



(式中、R₁₀は、水素またはメチルである)、

【化6】

40



から選択されるか、または

R⁵は、テトラヒドロピラニルもしくはテトラヒドロフラニルであり、それぞれ、C₁₋₃アルキルで置換されていてもよく、

R⁶は、水素、ベンジル、フェニルまたはC₁₋₄アルキルであり、各ベンジル環またはフェニル環は、1つまたは複数のC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよく、

50

R^7 および R^8 は、それぞれ、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^7 および R^8 は、環化することによって、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成してもよい。

【0008】

別の実施形態3において、本発明は、上記の前記実施形態のいずれかによる式(I)の化合物を提供し、

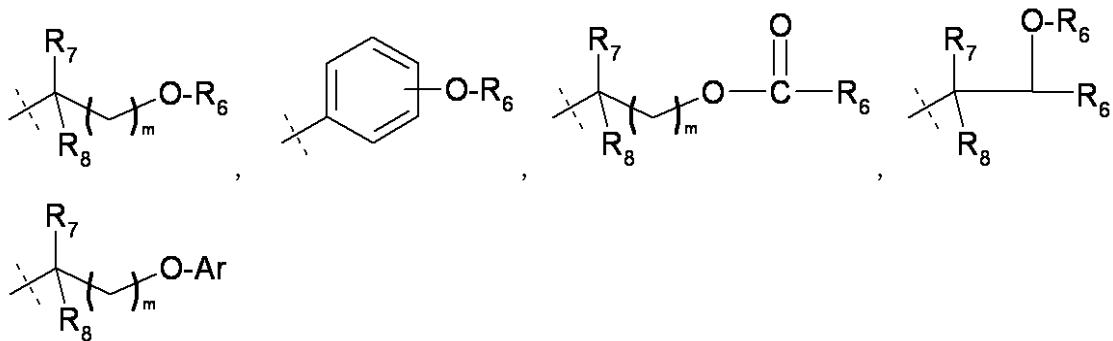
R^1 は、 C_{1-5} アルキル、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサラニル、ジオキサニル、アゼチジニル、ペリリジニル、ベンズイミダゾリル、ピロリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、ピロリジニルまたはピペラジニルであり、それぞれ、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルキルスルホニル、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-5} アルキル、ヒドロキシル、 C_{1-4} アルコキシおよびオキソから選択される1~2つの置換基で置換されていてもよく、

R^2 および R^3 は、独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピルまたは水素であり、ただし、 R^2 および R^3 の両方が水素であることはできず、または R^2 および R^3 は、これらが結合している炭素と一緒に、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロペンチルの環を形成する。

n は、0または1であり、

R^5 は、

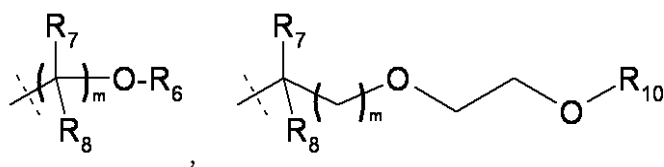
【化7】



(式中、Arは、テトラヒドロピラニルまたはテトラヒドロフラニルであり、それぞれ、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい)、

【0009】

【化8】



(式中、 R_{10} は、水素またはメチルである)

から選択されるか、または

R^5 は、テトラヒドロピラニルもしくはテトラヒドロフラニルであり、それぞれ、 C_{1-3} アルキルで置換されていてもよく、

R^6 は、水素、ベンジル、フェニルまたは C_{1-4} アルキルであり、各ベンジル環またはフェニル環は、1つまたは複数の C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシまたはハロゲンで置換されていてもよく、

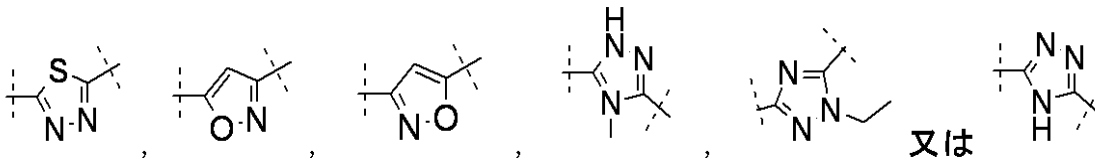
R^7 および R^8 は、それぞれ、 C_{1-3} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^7 および R^8 は、環化することによって、 C_{3-6} シクロアルキル環を形成してもよい。

【0010】

別の実施形態4において、本発明は、上述した先行の実施形態のいずれかによる式(I)

)の化合物を提供し、この中で、
H e t は、

【化 9】



であり、

R¹は、フェニルまたはベンズイミダゾイルであり、それぞれ、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルキルスルホニル、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₃アルキルまたはオキソから選択される1~2つの置換基で置換されていてもよいが、または

R¹は、C₁₋₅アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり、それぞれ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキルスルホニルまたはオキソから選択される置換基で置換されていてもよく、

R²およびR³は、独立して、メチルであるか、またはR²およびR³は、これらが結合している炭素と一緒にシクロプロピル環もしくはシクロブチル環を形成し、

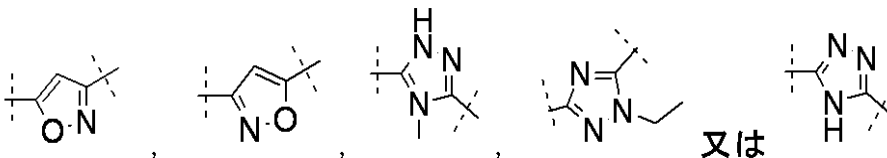
R⁷およびR⁸は、それぞれ、C₁₋₂アルキルであり、R⁷およびR⁸は、環化することによって、C₃₋₆シクロアルキル環を形成してもよい。

【0011】

別の実施形態5において、本発明は、上記の前記実施形態のいずれかによる式(I)の化合物を提供し、

H e t は、

【化10】



である。

【0012】

別の実施形態6において、本発明は、上記の前記実施形態のいずれかによる式(I)の化合物を提供し、

R¹は、フェニルまたはベンズイミダゾイルであり、それぞれ、ハロゲン、C₁₋₆アルキルまたはC₃₋₅シクロアルキルC₁₋₃アルキルから選択される、1~2つの置換基で置換されていてもよいが、または、

R¹は、C₁₋₅アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルまたはピペリジニルであり、それぞれ、ハロゲン、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシまたはC₁₋₄アルキルスルホニルから選択される置換基で置換されていてもよい。

【0013】

別の実施形態において、式(II)の化合物または薬学的に許容されるその塩が提供される

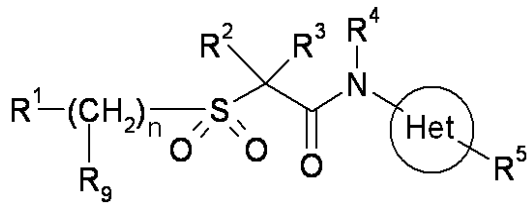
10

20

30

40

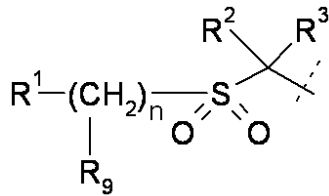
【化 1 1】



(I I)

(式中、式 (I) の

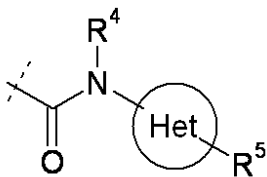
【化 1 2】



10

は、表 I の列 A 1 ~ A 1 1 から選択され、式 (I) の

【化 1 3】



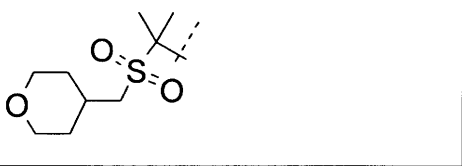
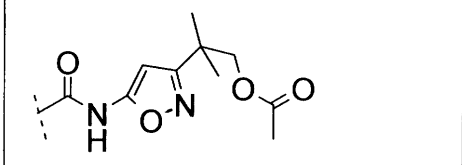
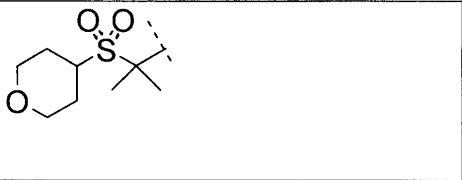
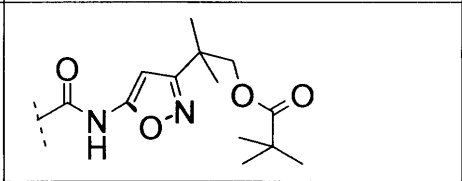
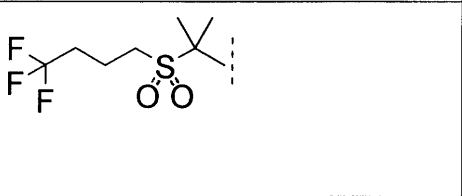
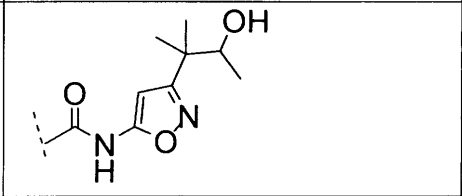
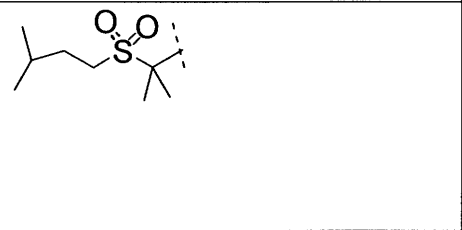
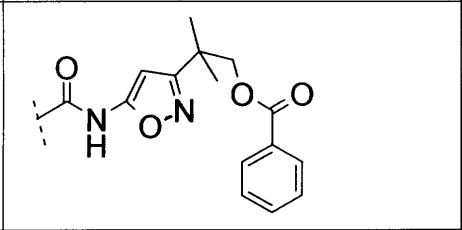
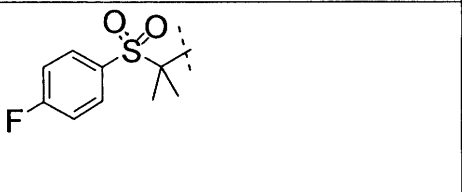
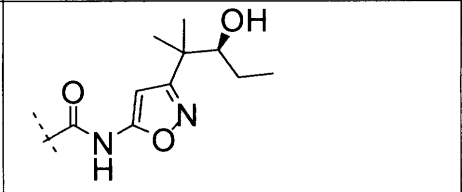
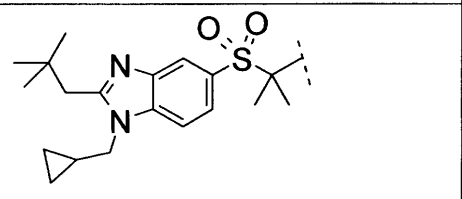
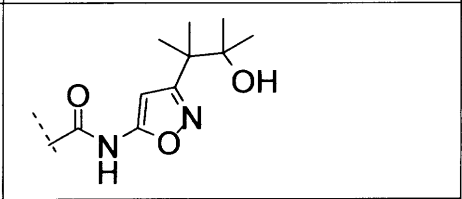
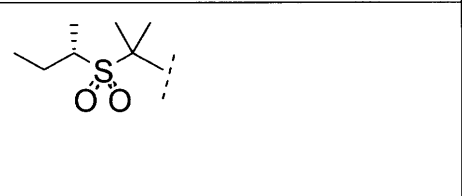
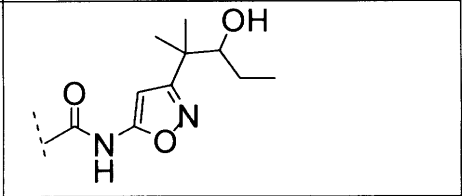
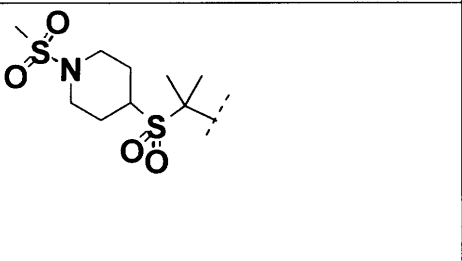
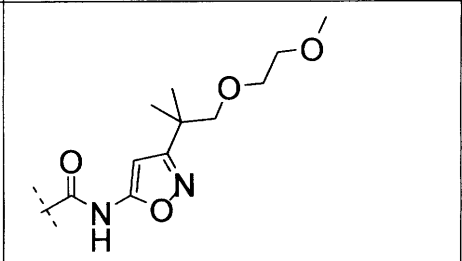
20

は、表 I の列 B 1 ~ B 3 5 から選択される)。

【 0 0 1 4】

【表 1】

表I

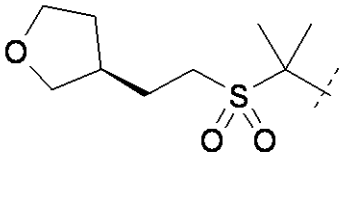
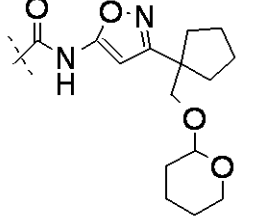
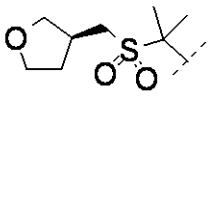
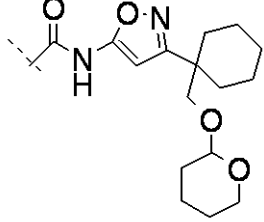
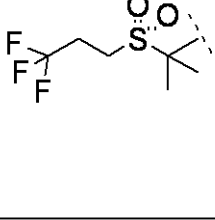
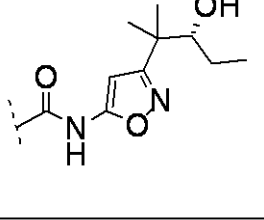
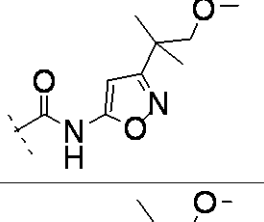
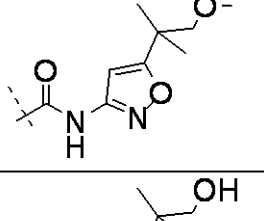
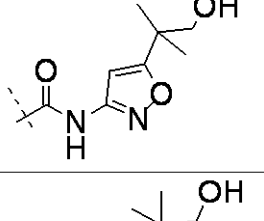
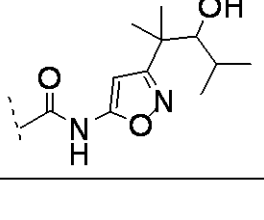
A1		B1	
A2		B2	
A3		B3	
A4		B4	
A5		B5	
A6		B6	
A7		B7	
A8		B8	

10

20

30

40

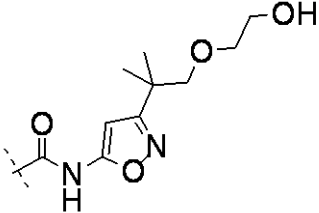
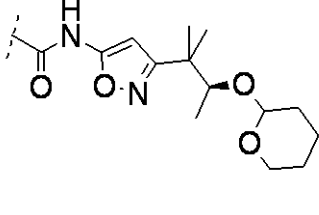
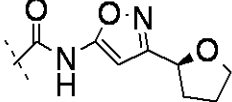
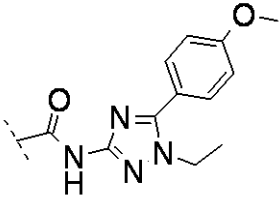
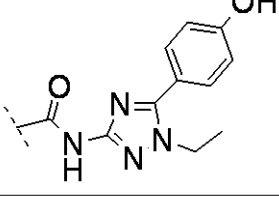
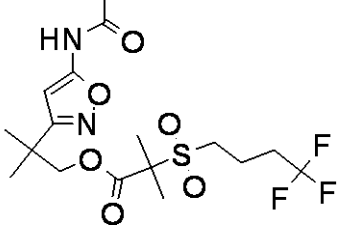
A9		B9	
A10		B10	
A11		B11	
		B12	
		B13	
		B14	
		B15	

10

20

30

40

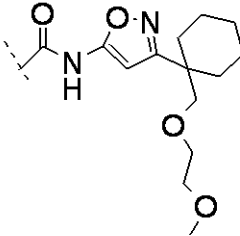
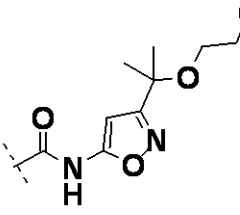
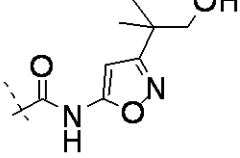
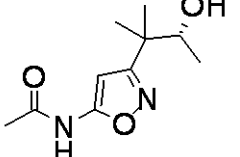
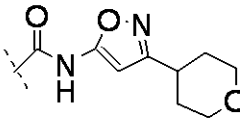
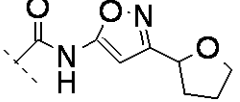
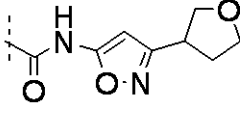
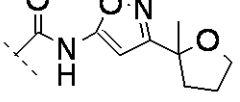
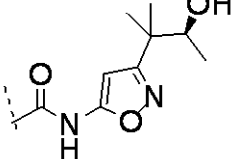
		B16	
		B17	
		B18	
		B19	
		B20	
		B21	

10

20

30

【 0 0 1 7 】

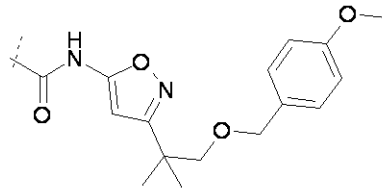
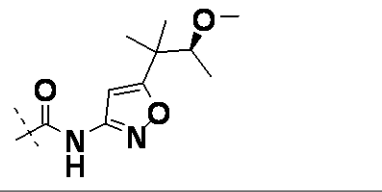
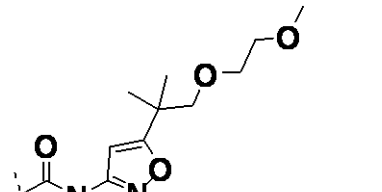
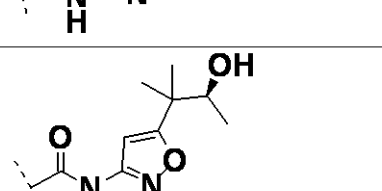
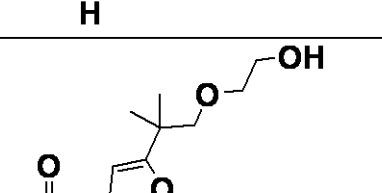
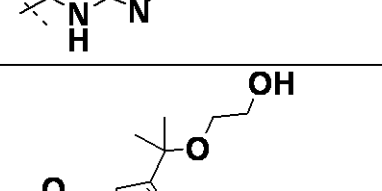
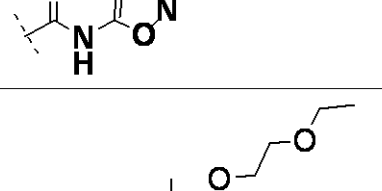
		B22	
		B23	
		B24	
		B25	
		B26	
		B27	
		B28	
		B29	
		B30	

10

20

30

40

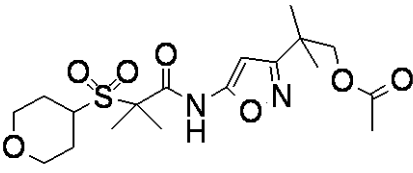
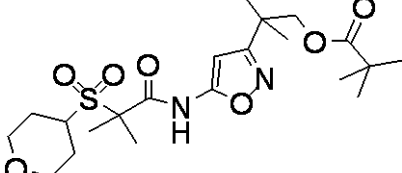
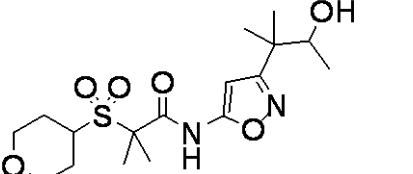
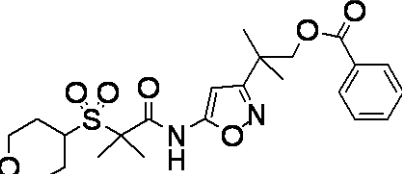
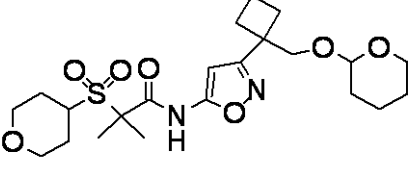
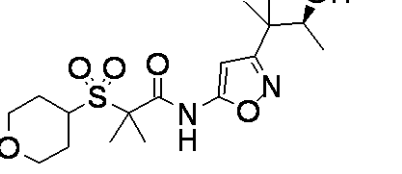
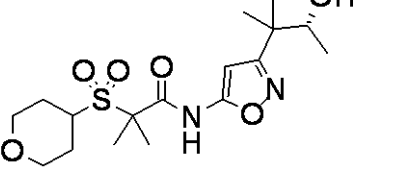
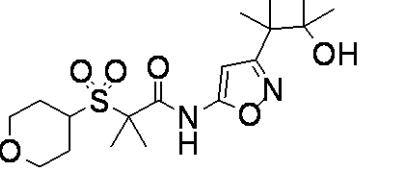
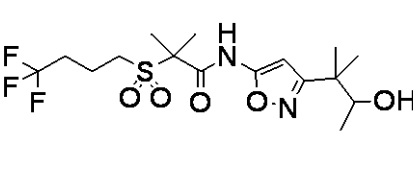
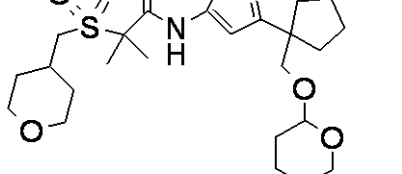
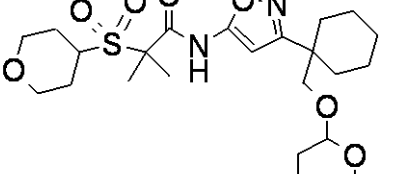
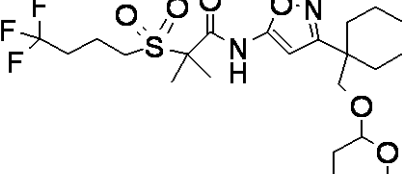
		B30		
		B31		10
		B32		
		B33		20
		B34		
		B35		30
		B36		40

別の実施形態において、本発明は、当分野で知られている一般スキーム、例および方法を考慮して生成することができる、表 I I の生成された化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 1 9 】

【表 2】

表II

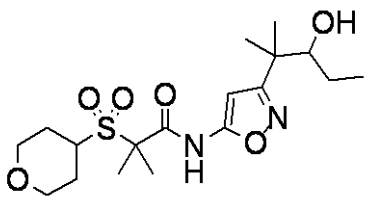
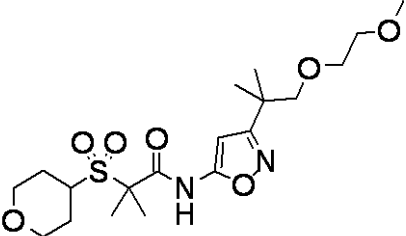
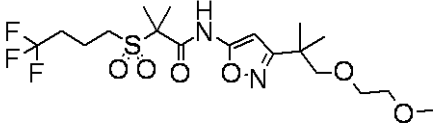
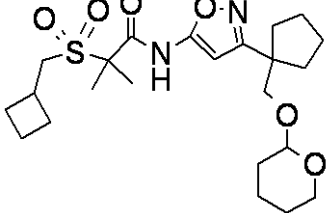
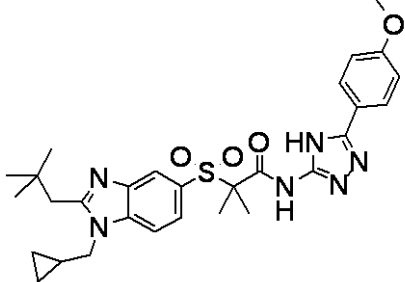
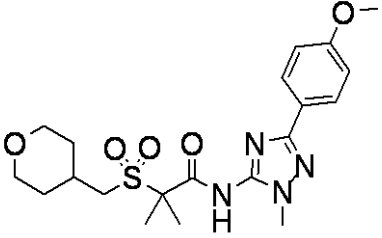
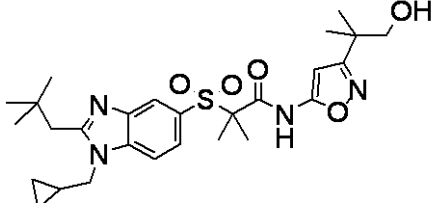
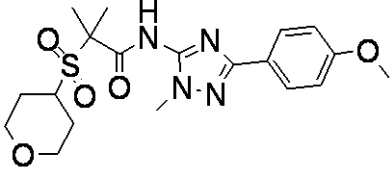
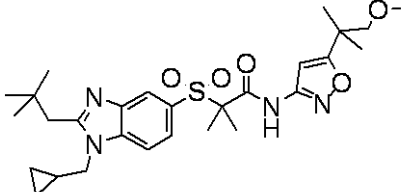
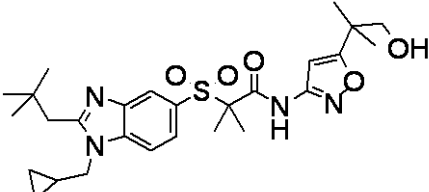
	
	
	
	
	
	

10

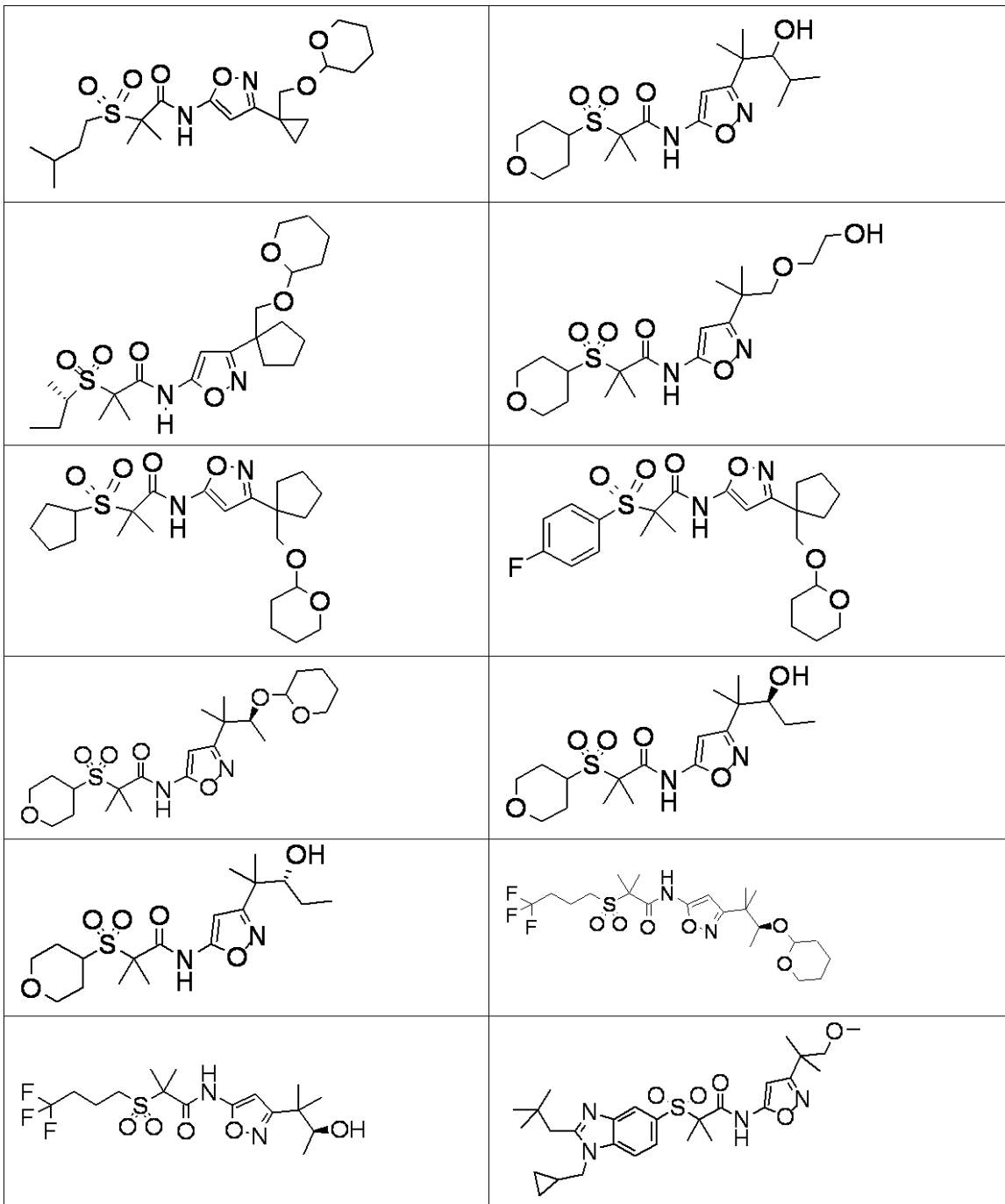
20

30

【 0 0 2 0 】

		
		10
		20
		
		30

【 0 0 2 1 】

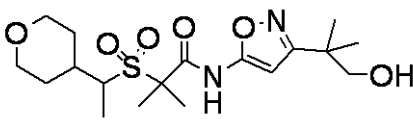
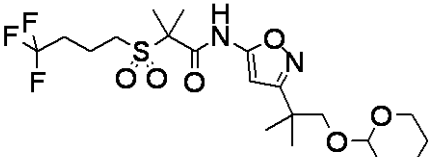
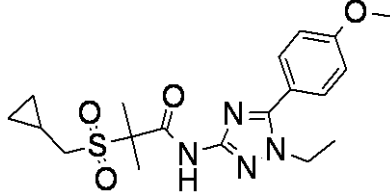
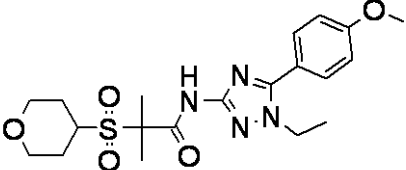
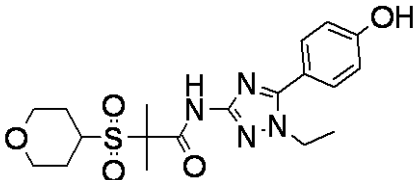
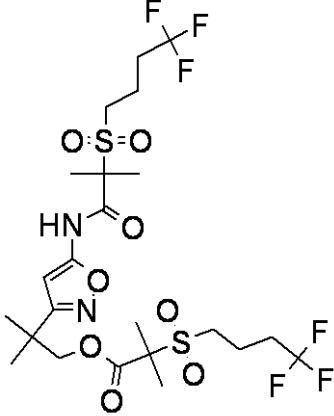
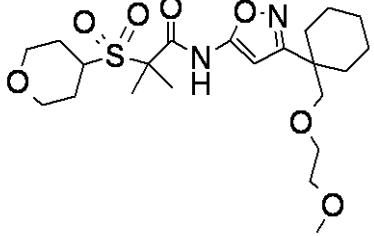
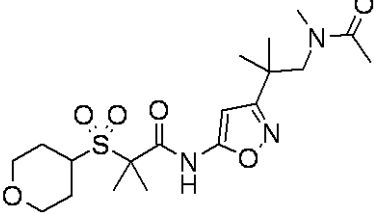
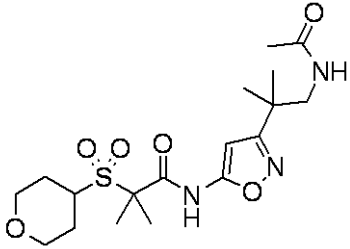
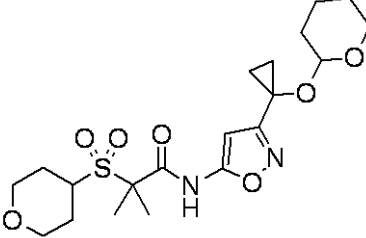


10

20

30

【 0 0 2 2 】

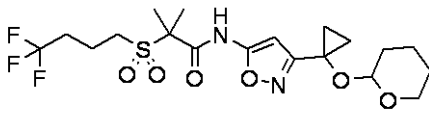
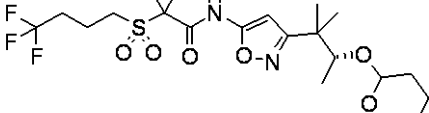
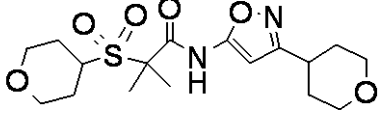
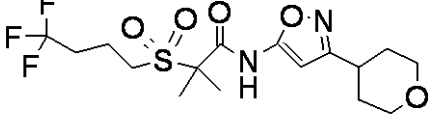
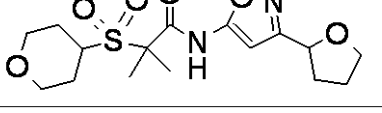
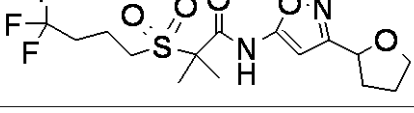
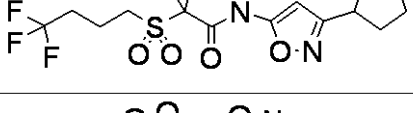
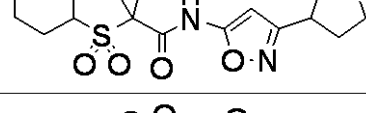

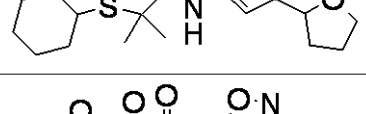
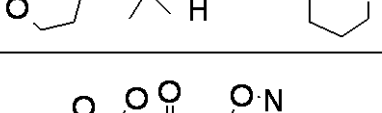
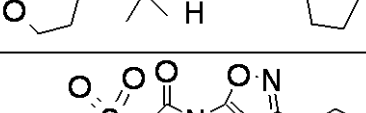
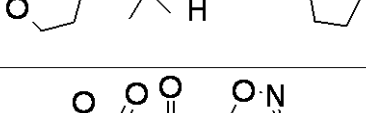
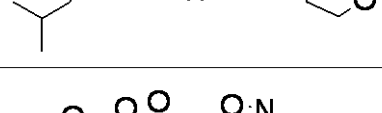
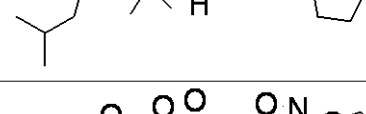
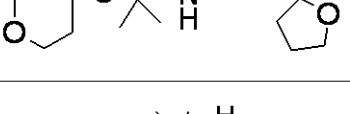
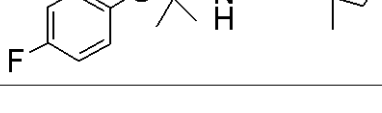

	
	
	
	
	

10

20

30

【 0 0 2 3 】

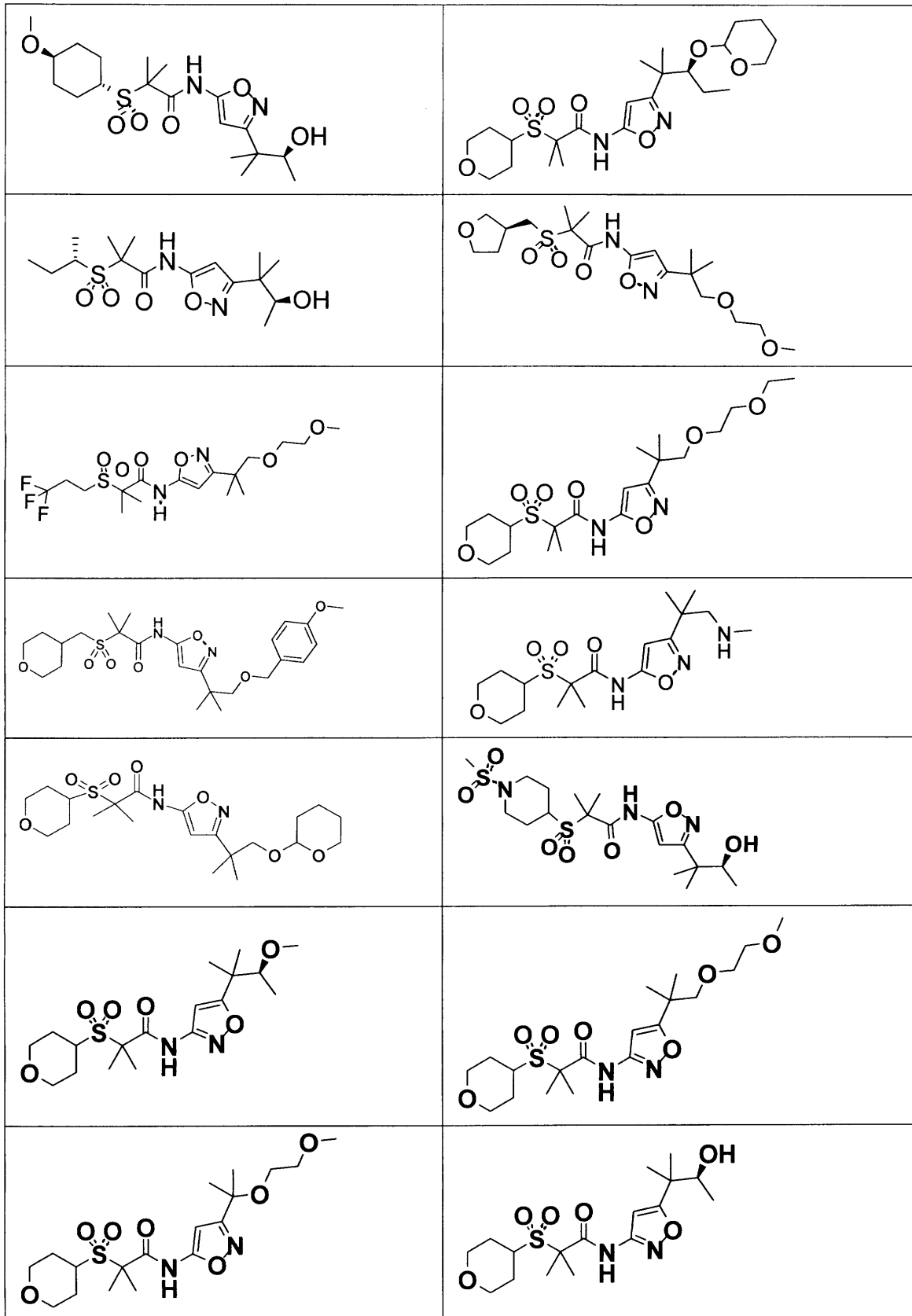
	
	
	
	
	
	
	
	
	

10

20

30

【 0 0 2 4 】

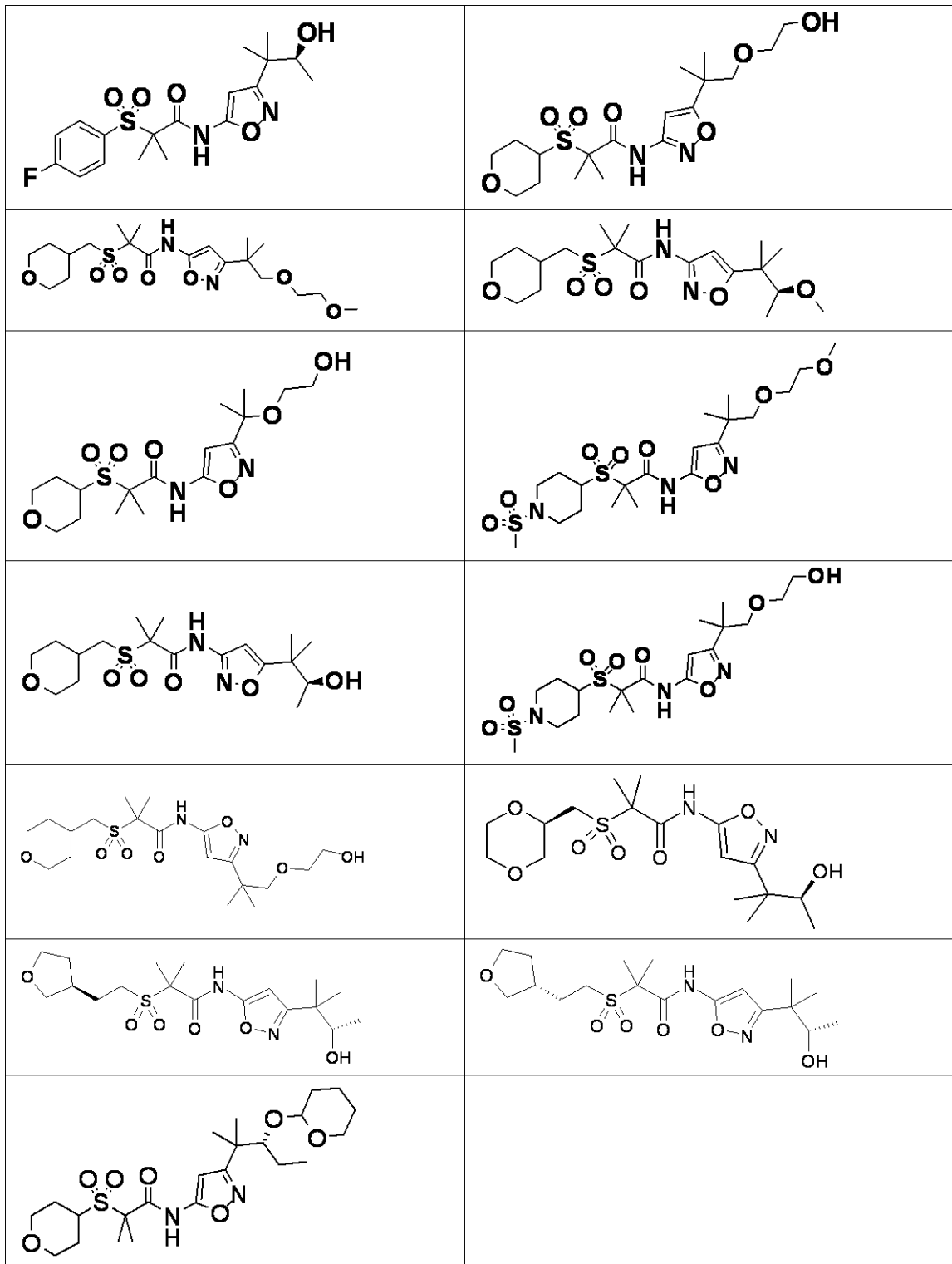


10

20

30

40



10

20

30

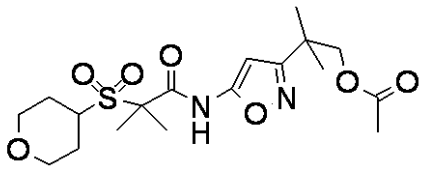
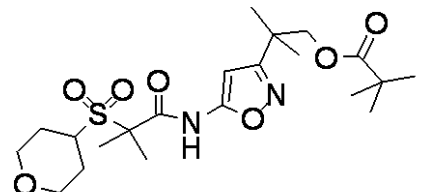
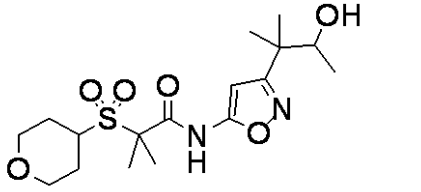
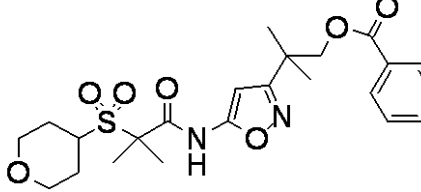
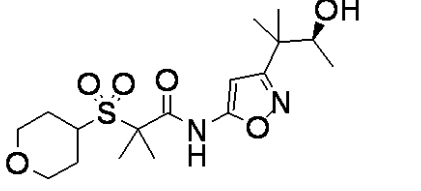
40

上記化合物の中で、以下が好ましいCB₂アゴニストである。

【0026】

【表 3】

表III

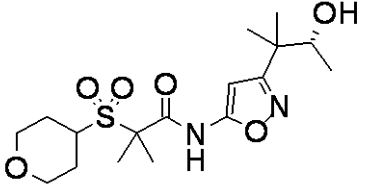
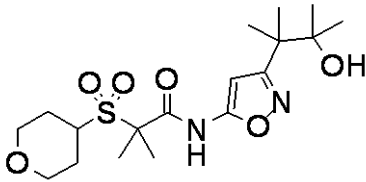
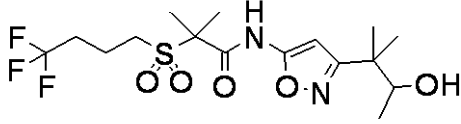
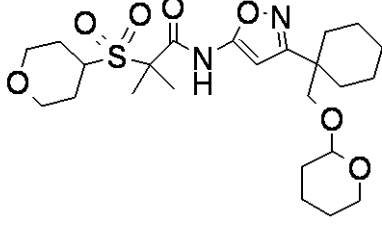
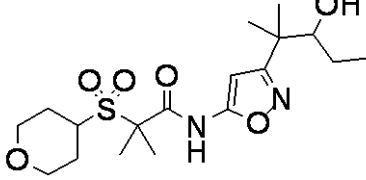
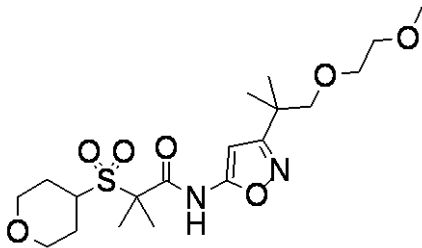
化合物	CB2 EC ₅₀ (nM)	CB1 EC ₅₀ (nM)
	4.2	>50000
	50	>50000
	14	>50000
	11	>50000
	14	>50000

10

20

30

【 0 0 2 7 】

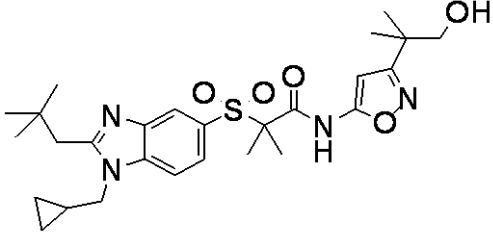
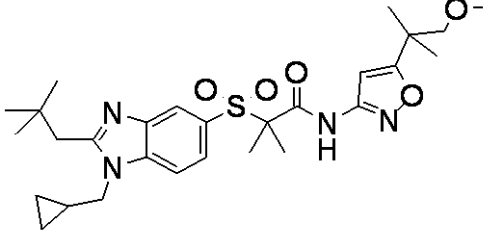
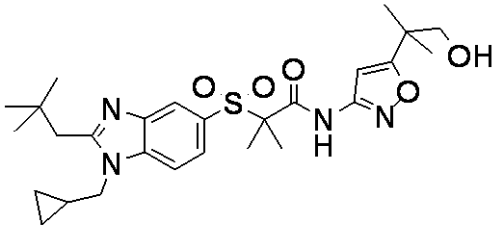
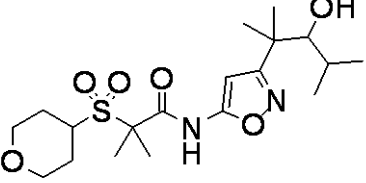
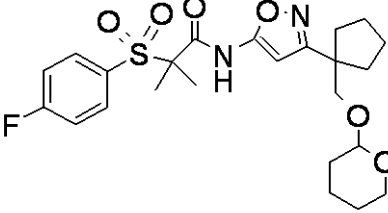
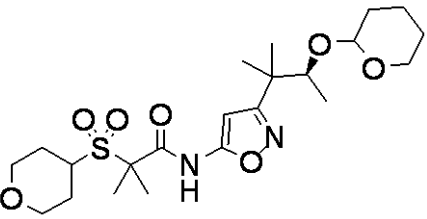
	20	>50000
	116	>50000
	31	>20000
	22	>50000
	29	>50000
	2.1	>50000

10

20

30

【 0 0 2 8 】

	8.0	>20000
	20	>20000
	21	>20000
	150	>50000
	5.3	>50000
	2.8	>50000

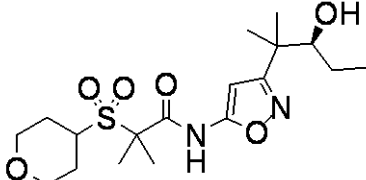
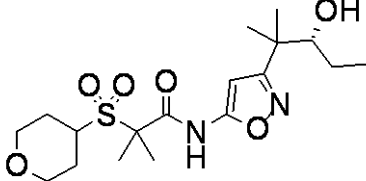
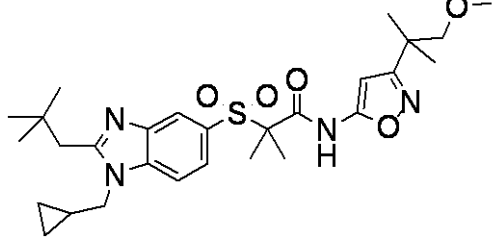
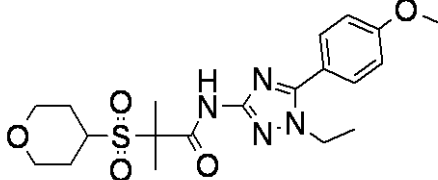
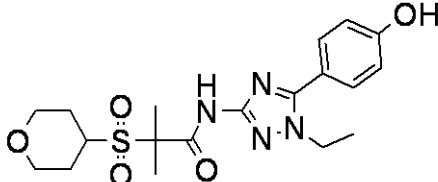
10

20

30

40

【 0 0 2 9 】

	47	>50000
	70	>50000
	2.5	>20000
	77	>500000
	10	>20000

10

20

30

【 0 0 3 0 】

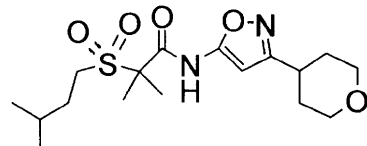
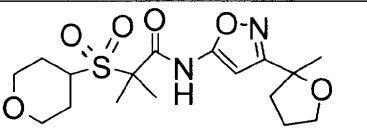
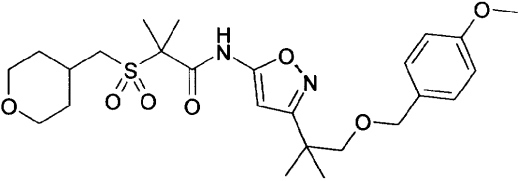
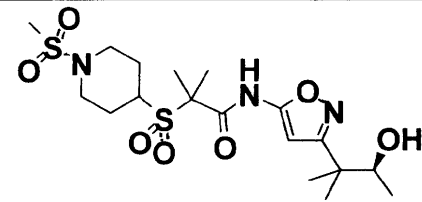
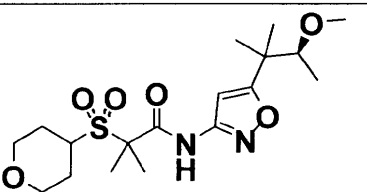
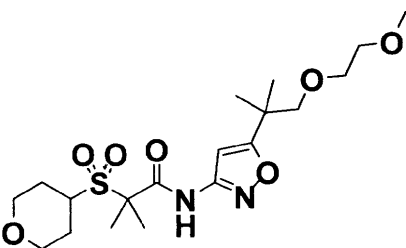
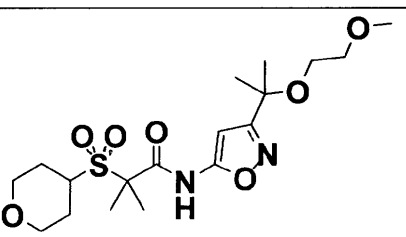
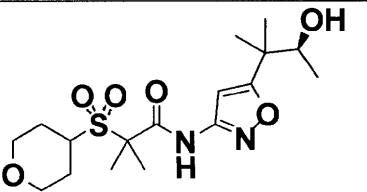
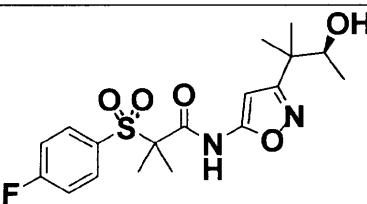
	402	>50000
	59	>50000
	348	>50000
	368	>50000
	101	>50000
	172	>50000
	138	>50000

10

20

30

【 0 0 3 1 】

	97	>20000
	13	>50000
	167	>20000
	107	>50000
	10.8	>50000
	15	>50000
	96	>50000
	25	>50000
	42	>50000

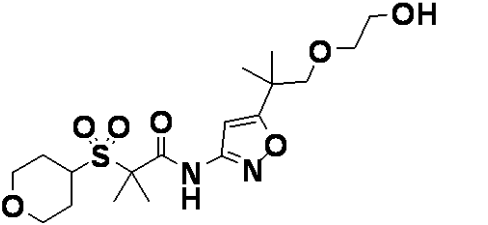
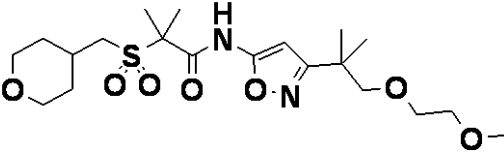
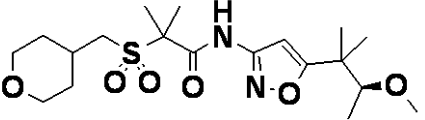
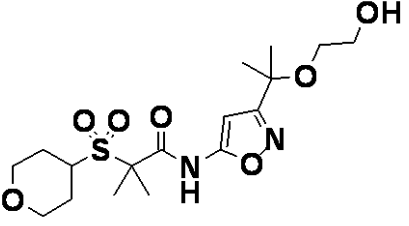
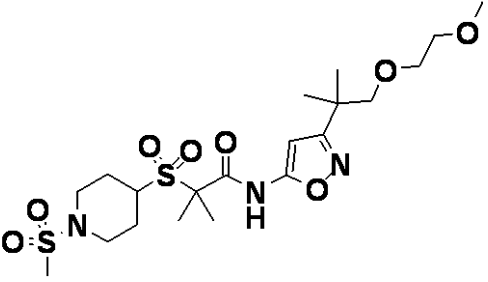
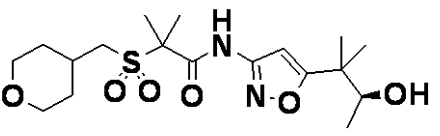
10

20

30

40

50

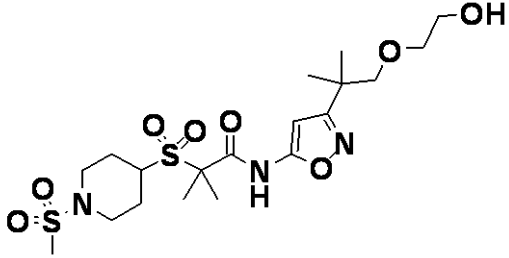
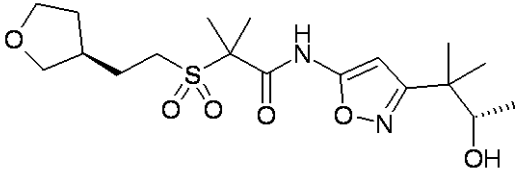
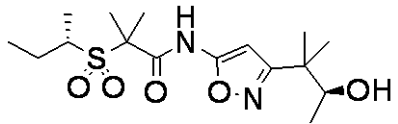
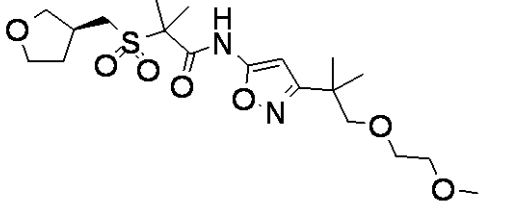
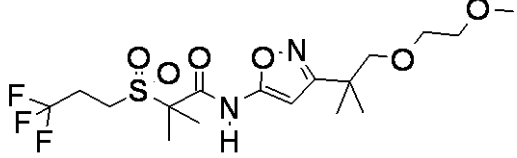
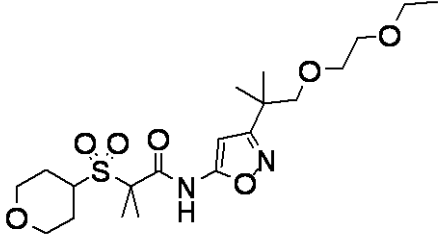
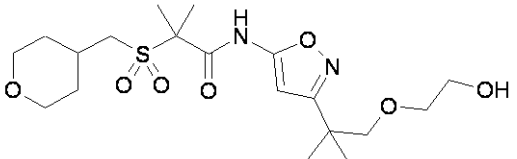
	2.4	>50000
	15	>50000
	30	>50000
	28	>50000
	11	>50000
	121	>50000

10

20

30

【 0 0 3 3 】

	10	>50000	
	15	21,034	10
	250	>50000	
	98	>50000	20
	27	>50000	
	1.5	>50000	30
	13	>50000	40

【発明を実施するための形態】

【0034】

本出願の本明細書中の上の開示されているすべての化合物において、命名法が構造体と矛盾する場合には、化合物は構造体により定義されることを理解されたい。

本発明はまた、従来の添加剤および/または担体と組み合わせてもよい、1つもしくは複数の式(I)の化合物または薬学的に許容されるその誘導体を、活性物質として含有する医薬品に関する。

【0035】

本発明の化合物はまた、これらの同位体で標識された形態も含む。本発明の組合せの活性薬剤の同位体で標識された形態は、前記活性薬剤の1つまたは複数の原子が、通常天然に見出される、前記原子の原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子（複数可）で置き換えられているという事実以外は、前記活性薬剤と等しい。商業的に容易に入手することができ、十分確立した手順に従い、本発明の組合せの活性薬剤に取り込むことのできる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、フッ素および塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl が挙げられる。本発明の組合せの活性薬剤、そのプロドラッグ、または1つもしくは複数の上記同位体および/もしくは他の原子の他の同位体を含有するいずれかの薬学的に許容される塩は、本発明の範囲内であると想定される。

10

【0036】

本発明は、ラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオ異性体混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る、1つまたは複数の不斉炭素原子を含有する上述の任意の化合物の使用を含む。異性体は、鏡像異性体およびジアステレオマーであると定義されるべきである。これらの化合物のすべてのこのような異性体の形態は、本発明に明示により含まれている。各ステレオジェニック炭素は、R配置もしくはS配置、または配置の組合せであってよい。

式(I)の化合物のいくつかは、2つ以上の互変異性形態で存在することができる。本発明は、すべてのこのような互変異性体を用いた方法を含む。

すべての用語は、本明細書で使用する場合、特に明記しない限り、当分野で知られている普通の意味で理解されたい。例えば、「 C_{1-4} アルコキシ」は、末端酸素を有する C_{1-4} アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシである。すべてのアルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、構造的に可能な場合、および特に指定しない限り、分枝であるか、または非分枝であると理解されたい。他のより具体的な定義は、以下の通りである。

20

【0037】

炭素環は、3~12個の炭素原子を含有する炭化水素環を含む。これらの炭素環は、芳香族環系または非芳香族環系のいずれかであってよい。非芳香族環系は、単価不飽和または多価不飽和であってよい。好ましい炭素環として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロヘプテニル、フェニル、インダニル、インデニル、ベンゾシクロブタニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、ナフチル、デカヒドロナフチル、ベンゾシクロヘプタニルおよびベンゾシクロヘプテニルが挙げられるが、これらに限らない。シクロアルキルに対するある特定の用語、例えばシクロブタニルおよびシクロブチルなどは、互換的に使用される。

30

【0038】

「複素環」という用語は、飽和または不飽和のいずれかであってよい、安定した非芳香族の4~8員の（ただし5または6員が好ましい）単環式複素環基または非芳香族の8~11員の二環式複素環基を指す。各複素環は、炭素原子および1つまたは複数の、好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択される1~4個のヘテロ原子からなる。複素環は、環の任意の原子により結合されることが可能で、その結果安定した構造体が生成されることになる。

40

「ヘテロアリアル」という用語は、1~4個のヘテロ原子、例えばN、OおよびSなどを含有する、芳香族の5~8員の単環または8~11員の二環を意味すると理解されたい。

【0039】

特に明記しない限り、複素環およびヘテロアリアルとして、例えばベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、テトラヒドロフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、チエニル、チアジアゾリル、トリアゾリル、チオモ

50

ルホリニル、1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリニル、モルホリニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、プリニル、キノリニル、ジヒドロ-2H-キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、チエノ[2,3-d]ピリミジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラニルおよびベンゾジオキソリルが挙げられるが、これらに限らない。

「ヘテロ原子」という用語は、本明細書で使用する場合、炭素以外の原子、例えばO、N、SおよびPなどを意味すると理解されたい。

【0040】

すべてのアルキル基または炭素鎖において、1つまたは複数の炭素原子は、ヘテロ原子：O、SまたはNで置き換えられていてもよく、Nが置換されていない場合、それはNHであると理解されたい。ヘテロ原子はまた、分枝または非分枝の炭素鎖内の、末端炭素原子または内部の炭素原子のいずれかを置き換えることができることも理解されたい。このような基は、本明細書中上に記載されている通り、オキソなどの基で置換することによって、結果として、例えばこれらだけに限らないが、アルコキシカルボニル、アシル、アミドおよびチオキソなどの定義となることができる。

「アリアル」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書中で定義された芳香族炭素環またはヘテロアリアルを意味すると理解されたい。各アリアルまたはヘテロアリアルは、特に指定しない限り、部分的または完全に水素添加されたその誘導体を含む。例えば、キノリニルは、デカヒドロキノリニルおよびテトラヒドロキノリニルを含んでもよく、ナフチルは、水素添加された誘導体、例えばテトラヒドロナフチルなどを含んでもよい。本明細書中に記載されているアリアルおよびヘテロアリアル化合物の部分的または完全に水素添加された他の誘導体は、当業者にとって明白である。

【0041】

本明細書で使用する場合、「窒素」および「硫黄」は、窒素および硫黄の任意の酸化した形態ならびに任意の塩基性窒素の四級化した形態を含む。例えば、 $-S-C_{1-6}$ アルキル基は、特に指定されていない限り、これは、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキルおよび $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキルを含むと理解されたい。

「ハロゲン」という用語は、本明細書において使用される場合、臭素、塩素、フッ素またはヨウ素、好ましくはフッ素を意味すると理解されたい。「部分的または完全にハロゲン化した」、部分的または完全にフッ化した、「1個または複数のハロゲン原子で置換されている」などの定義は、例えば、1つまたは複数の炭素原子上のモノハロ誘導体、ジハロ誘導体またはトリハロ誘導体を含む。アルキルに関しては、非制限的例であれば、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_3$ などである。

【0042】

本発明の化合物は、当業者において認識されることになる通り、「化学的に安定している」と想定される化合物のみである。例えば、「ダングリングしているイオン価」、または「カルバニオン」を有する化合物は、本明細書中に開示されている発明方法により想定される化合物ではない。

本発明は、式(I)の化合物の薬学的に許容される誘導体を含む。「薬学的に許容される誘導体」は、患者へ投与された際に、本発明に有用な化合物、または薬理的に活性のあるその代謝物または薬理的に活性のあるその残留物を提供する(直接的または間接的に)ことが可能な任意の薬学的に許容される塩もしくはエステル、または他の任意の化合物を指す。薬理的に活性のある代謝物とは、酵素によりまたは化学的に代謝されることが可能な本発明の任意の化合物を意味すると理解されたい。これは、例えば、式(I)のヒドロキシル化または酸化された誘導体化合物を含む。

【0043】

薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される無機酸および有機酸ならびに塩基に由来するものを含む。適切な酸の例として、塩酸、臭水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、フマル酸、マレイン酸、リン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-

10

20

30

40

50

硫酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-硫酸およびベンゼンスルホン酸が挙げられる。シュウ酸などの他の酸は、これら自体は薬学的に許容されるものではないが、化合物および薬学的に許容されるこれらの酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製に使用することができる。適切な塩基由来する塩として、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよびN-(C₁-C₄アルキル)₄⁺塩が挙げられる。

加えて、本発明の範囲内にあるのは、式(I)の化合物のプロドラッグの使用である。プロドラッグは、単純な化学的変換により、改質されて本発明の化合物を生成するような化合物を含む。単純な化学的変換として、加水分解、酸化および還元が挙げられる。具体的には、プロドラッグが患者に投与されると、プロドラッグは、本明細書中の上で開示されている化合物へと変換され、これによって所望の薬理学的効果を付与することができる。

式Iの化合物は、以下に記載の一般的合成方法を用いて生成することができ、これもまた本発明の一部を構成する。

【0044】

一般的合成方法

本発明はまた、式(I)の化合物を生成するための方法を提供する。すべての方法において、特に指定のない限り、以下の式中のR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、nおよびHetは、本明細書中の上に記載されている本発明の式(I)におけるR¹、R²、R³、R⁴、R⁵、nおよびHetの意味を有するものとする。

最適な反応条件および反応時間は、使用する特定の反応体に依りて異なり得る。特に指定しない限り、溶媒、温度、圧力および他の反応条件は、当業者が容易に選択することができる。合成例のセクションでは、特定の手順が提供される。通常、反応の進行は、薄層クロマトグラフィー(TLC)によりモニターされ、必要に応じて、中間体および生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィーおよび/または再結晶によって精製してもよい。

【0045】

この後に続く例は、例示的なものであり、当業者により認識されている通り、不当な実験をせずに、特定の試薬または条件を個々の化合物に必要とされるように改質することもできる。使用する出発物質および中間体は、以下の方法において、市販のもの、または市販の物質から当業者により容易に調製されるもののいずれかである。国際公開第2008098025号、国際公開第2008014199号、国際公開第2008039645号および国際公開第2009061652号に開示されている合成方法を、本発明の化合物の調製に使用することもできる。

【0046】

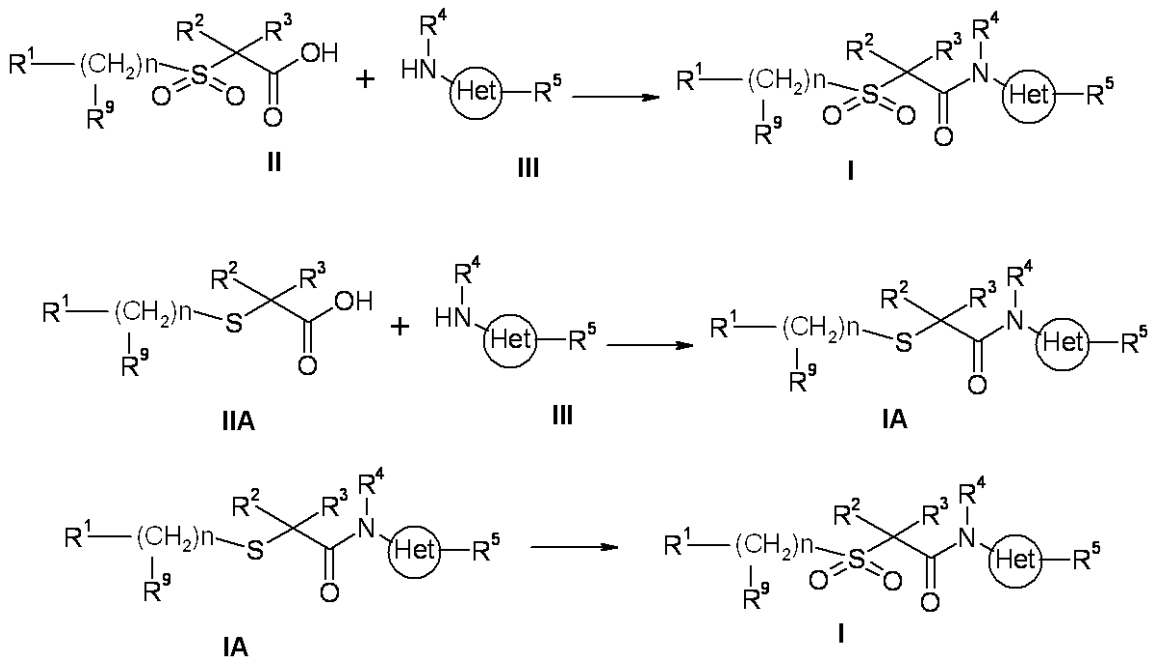
式(I)の化合物は、スキーム1に図示した方法で合成することができる。

10

20

30

【化14】



10

スキーム 1

スキーム 1 に示されている通り、式 II または IIA の酸と、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの試薬とを反応させることにより、酸塩化物を得る。次いでこれを、式 III のアミンと、適切な溶媒中、適切な塩基の存在下で反応させることによって、式 (I) または IA の化合物を得る。あるいは、式 II または IIA の酸を、式 III のアミンと、標準的カップリング条件下でカップリングさせることによって、式 (I) または IA の化合物を得ることもできる。当分野で知られている標準的ペプチドカップリング反応 (例えば、M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag を参照されたい) をこれらの合成に使用することもできる。適切なカップリング条件の例は、DMF などの適切な溶媒中、カルボン酸溶液を、EDC、HOBt、およびジイソプロピルエチルアミンなどの塩基で処理し、続いて所望のアミンで処理することである。

20

【0047】

標準的な反応条件下での、標準的な試薬を用いた式 IA の化合物の酸化により、式 (I) の化合物を得る。

30

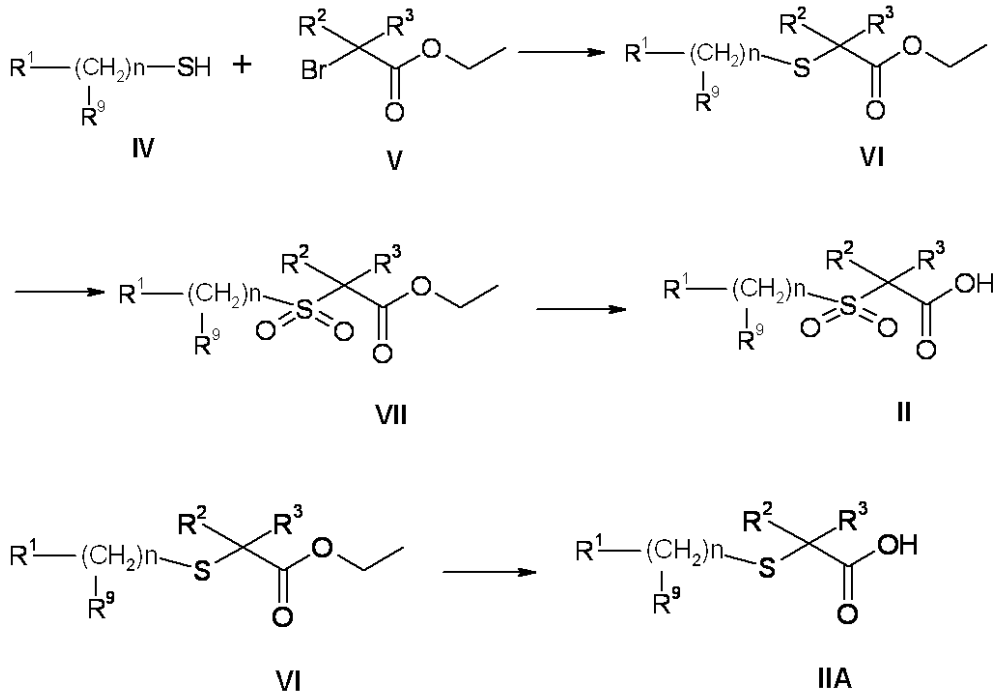
【0048】

当分野では既知の、以下の例に図示されている方法による、式 (I) の最初の生成物のさらなる改質を使用されることによって、本発明の追加の化合物を調製することができる。

【0049】

中間の酸 II または IIA は、スキーム 2 において概要が述べられている方法で生成することができる。

【化15】



10

20

上に図示されている通り、適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での式IVのチオールと、式Vのプロモエチルエステルとの反応により、式VIのチオエーテルを得る。式VIのチオエーテルと、適切な酸化剤とを反応させることにより、式VIIの対応するスルホンを得る。適切な溶媒中、水酸化リチウムなどの適切な塩基の存在下での、式VIIのスルホンのエステル基の加水分解により、式IIの対応する酸を得る。

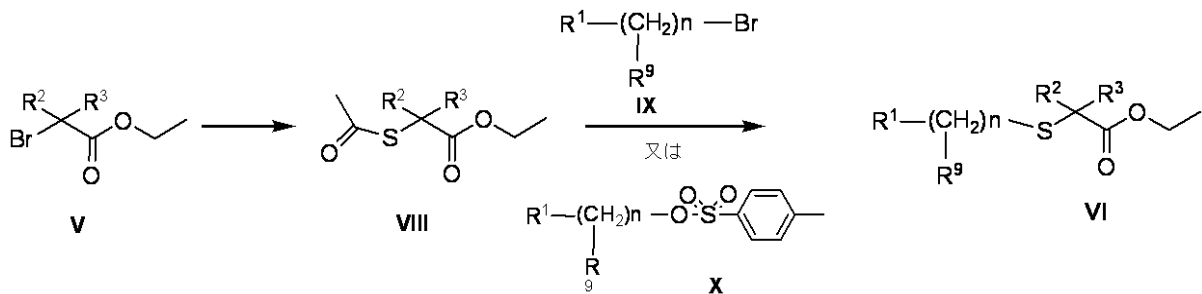
【0050】

あるいは、適切な条件下、式VIのチオエーテルのエステル基を加水分解することにより、式IIAの酸を得る。

中間の酸IIまたはIIAはまた、スキーム3に概要が述べられている方法により生成することができる。

30

【化16】



40

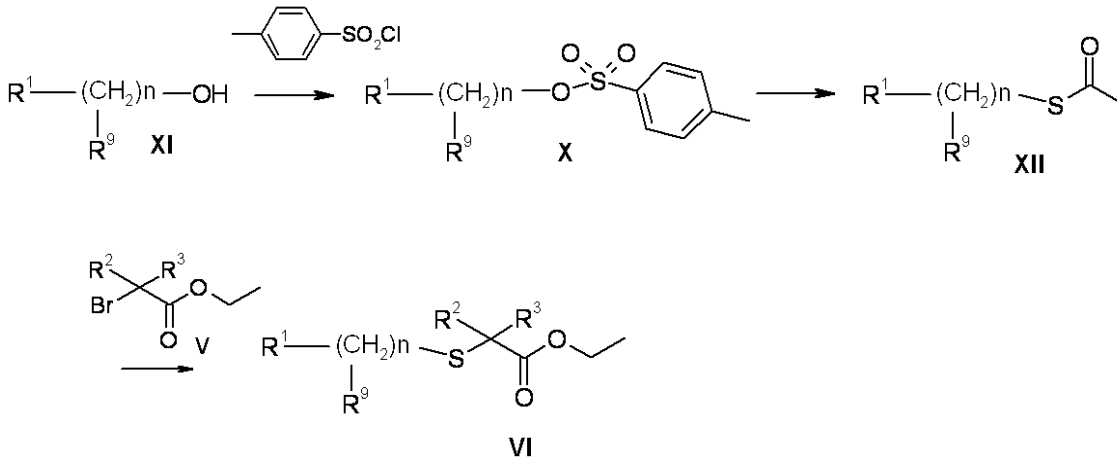
適切な溶媒中、式Vの開始のプロモエステルと、チオ酢酸カリウムなどの試薬との反応により、式VIIIのチオ酢酸エステルを得る。適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での、式VIIIのチオ酢酸エステルと式IXのプロミドとの反応により、式VIの対応するスルファニル酸エチルエステルを得る。あるいは適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での、式VIIIのチオ酢酸エステルと、式Xのトシレートとの反応により、式VIのスルファニル酸エチルエステルを得る。スキーム2に示されているステップの順序により、式VIのスルファニル酸エチルエステルを、式IIまたはIIAの中間の酸へと変換してもよい。

【0051】

50

中間の酸 I I または I I A は、スキーム 4 に概要が述べられている方法により生成することができる。

【化 17】



10

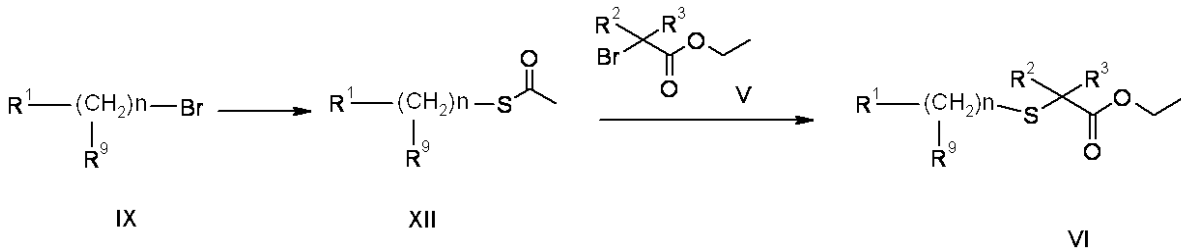
スキーム 4 に図示されている通り、適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での、式 X I のアルコールと、p - トルエン塩化スルホニルとの反応により、式 X のトシレートを得る。適切な溶媒中、式 X の化合物と、チオ酢酸カリウムとの反応により、式 X I I の化合物を得る。適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での式 X I I の中間体と、式 V のプロモエステルとの反応により、式 V I の中間体を得る。これを、スキーム 2 に示されている反応順序により、所望の式 I I または I I A の中間の酸へと変換してもよい。

20

【0052】

中間の酸 I I または I I A は、スキーム 5 に概要が述べられている方法により調製することができる。

【化 18】



30

スキーム 5

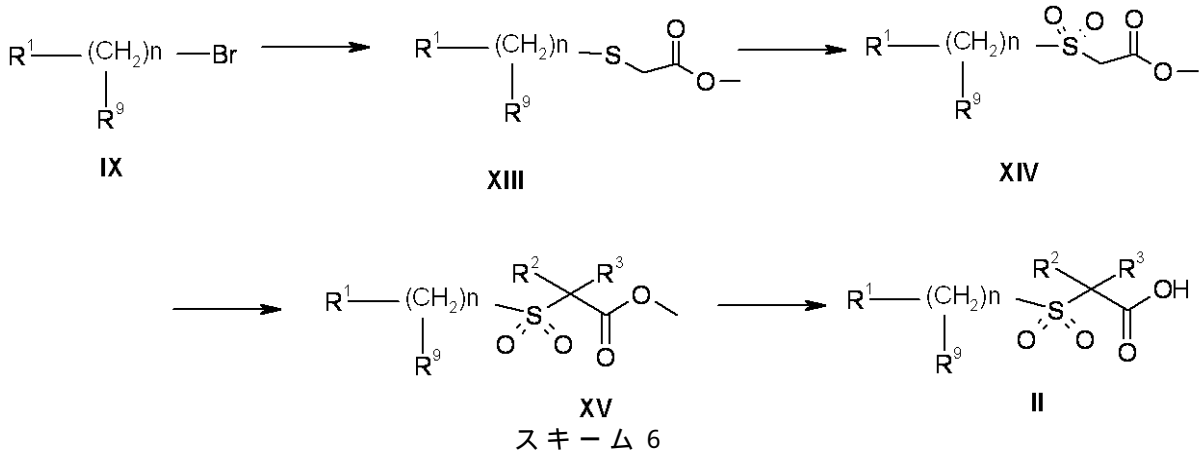
スキーム 5 に図示されている通り、適切な溶媒中、式 I X のプロモ化合物と、チオ酢酸カリウムなどの試薬との反応により、式 X I I のアセチルスルファニル化合物を得る。適切な溶媒中、適切な塩基存在下での、式 X I I の化合物と、式 V のプロモエチルエステルとの反応により、式 V I のチオエーテルを得る。スキーム 2 に示されている反応順序により、式 V I のチオエーテルを対応する式 I I または I I A の酸へと変換してもよい。

40

【0053】

式 I I の中間の酸もまた、スキーム 6 に示されている通り合成することができる。

【化 19】

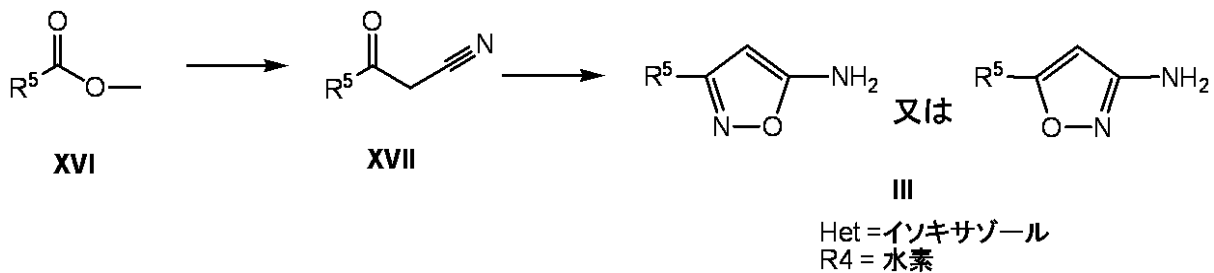


スキーム 6 で概要を述べている通り、適切な塩基および触媒の存在下、適切な溶媒中で、式 IX のプロモ化合物と、メチルメルカプトアセテートを反応させることにより、式 XIII のチオ酢酸を得る。適切な試薬、例えば m - クロロ過安息香酸を用いて、式 XIII のチオ化合物を酸化することにより、式 XIV の対応するスルホンを得る。適切な塩基の存在下、適切な溶媒中、アルキル化剤を用いて、式 XIV のスルホンアルキル化することにより、式 XV の化合物を得る。標準的条件下、式 XV の化合物を加水分解することによって、式 II の酸を得る。

【0054】

中間体アミン III は、スキーム 7 に概要が述べられている方法により生成することができる。

【化 20】



スキーム 7

スキーム 7 に概要が述べられている通り、適切な塩基存在下、式 XVI のエステルと、アセトニトリルとを反応させることにより、式 XVII のニトリルを得る。適切な溶媒中、適切な塩基の存在下での、式 XVII のニトリルと、ヒドロキシルアミンとの反応により、式 III のアミン（式中、Het = イソキサゾールであり、R⁴ = H である）を得る。

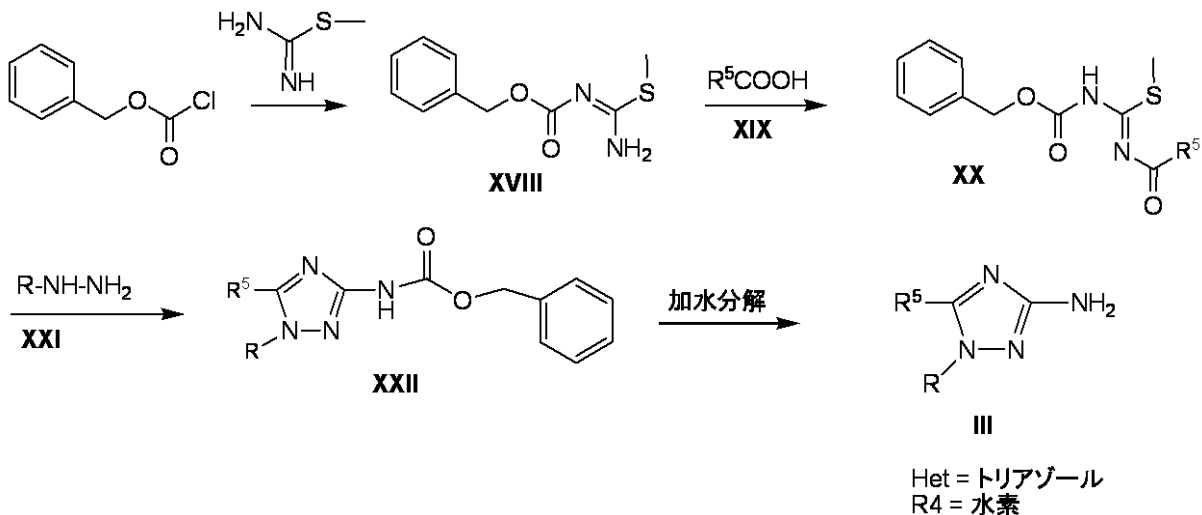
【0055】

あるいは、ステップ 2 において pH を調整することによって、3 - アミノイソキサゾール異性体を得る。

【0056】

中間体アミン III は、スキーム 8 に示した方法により調製することができる。

【化 2 1】



10

スキーム 8

スキーム 8 に示されている通り、クロロギ酸ベンジルと 2 - メチル - イソチオ尿素を反応させることによって、式 X V I I I のベンジルオキシカルボニルイソチオ尿素を得る。標準的カップリング条件下で、式 X V I I I の化合物と、式 X I X の酸を反応させることにより、式 X X の中間体を得る。式 X X の中間体と、式 X X I の適切なアルキルヒドラジン（式中、R = C₁ - C₃アルキルである）を反応させることによって、式 X X I I のトリアゾールを得る。適切な条件下、このトリアゾールを加水分解することによって、式 I I I のアミン（式中、H e t = トリアゾリルであり、R⁴ = Hである）を得る。

20

【実施例】

【0057】

合成例

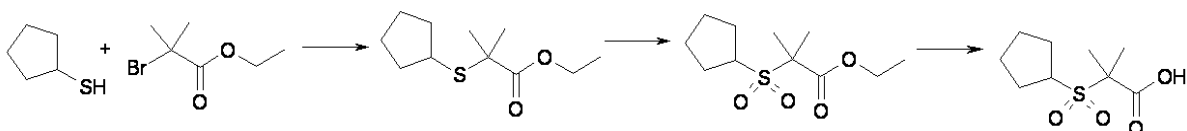
本発明の化合物の生成が可能な方法は、以下の例により、さらに理解されることになる。

酸の方法 A :

2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

30

【化 2 2】



ステップ 1 : 2 - シクロペンチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの合成

以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製 : Brown et al. J. Med. Chem. 1999, 42, 3785-3788。

【0058】

40

5 g (48.7 mmol) のシクロペンチルチオールをエタノール (50 mL) 中溶液に、2.7 g (48.75 mmol) の KOH ペレットを加え、これに続いて 9.5 g (48.7 mmol) の 2 - プロモイソ酪酸エチルを加える。この反応物を 2 時間加熱還流し、次いで室温に冷却する。固体 (KBr) を濾過分離し、エタノール (20 mL) ですすぐ。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を DCM (50 mL) 中に溶解する。有機層を NaHCO₃ 飽和水溶液 (50 mL) で洗浄する。水性洗浄物を DCM (10 mL) で抽出し直す。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させる。濾過および減圧下での濃縮により、8.1 g の 2 - シクロペンチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率 : 77%、ES - MS : m/z 217 [M + H]

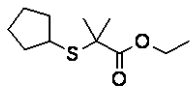
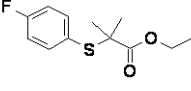
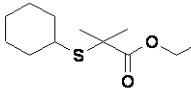
この手順に従い、以下のチオエーテルを合成する。

50

【 0 0 5 9 】

【 表 4 】

表IV

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29 (3 H, t, J=7.14 Hz), 1.36 - 1.77 (12 H, m), 1.95 - 2.13 (2 H, m), 3.08 - 3.26 (1 H, m), 4.18 (2 H, q, J=7.14 Hz)	77	217
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.22 (3 H, t, J=7.09 Hz), 1.47 (6 H, s), 4.11 (2 H, q, J=7.25 Hz), 7.01 (2 H, t, J=8.68 Hz), 7.39 - 7.50 (2 H, m)	66	243
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.16 - 1.42 (9 H, m), 1.49 (6 H, s), 1.58 - 1.78 (2 H, m), 1.81 - 1.91 (2 H, m), 2.67 - 2.91 (1 H, m), 4.15 (2 H, q, J=7.14 Hz)	84	231

10

20

ステップ 2 : 2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの合成

以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製：

Aranapakam, V. et al. J. Med. Chem., 2004, 47, 6255-6269。

【 0 0 6 0 】

6 g (2 7 . 7 m m o l) の 2 - シクロペンチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルのジオキサン / 水 (4 / 1 、 1 0 0 m L) 中溶液に、5 1 . 2 g (8 3 m m o l) の一過硫酸カリウムトリプル塩 (O X O N E (登録商標)) を一度に加える。白色の懸濁液を室温で 3 時間攪拌する。白色の固体を濾過分離し、ジオキサン (1 0 m L) で洗浄する。濾液を減圧下で濃縮することによって、有機溶媒を取り除く。生成した水溶液を D C M (3 × 4 0 m L) で抽出する。合わせた有機抽出物を、ラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、5 . 4 g の 2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率：7 8 %、E S - M S : m / z 2 4 9 [M + H]

30

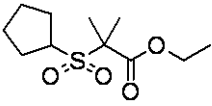
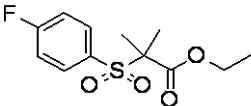
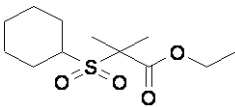
この手順に従い、以下のスルホンを合成する。

【 0 0 6 1 】

40

【表 5】

表V

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (3 H, t, J=7.21 Hz), 1.55 - 1.70 (8 H, m), 1.71 - 1.86 (2 H, m), 1.96 - 2.20 (4 H, m), 3.83 - 3.96 (1 H, m), 4.25 (2 H, q, J=7.09 Hz)	78	249
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (3 H, t, J=7.09 Hz), 1.55 (6 H, s), 4.08 (2 H, q, J=7.17 Hz), 7.13 - 7.22 (2 H, m), 7.78 - 7.86 (2 H, m)	98	275
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.08 - 1.38 (6 H, m), 1.48 - 1.72 (9 H, m), 1.83 - 1.95 (2 H, m), 2.11 (2 H, d, J=13.94 Hz), 3.45 - 3.58 (1 H, m), 4.24 (2 H, q, J=7.17 Hz)	50	263

10

20

【 0 0 6 2 】

ステップ 3 : 2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製：

Troeger, Uhde., J. Prakt. Chem. 1899, 59, 320-349.

5.4 g (21.7 mmol) の 2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル の THF / 水 (4 / 1, 60 mL) 中溶液に、2.3 g (56.6 mmol) の水酸化リチウム - 水和物を加える。この反応物を室温で 18 時間攪拌する。この反応物を水 (20 mL) でさらに希釈し、次いで DCM (2 × 15 mL) で洗浄する。この塩基性の水層を氷浴内で冷却し、次いで 2 M HCl 水溶液で pH 2 に酸性化する。この酸性の水層を 2 - プロパノール / クロロホルム (1 / 4, 100 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。減圧下で濾液を濃縮することによって、4.34 g の 2 - シクロペンタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸を得る。収率：92%、ES-MS：m/z 221 [M+H]

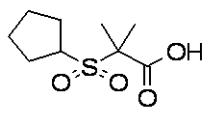
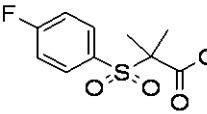
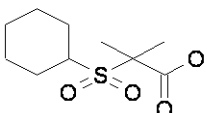
30

【 0 0 6 3 】

この手順に従い、以下の酸を合成する。

【表 6】

表VI

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm m 1.54 - 1.72 (8 H, m), 1.72 - 1.88 (2 H, m), 1.98 - 2.22 (4 H, m), 3.87 - 4.00 (1 H, m), 9.26 (1 H, br. s.)	92	221
	(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.57 (6 H, s), 7.35 (2 H, t, J=8.85 Hz), 7.94 (2 H, dd, J=9.00, 5.04 Hz)	70	247, 264 [M+H ₂ O]
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm m 1.11 - 1.49 (3 H, m), 1.53 - 1.79 (9 H, m), 1.85 - 2.00 (2 H, m), 2.06 - 2.22 (2 H, m), 3.37 - 3.56 (1 H, m)	64	258 [M+Na]

10

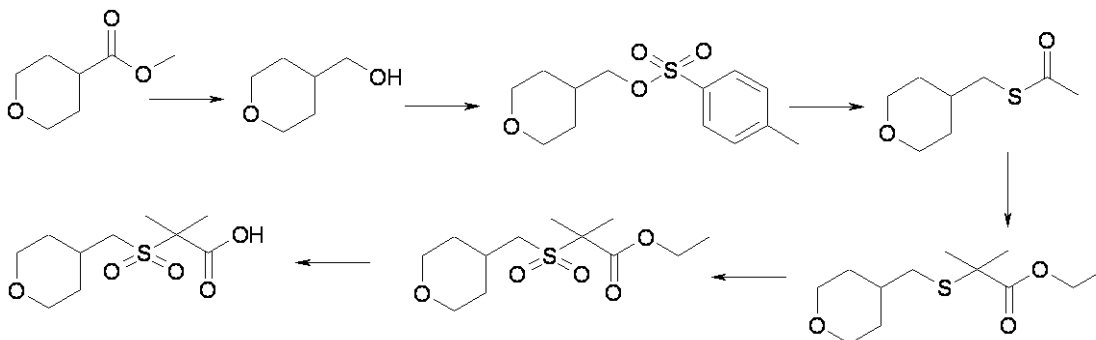
【 0 0 6 4 】

20

酸の方法 B :

2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメタンスルホニル) - プロピオン酸の合成

【化 2 3】



30

ステップ 1 : (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メタノールの合成

250 mL の LiAlH_4 (THF 中 2 . 3 M 溶液、 0 . 5 7 5 m o l) の THF (2 0 0 m L) 中溶液に、窒素雰囲気下、130 mL (0 . 9 7 4 m o l) のテトラヒドロ - ピラン - 4 - カルボン酸メチルエステルの THF (9 0 0 m L) 中溶液を滴加する (発熱性の高い反応に注意!) 。氷浴を用いて、温度を 4 0 ~ 4 5 に維持する。完全に添加された時点で、この反応物を室温で 1 . 5 時間攪拌する。この反応物を氷浴で冷却し、水 (2 2 m L) 、 1 5 % NaOH 水溶液 (2 1 m L) および水 (6 6 m L) の添加により、クエンチする。C e l l i t e (登録商標) を介した濾過により、生成した沈殿物を取り除き、THF (3 0 0 m L) ですすぐ。濾液を減圧下で濃縮することによって、透明な油として、102.5 g の (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メタノールを得る。収率 : 9 1 % ; ¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.20 - 1.39 (2 H, m), 1.56 - 1.83 (3 H, m), 2.03 (1 H, br. s.), 3.29 - 3.52 (4 H, m), 3.89 - 4.05 (2 H, m)

40

【 0 0 6 5 】

ステップ 2 : トルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステルの合成

以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製 :

Radziszewski, J.G. et al. J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8401.

50

【 0 0 6 6 】

97 g (810 mmol) の (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - メタノールの 2 - メチルテトラヒドロフラン (190 mL) 中溶液に、165 mL の 50% NaOH 水溶液を加える。この攪拌懸濁液に、冷却しながら、p - トルエン - スルホニルクロリド (283 g、1.46 mol) の 2 - メチルテトラヒドロフラン (280 mL) 中溶液を滴加する。この反応物を 30 ~ 35 で 18 時間攪拌する。この懸濁液を、氷水 (280 mL) と HCl 水溶液 (37%、203 mL) の混合物中に注ぎ入れる。メチルシクロヘキサン (1.4 L) およびさらなる氷水 (0.2 L) を添加後、この反応混合物を 2 時間氷浴内で攪拌する。生成した結晶性沈殿物を濾過で単離し、メチルシクロヘキサン (0.5 L) および水 (0.5 L) で洗浄する。減圧下、40 で乾燥することによって、白色の結晶性固体として、216 g のトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステルを得る。収率：99%、ES - MS : m/z 271 [M + H] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.19 - 1.35 (2 H, m), 1.54 - 1.63 (2 H, m), 1.85 - 2.02 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.28 - 3.39 (2 H, m), 3.86 (2H, d, J=6.60 Hz), 3.93 (2 H, dd, J=11.37, 4.52 Hz), 7.35 (2 H, d, J=9.29 Hz), 7.78 (2 H, d, J=8.31 Hz)

10

【 0 0 6 7 】

ステップ 3 : チオ酢酸 S - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) エステルの合成

以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製 :

Watson, R.J. et al. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 683-685.

20

224 g (0.83 mol) のトルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチルエステルのメチルイソブチルケトン (1.6 L) 中溶液に、189 g (1.66 mol) のチオ酢酸カリウムを加える。このベージュ色の懸濁液を 70 で 4.5 時間攪拌する。この反応混合物を室温に冷却し、水 (1.8 L) を加える。有機層を 10% K₂CO₃ 水溶液 (1.8 L) および水 (1 L) で洗浄する。有機層を、セライト (登録商標) (20 g) を介して濾過し、木炭 (20 g) および Na₂SO₄ (20 g) で活性化し、濾液を減圧下で濃縮する。残留油をメチルシクロヘキサン (200 mL) および n - ヘプタン (250 mL) で共沸混合することによって、黄色がかったオレンジ色の油として 138 g のチオ酢酸 S - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) エステルを得る (悪臭に注意!)。収率：96% ; ES - MS : m/z 175 [M + H] ; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.23 - 1.40 (2 H, m), 1.59 - 1.78 (3 H, m), 2.33 (3 H, d, J=4.16 Hz), 2.82 (2 H, dd, J=6.24, 3.79 Hz), 3.27 - 3.39 (2 H, m), 3.88 - 4.02 (2 H, m)

30

【 0 0 6 8 】

ステップ 4 : 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメタンスルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

90 g (516 mmol) のチオ酢酸 S - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメチル) エステルのトルエン (500 mL) 中溶液を、窒素雰囲気下、氷浴内で冷却する。ナトリウムエトキシドのエタノール (21%、231 mL) 中溶液を加え、この反応物を 50 分間攪拌する。次いで、76 mL (516 mmol) の - プロモイソ酪酸エチルを加え、この反応物を 1 時間攪拌する。この反応混合物に、氷酢酸 (8.9 mL) および水 (500 mL) を加える。有機層を分離し、水 (500 mL) で洗浄する。3 口丸底フラスコに水 (500 mL)、oxone (登録商標) (477 g、775 mmol) および硫酸水素テトラブチルアンモニウム (5 g、15 mmol) を仕込み、有機層を加える。この二相性反応混合物を 2 日間室温で攪拌する。固体を濾過で取り除き、濾液の層を分離する。有機層を水 (2 x 500 mL) で洗浄する。溶媒を減圧下で取り除き、さらにトルエンで共沸混合することによって、125 g の 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルメタンスルホニル) - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率：87% ; ES - MS : m/z 279 [M + H] ; ¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32 (3 H, t, J=7.16 Hz), 1.39 - 1.59 (2 H, m), 1.64 (6 H, s), 1.81 - 1.97 (2 H, m), 2.29 -

40

50

2.53 (1 H, m), 3.15 (2 H, d, J=6.55 Hz), 3.45 (2 H, dd, J=1.83, 0.30 Hz), 3.88 - 4.03 (2 H, m), 4.26 (2 H, d, J=7.16 Hz)

【0069】

ステップ5：2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメタンスルホニル)-プロピオン酸の合成

方法A、ステップ3の適応によって、記載の通り調製。

1.23 g (0.44 mol) の2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメタンスルホニル)-プロピオン酸エチルエステルのTHF (450 mL) 中溶液に、663 mL の2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.33 mol) を加える。この反応物を室温で1時間攪拌する。この反応混合物に、TBME (1.25 L) を加え、層を分離させる。水層を氷浴内で冷却し、次いで37% HCl 水溶液 (123 mL) で酸性化する。生成した沈殿物を濾過で単離し、水 (200 mL) で洗浄し、減圧下、50 で乾燥させることによって、白色の結晶性固体として、101 g の2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメタンスルホニル)-プロピオン酸を得る。収率：91%；ES-MS：m/z 251 [M+H]；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.31 - 1.45 (2 H, m), 1.49 (6 H, s), 1.70 - 1.79 (2 H, m), 2.13 - 2.28 (1 H, m), 3.24 (2 H, d, J=6.60 Hz), 3.28 - 3.38 (2 H, m), 3.76 - 3.85 (2 H, m), 13.65 (1 H, br. s.)

10

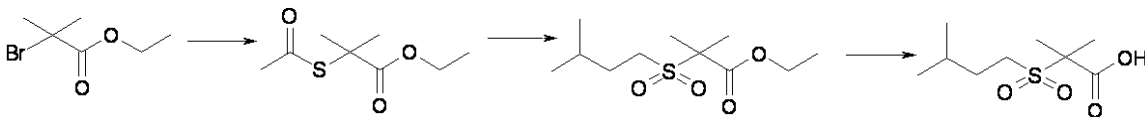
【0070】

酸の方法C：

2-メチル-2-(3-メチル-ブタン-1-スルホニル)-プロピオン酸の合成

20

【化24】



ステップ1：2-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルの合成

- プロモイソ酪酸エチル (62 g, 0.32 mol) のDMF (500 mL) 中溶液に、室温でチオ酢酸カリウム (72 g, 0.63 mol) を加える。この反応物を16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮する。残留物を2 M HCl 水溶液 (500 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 500 mL) で抽出する。有機画分を合わせ、ブライン (300 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。ヘプタン/DCMで溶出するシリカ上でのクロマトグラフィーによる精製により、44 g の2-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルを得る。収率：73%；m/z 191 [M+H]；¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.18 - 1.30 (3 H, m), 1.57 (6 H, s), 2.27 (3 H, s), 4.19 (2 H, q, J=7.16 Hz)

30

【0071】

ステップ2：2-メチル-2-(3-メチル-ブタン-1-スルホニル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

5 g (26.5 mmol) の2-アセチルスルファニル-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルのエタノール (30 mL) 中溶液に、5.7 g (105 mmol) のナトリウムメトキシドを加え、これに続き4 g (26.5 mmol) の1-プロモ-3-メチルブタンを加える。マイクロ波中、この反応物を0.5時間120 に加熱する。溶媒を減圧下で取り除く。残留物をDCM (50 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 x 20 mL) で洗浄する。水層をDCM (2 x 50 mL) で抽出し直す。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。

40

残留物をジオキサン/水 (4/1, 60 mL) の混合物中に溶解し、2.9 g (47.2 mmol) のoxone (登録商標) を加える。この反応混合物を室温で18時間攪拌する。固体を濾過で取り除き、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をDCM (50 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (20 mL) で洗浄し、水層をDCM (3 x 50 mL)

50

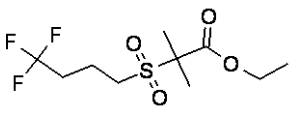
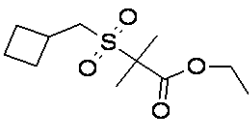
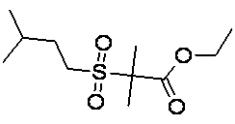
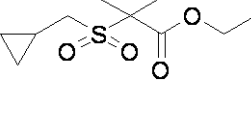
で抽出し直す。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、薄黄色の油として、3.78 g の 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率 57% ; E S - M S : m / z 251 [M + H] ;

【 0 0 7 2 】

本手順に従い、以下のエステルを合成する。

【表 7】

表VII

構造	$^1\text{H-NMR}$	収率[%]	m/z [M+H]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.66 (6 H, s), 2.20 (2 H, 五重線, J=7.59 Hz), 2.28 - 2.41 (2 H, m), 3.34 (2 H, t, J=7.48 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.17 Hz)	81	291
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.63 (6 H, s), 1.82 - 2.07 (4 H, m), 2.18 - 2.33 (2 H, m), 2.92 - 3.07 (1 H, m), 3.32 (2 H, d, J=7.32 Hz), 4.26 (2 H, q, J=7.07 Hz)	43	249
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.96 (6 H, d, J=6.41 Hz), 1.32 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.66 (6 H, s), 1.69 - 1.84 (3 H, m), 3.17 - 3.26 (2 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.07 Hz)	57	251
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.42 (2 H, d, J=4.57 Hz), 0.73 (2 H, d, J=7.09 Hz), 1.13 - 1.36 (4 H, m), 1.62 (6 H, d, J=2.21 Hz), 3.17 (2 H, d, J=7.25 Hz), 4.19 - 4.29 (2 H, m)	62	235, 257 [M+Na]

10

20

30

【 0 0 7 3 】

ステップ 3 : 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

方法 A、ステップ 3 の適応によって、記載の通り調製。

3.78 g (15.09 mmol) の 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの THF / 水 (4 / 1、50 mL) 中溶液に、1.58 g (37.74 mmol) の水酸化リチウム一水和物を加える。この反応物を室温で 18 時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を DCM (20 mL) 中に溶解し、水 (50 mL) で抽出する。水層を氷浴内で冷却し、次いで 6 M HCl 水溶液で pH 1 に酸性化する。生成した沈殿物を濾過で単離し、減圧下、50 で乾燥させることによって、白色の結晶性固体として、3.35 g の 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸を得る。収率 : 100% ; E S - M S : m / z 221 [M - H] 。

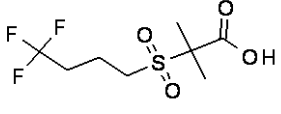
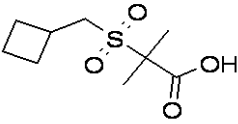
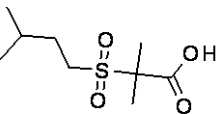
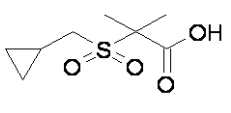
40

【 0 0 7 4 】

本手順に従い、以下の酸を合成する。

【表 8】

表VIII

構造	¹ H NMR	収率[%]	m/z [M-H]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm m 1.71 (6 H, s), 2.18 - 2.28 (2 H, m), 2.30 - 2.42 (2 H, m), 3.38 (2 H, t, J=7.48 Hz), 6.96 (1 H, br. s.)	76	261
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm m 1.69 (6 H, s), 1.83 - 2.11 (4 H, m), 2.18 - 2.38 (2 H, m), 2.94 - 3.12 (1 H, m), 3.35 (2 H, d, J=7.32 Hz)	90	219
	(500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0.90 (6 H, d, J=6.56 Hz), 1.47 - 1.54 (6 H, m), 1.55 - 1.77 (3 H, m), 3.24 - 3.30 (3 H, m)	89	221
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm m 0.42 - 0.52 (2 H, m), 0.75 - 0.82 (2 H, m), 1.19 - 1.31 (1 H, m), 1.70 (6 H, s), 3.21 (2 H, d, J=7.17 Hz)	87	205

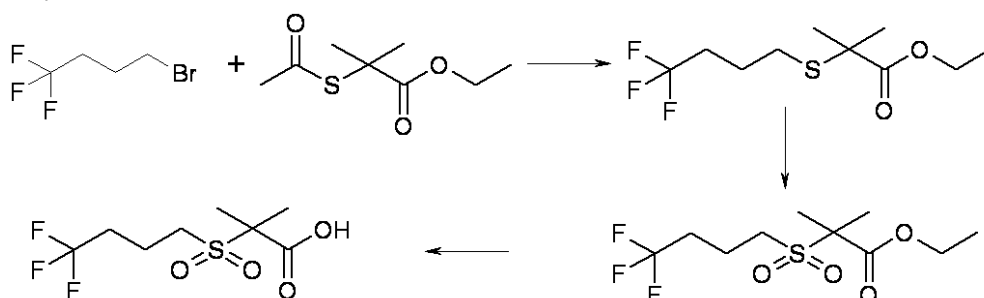
10

20

【0075】

2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

【化 25】



30

ステップ 1 : 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

149 g (0.785 mol) の 2 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (方法 C、ステップ 1 に記載の通り調製) のエタノール (1.2 L、窒素下で 1 時間脱気) 中溶液に、169.7 g (105 mmol) のナトリウムメトキシドを加え、これに続いて、150 g (0.785 mol) の 4 - ブロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - ブタン溶液を加える。この反応物を 3 日間 85 °C に加熱する。溶媒を減圧下で取り除く。残留物を DCM (1 L) 中に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 1 L) で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、褐色の油として、171 g の 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率 : 84 % ; ES - MS : m/z 259 [M + H] ; ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.29 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.51 (6 H, s), 1.76 - 1.86 (2 H, m), 2.12 - 2.27 (2 H, m), 2.69 (2 H, t, J=7.17 Hz), 4.18 (2 H, q, J=7.17 Hz)

40

【0076】

50

ステップ 2 : 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

220 g (0 . 852 mol) の 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブチルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルの 1 , 4 - ジオキサン / 水 (1 / 1 , 4 L) 中溶液に、1047 g (1 . 703 mol) の oxone (登録商標) を 0 . 5 時間に渡り、室温で少しずつ加える。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。固体を濾過で取り除き、ジオキサン (0 . 5 L) ですすぐ。濾液を減圧下で濃縮することによって、有機溶媒を取り除く。この水性残留物を DCM (2 × 1 L) で抽出する。合わせた有機抽出物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 L) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、暗黄色の油として、226 g の 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率 92 % ; ES - MS : m / z 291 [M + H] ; ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.32 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.66 (6 H, s), 2.20 (2 H, 五重線, J=7.59 Hz), 2.28 - 2.41 (2 H, m), 3.34 (2 H, t, J=7.48 Hz), 4.27 (2 H, q, J=7.17 Hz)

10

【 0077 】

ステップ 3 : 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

170 g (0 . 59 mol) の 2 - メチル - 2 - (4 , 4 , 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの THF (3 . 4 L) 中溶液に、225 . 4 g (1 . 76 mol) のカリウムトリメチルシラノレートをしずつ 0 . 5 時間に渡り加える。この反応物を室温で 18 時間攪拌する。この反応混合物を 2 M HCl 水溶液 (2 L) で pH 2 に酸性化し、DCM (2 × 2 L) で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、黄色の固体として、143 g の 2 - メチル - 2 - (3 - メチル - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸を得る。収率 : 93 % ; ES - MS : m / z 261 [M - H] 。¹H-NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.71 (6 H, s), 2.18 - 2.28 (2 H, m), 2.30 - 2.42 (2 H, m), 3.38 (2 H, t, J=7.48 Hz), 6.96 (1 H, br. s.)

20

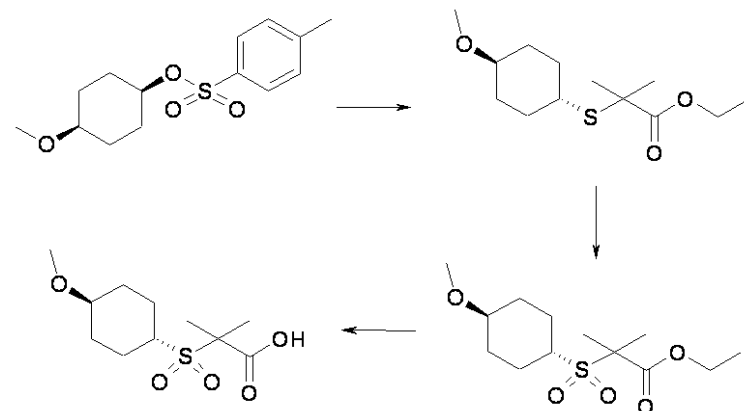
【 0078 】

酸の方法 D :

2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

30

【 化 26 】



40

ステップ 1 : 2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルファニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの合成

2 . 0 当量の NaOMe、1 . 5 当量の 2 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (EtOH 中 0 . 3 M) を使用して、方法 C のステップ 2 に従い実施し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗生成物を精製する。収率 : 21 % 。

【 0079 】

ステップ 2 : 2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルホニル) - 2 - メチル - プロピオ

50

ン酸エチルエステルの合成

ジオキサン / 水 1 / 2 中の 2 . 0 当量の Oxone を使用して、方法 C のステップ 2 に従い実施。

【 0 0 8 0 】

ステップ 3 : 2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

カリウムトリメチルシラノレート (3 . 1 g、24 . 65 mmol) を、2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (3 . 6 g、12 . 3 mmol) の THF (100 mL) 中溶液に加える。反応混合物を室温で 4 時間攪拌後、溶媒を減圧下で取り除き、NaHCO₃ 飽和水溶液を加え、この混合物を酢酸エチルで抽出する。2 つの相を分離し、水層を 2 N の HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機抽出物を、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮することによって、2 . 6 g の 2 - (4 - メトキシ - シクロヘキサンスルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸を得る。収率 : 2 つのステップに渡り、73 %。¹H-NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.21 - 1.37 (2 H, m), 1.64 - 1.81 (8 H, m), 2.19 - 2.32 (4 H, m), 3.18 - 3.28 (1 H, m), 3.40 (3 H, s), 3.45 (1 H, tt, J=11.96, 3.53 Hz); ES-MS: m/z 263 [M-H]

10

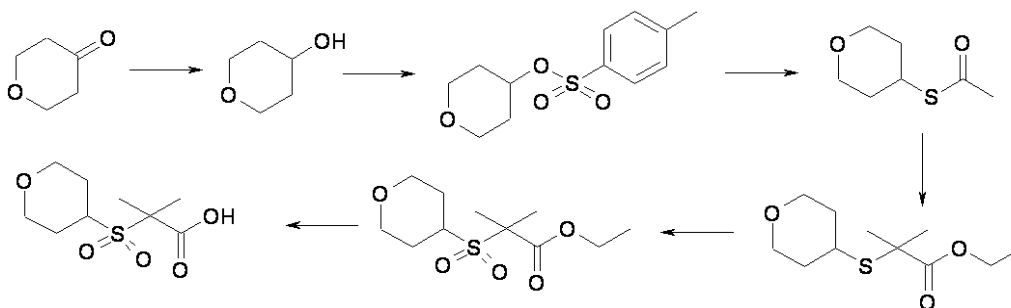
【 0 0 8 1 】

酸の方法 E :

2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

20

【 化 2 7 】



30

ステップ 1 : テトラヒドロピラン - 4 - オールの合成

75 g (0 . 75 mol) のテトラヒドロピラン - 4 - オールの THF (150 mL) 中溶液に、窒素雰囲気下、氷浴の補助により 30 より低い温度を維持しながら、28 . 4 g (0 . 75 mol) LiAlH₄ の THF (600 mL) 中懸濁液を加える。次いでこの反応物を室温まで温めておき、5 時間攪拌する。この反応物を、NH₄Cl 飽和水溶液を添加することにより、発泡が終わるまでクエンチする。生成した沈殿物を、Celite (登録商標) を介した濾過で取り除き、THF (150 mL) で洗浄する。濾液を減圧下で濃縮することによって、淡黄色の油として、71 . 1 g のテトラヒドロピラン - 4 - オールを得る。収率 : 92 %、¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.54 (2 H, m, J=13.37, 9.55, 9.55, 4.22 Hz), 1.81 - 1.92 (2 H, m), 2.11 (1 H, br. s.), 3.38 - 3.47 (2 H, m), 3.83 (1 H, tt, J=9.10, 4.38 Hz), 3.94 (2 H, dt, J=11.88, 4.15 Hz)

40

【 0 0 8 2 】

ステップ 2 : トルエン - 4 - スルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルエステルの合成

133 g (1 . 31 mol) のテトラヒドロピラン - 4 - オールのピリジン (1 . 5 L) 中溶液に、373 g (1 . 95 mol) の p - トルエンスルホニルクロリドを 10 で滴加する。完全に添加した後、この反応物を室温まで温めさせ、18 時間攪拌する。この反応物を、水性 HCl / 氷の攪拌混合物へと注ぎ入れる。生成した沈殿物を濾過で単離し、DCM (1 L) 中に溶解する。有機層を 1 M HCl 水溶液 (1 L) で洗浄し、これに続き NaHCO₃ 飽和水溶液 (1 L) で洗浄し、次いで Na₂SO₄ 上で乾燥させる。濾過

50

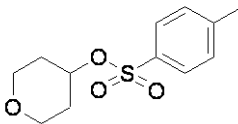
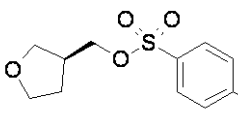
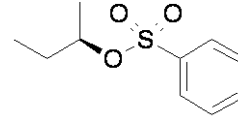
および濾液の減圧下での濃縮により、オレンジ色の油として、300 gのトルエン-4-スルホン酸テトラヒドロピラン-4-イルエステルを得る。収率：90%、ES-MS：m/z：257 [M+H]、279 [M+Na]

【0083】

本手順に従い、以下のエステルを合成する：

【表9】

表IX

構造	¹ H NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.66 - 1.96 (4 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.47 (2 H, ddd, J=11.76, 8.19, 3.50 Hz), 3.79 - 3.95 (2 H, m), 4.69 (1 H, tt, J=8.13, 4.13 Hz), 7.35 (2 H, d, J=8.07 Hz), 7.76 - 7.87 (2 H, m)	90	257
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.51 - 1.60 (1 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.60 (1 H, dt, J=13.58, 6.79 Hz), 3.50 (1 H, dd, J=9.16, 5.04 Hz), 3.69 (1 H, q, J=7.68 Hz), 3.73 - 3.83 (2 H, m), 3.89 - 3.95 (1 H, m), 3.97 - 4.02 (1 H, m), 7.36 (2 H, d, J=8.09 Hz), 7.79 (2 H, d, J=8.24 Hz) [#]	95	257
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.83 (3 H, t, J=7.48 Hz), 1.26 (3 H, d, J=6.26 Hz), 1.47 - 1.70 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 4.57 (1 H, 六重線, J=6.23 Hz), 7.34 (2 H, d, J=8.39 Hz), 7.81 (2 H, d, J=8.24 Hz);	62	[α] ²⁵ ₅₇₈ *

10

20

30

* [α]²⁵₅₇₈ -12.36(3, CCl₄) (lit. [α]²⁵₅₇₈ -10.9(2-4, CCl₄), Allen et al. J. Org. Chem, 2003, 48, 4527-4530)

[#]3-テトラヒドロフランカルボン酸を、国際公開第2007/068739号(Glaxo Group Ltd.)に従い溶解することによって、(3S)-テトラヒドロ-3-フラニルメタノールおよび(3R)-テトラヒドロ-3-フラニルメタノールを得る。これらに対応する出発物質として使用する。

【0084】

ステップ3：チオ酢酸S-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)エステルの合成

300 g (1.175 mol)のトルエン-4-スルホン酸テトラヒドロピラン-4-イルエステルのDMF (3 L)中溶液に、268 g (2.35 mol)チオ酢酸カリウムを加え、これに続き、触媒量のNaI (0.12 g, 10 mol%)を室温に加える。完全に添加した後、この反応物を20時間50℃に加熱する。この反応混合物を、TBME (3 L)と水 (3 L)との間で分配し、水層をTBME (2 L)で抽出し、次いでNaClで飽和させ、TBME (2×2 L)で再び抽出する。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことによって、153 gのチオ酢酸S-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)エステルを得る。収率：81%；ES-MS：m/z 161 [M+H]。

【0085】

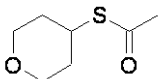
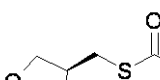
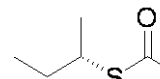
40

50

本手順に従い、以下のエステルを合成する。

【表 10】

表X

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.47 - 1.98 (4 H, m), 2.30 (3 H, s), 3.41 - 3.74 (3 H, m), 3.88 (2 H, dt, J=11.76, 3.86 Hz)	86	161
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.57 - 1.69 (1 H, m), 2.07 - 2.15 (1 H, m), 2.36 (3 H, s), 2.47 (1 H, dt, J=14.00, 6.96 Hz), 2.92 - 3.04 (2 H, m), 3.48 (1 H, dd, J=8.70, 6.10 Hz), 3.77 (1 H, q, J=7.73 Hz), 3.84 - 3.93 (2 H, m)	81	161
	(500 MHz, クロロホルム-d+ 残留 Et ₂ O) δ ppm 0.96 (3 H, t, J=7.40 Hz), 1.29 (3 H, d, J=7.02 Hz), 1.60 (2 H, 五重線, J=7.25 Hz), 2.31 (3 H, s), 3.46 - 3.55 (1 H, m, Et ₂ Oピークに隠れている)	76	N/A

10

20

【0086】

ステップ4：2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルスルファニル)-プロピオン酸エチルエステルの合成

153 g (0.96 mol) のチオ酢酸 S-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル) エステルのエタノール (3.5 L) 中溶液を、窒素で 0.5 時間に渡り脱気し、125 g (2.23 mol) の KOH を加える。次いで 250 mL (1.68 mol) の -プロモイソ酪酸エチルの EtOH (1 L) 中溶液を 0.5 時間に渡り加え、この間温度を 40 に上昇させる。窒素雰囲気下でこの反応物を 18 時間室温で攪拌する。この反応混合物を濾過し、固体をエタノール (0.5 L) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮する。粗製物質をシリカ上に乾式充填し、乾式フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出液：n-ヘプタン、2~10% 酢酸エチル) により精製することによって、オレンジ色がかった褐色の油として 158 g の 2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルスルファニル)-プロピオン酸エチルエステルを得る。収率：71%；ES-MS：m/z 233 [M+H]

30

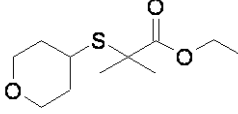
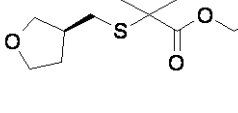
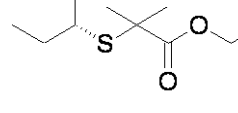
本手順に従い、以下のエステルを合成するが、以下の変更に注意されたい：1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルスルファニル)-シクロブタンカルボン酸エチルエステルに対して、-プロモイソ酪酸エチルの代わりに、エチル-1-プロモシクロブタンカルボキシレートを使用し、この生成物をさらなる精製なしで、次のステップで引き続き使用する。

40

【0087】

【表 1 1】

表XI

構造	¹ H NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.28 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.52 (6 H, s), 1.56 - 1.67 (2 H, m), 1.85 (2 H, dt, J=13.35, 1.64 Hz), 3.04 (1 H, tt, J=10.60, 4.20 Hz), 3.40 - 3.49 (2 H, m), 3.88 (2 H, dt, J=11.75, 3.81 Hz), 4.14 - 4.20 (2 H, m)	76	233
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.25 - 1.35 (3 H, m), 1.51 (6 H, s), 1.59 - 1.68 (1 H, m), 2.03 - 2.13 (1 H, m), 2.37 (1 H, dt, J=14.27, 7.06 Hz), 2.60 - 2.73 (2 H, m), 3.47 (1 H, dd, J=8.70, 6.26 Hz), 3.70 - 3.79 (1 H, m), 3.82 - 3.91 (2 H, m), 4.18 (2 H, q, J=7.12 Hz)	47	233
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.95 (3 H, t, J=7.40 Hz), 1.22 - 1.35 (7 H, m), 1.47 - 1.59 (7 H, m), 2.86 (1 H, 六重線, J=6.77 Hz), 4.17 (2 H, q, J=7.12 Hz)	100	205

10

20

【 0 0 8 8 】

ステップ 5 : 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

158 g (0.68 mol) の 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルのジオキサン / 水 (4 / 1 , 1.6 L) 中溶液に、835 g (1.35 mol) の oxone (登録商標) を 50 分間に渡り少しずつ加える。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌する。固体を濾過で取り除き、ジオキサン (1 L) で洗浄する。合わせた濾液を減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチル (1.5 L) 中に溶解し、水 (1 L) で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことによって、黄色の油として、166 g の 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率 : 92 %、ES - MS : m / z 265 [M + H]、287 [M + Na]。

30

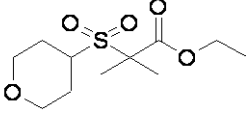
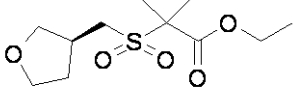
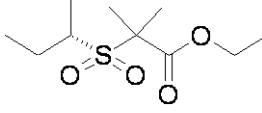
【 0 0 8 9 】

本手順に従い、以下のエステルを合成する。

40

【表 1 2】

表XII

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (3 H, t, J=7.08 Hz), 1.65 (6 H, s), 1.89 - 2.10 (4 H, m), 3.34 - 3.51 (2 H, m), 3.72 - 3.90 (1 H, m), 4.06 (2 H, dt, J=11.69, 3.60 Hz), 4.24 (2 H, q, J=7.16 Hz)	90	265, 287 [M+Na]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.34 (3 H, t, J=7.10 Hz), 1.67 (6 H, s), 1.74 - 1.83 (1 H, m), 2.30 (1 H, m, J=12.57, 7.68, 7.68, 4.88 Hz), 2.91 (1 H, dt, J=14.23, 7.15 Hz), 3.35 (2 H, d, J=7.17 Hz), 3.60 (1 H, dd, J=8.85, 6.71 Hz), 3.79 (1 H, q, J=8.14 Hz), 3.91 (1 H, td, J=8.32, 4.88 Hz), 4.05 (1 H, dd, J=8.70, 7.32 Hz), 4.28 (2 H, q, J=7.17 Hz)	83	265, 287 [M+Na]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.05 (3 H, t, J=7.48 Hz), 1.34 (3 H, t, J=7.10 Hz), 1.40 (3 H, d, J=6.87 Hz), 1.62 - 1.70 (7 H, m), 2.06 (1 H, ddd, J=13.96, 7.55, 3.81 Hz), 3.54 - 3.63 (1 H, m), 4.27 (2 H, q, J=7.17 Hz)	80	237, 259 [M+Na]

10

20

【0090】

30

ステップ6：2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオン酸の合成

166 g (0.63 mol) の 2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオン酸エチルエステルの THF / 水 (4 / 1、1.66 L) 中溶液に、50.5 g (1.26 mol) の NaOH ペレットを 20 分間に渡り少しずつ加える。この反応物を室温で 2.5 日間攪拌する。有機溶媒を減圧下で取り除き、水性残留物を水 (2 L) で希釈し、DCM (2 L) で洗浄する。水層を濃縮 HCl で pH 1 ~ 2 に酸性化し、次いで DCM (3 × 2 L) で抽出する。この酸性水溶液を NaCl でさらに飽和し、DCM (6 × 2 L) で再び抽出する。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮することによって、白色の固体として 123 g の 2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオン酸を得る。収率：83%、ES-MS：m/z 235 [M-H]

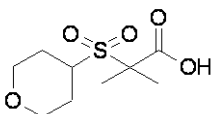
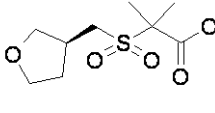
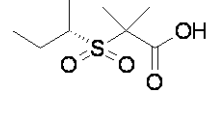
40

【0091】

本手順に従い、以下の酸を合成するが、以下の変更には注意されたい：1-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-シクロブタンカルボン酸および 2-(ピラン-2-スルホニル)-2-メチルプロパン酸に対して、NaOH ペレットの代わりに水酸化リチウム一水和物を使用する。

【表 13】

表XIII

構造	¹ H NMR	収率[%]	m/z [M-H]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.71 (6 H, s), 1.94 - 2.12 (4 H, m), 3.47 (2 H, td, J = 11.41, 2.98 Hz), 3.73 - 3.86 (1 H, m), 4.07 - 4.15 (2 H, m), 6.82 (1 H, br. s.)	69	235
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.66 - 1.71 (6 H, m), 1.79 - 1.89 (1 H, m), 2.32 (1 H, m, J=12.61, 7.73, 7.73, 4.88 Hz), 2.92 - 3.02 (1 H, m), 3.32 - 3.38 (1 H, m), 3.38 - 3.45 (1 H, m), 3.72 (1 H, dd, J=9.08, 5.87 Hz), 3.81 (1 H, q, J=8.09 Hz), 3.97 (1 H, td, J=8.32, 4.88 Hz), 4.03 (1 H, dd, J=8.93, 7.10 Hz)	100	237 [M+H], 259 [M+Na]]
	(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.06 (3 H, t, J=7.48 Hz), 1.42 (3 H, d, J=7.02 Hz), 1.59 - 1.75 (7 H, m), 1.98 - 2.15 (1 H, m), 3.43 - 3.58 (1 H, m), 6.09 (1 H, br. s.)	40	207

10

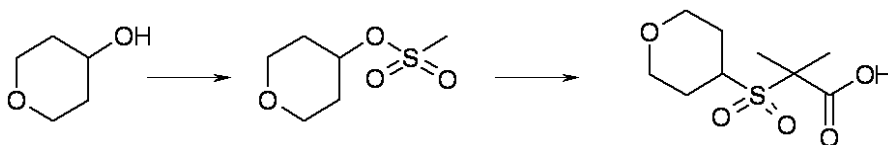
20

【0092】

酸の代替法 E :

2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

【化 28】



30

ステップ 1 : メタンスルホン酸テトラヒドロピラン - 4 - イルエステルの合成

10 kg のテトラヒドロピラン - 4 - オールを、50 L のトルエンと 10.4 kg のトリエチルアミンの混合物中に溶解する。冷却により内部温度を 20 より低く維持しながら、100 ml のトルエン中の 11.55 kg のメタンスルホニルクロリドを加え、添加漏斗を 50 ml のトルエンですすぐ。攪拌を 1 時間継続する。沈殿物を濾過し、濾過ケーキをそれぞれ 20 L のトルエンで 2 回洗浄する。濾液を真空蒸発で濃縮し (60 L が蒸留された)、結晶を播種し、50 L メチルシクロヘキサンを加える。懸濁液を 2 に冷却する。1 時間後、この生成物を濾過で単離し、30 L のメチルシクロヘキサンで洗浄し、30 で乾燥させる。白色の固体として、16.6 kg の生成物を得る。収率 : 94% ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.62-1.73 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.42-3.49 (2H, m), 3.77-3.83 (2H, m), 4.80-4.88 (1H, m).

40

【0093】

ステップ 2 : 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸の合成

30 g のテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イルメタンスルホネートを、270 ml の脱気したエタノール中に溶解する。19.96 g のチオ酢酸カリウムを加え、この反応混合物を 77 で 12 ~ 18 時間攪拌する。20 に冷却し、沈殿物を濾過し、90 ml の脱気したエタノールで 2 回すすぐ。6.66 g の水酸化ナトリウム溶液 (50%) を濾液

50

に加え、添加漏斗を15 mlの水ですすぐ。この反応混合物を25℃で1時間攪拌する。32.47 gの2-ブロモ-2-メチル-プロピオン酸エチルエステルエチルを混合物に加え、添加漏斗を30 mlのエタノールですすぐ。攪拌を25℃で1時間の間継続する。その後、450 mlの溶媒を真空蒸発で取り除く。240 mlのトルエンを加え、120 mlの溶媒を蒸留する。90 mlの水を加え、相を分離する。その後、有機層に、90 mlの水、2.75 gのタングステン酸ナトリウム二水和物および2.83 gのテトラブチルアンモニウム硫酸水素ナトリウムを加える。この反応混合物を85℃に加熱し、1時間に渡り80.88 gの過酸化水素溶液(35%)を加える。添加漏斗を30 mlの水ですすぐ。攪拌を85℃で1時間の間継続する。この反応混合物を濾過し、相を分離する。その後有機相を、114 mlの水中に溶解した、12.66 gのメタ重亜硫酸ナトリウムで洗淨し、126 mlの水で再び洗淨する。19.98 gの水酸化ナトリウム溶液(50%)を有機層に加え、添加漏斗を45 mlの水ですすぐ。この反応混合物を50℃で1時間温める。相を分離する。水相を5℃に冷却し、27.07 gのHCl(37%)で酸性化する。5℃での攪拌を1時間の間継続する。沈殿物を濾過し、37.5 mlの水ですすぎ、50℃で乾燥させる。白色の固体として、14.03 gの生成物を得る。収率：35%。ES-MS：m/z 237 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.53 (6H, s), 1.62-1.75 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 3.39 (2H, dt, ³J_{H,H} = 2.1 Hz, ³J_{H,H} = 11.7 Hz), 3.88-3.98 (3H, m), 13.63 (1H, s)。

10

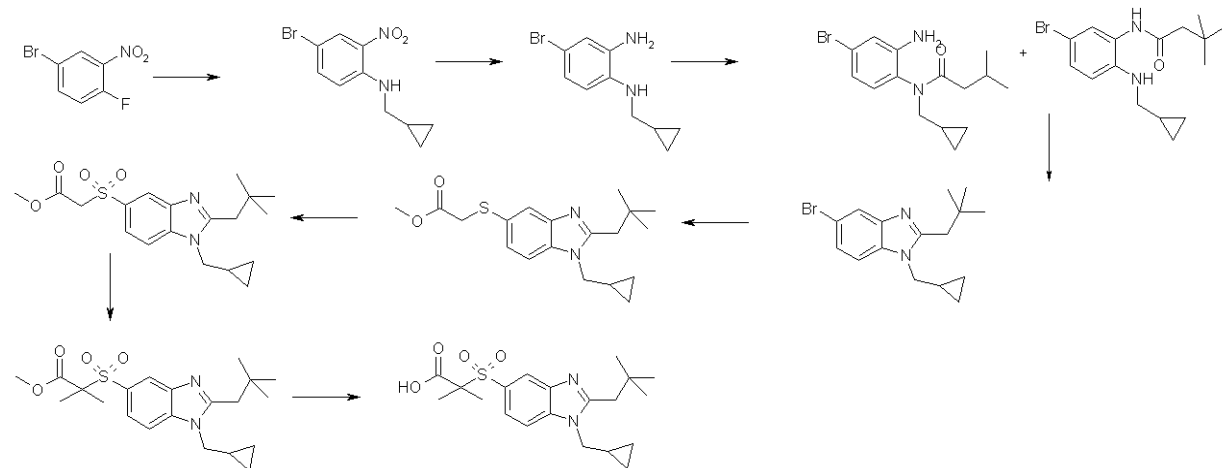
【0094】

酸の方法F:

20

2-[1-シクロプロピルメチル-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホニル]-2-メチル-プロピオン酸の合成

【化29】



30

2-[1-シクロプロピルメチル-2-(2,2-ジメチル-プロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-スルホニル]-2-メチル-プロピオン酸の合成は、国際公開第2007/102059号(Pfizer Inc.)に記載されている。

【0095】

40

ステップ1: 4-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリンの合成

4-ブロモ-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(9.25 g, 42 mmol)、シクロプロパンメチルアミン(4.49 g, 63.1 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(13.5 g, 105 mmol)のエタノール(100 mL)中混合物を96℃で15時間攪拌する。室温まで冷却後、混合物を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶離液:酢酸エチル)で精製することによって、11.96 gの4-ブロモ-N-(シクロプロピルメチル)-2-ニトロアニリンを得る。収率:100%、ES-MS:271/273 [M+H]⁺。

【0096】

ステップ2: 4-ブロモ-N¹-(シクロプロピルメチル)ベンゼン-1,2-ジアミン

50

の合成

4 - ブロモ - N - (シクロプロピルメチル) - 2 - ニトロアニリン (1 1 . 9 6、4 4 m o l)、鉄 (1 2 . 3 g、2 2 0 m m o l) および塩化アンモニウム (2 3 6 m g、4 . 4 m m o l) のエタノール (1 2 0 m L) と水 (4 0 m L) 中混合物を、1 0 0 で 3 時間攪拌する。室温まで冷却後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチル (1 0 0 m L) および水 (5 0 m L) に溶解する。有機層を分離し、ブライン (2 0 m L) で洗浄し、M g S O₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、油として 9 . 6 g の 4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンを得る。収率 : 9 0 %、E S - M S : 2 4 1 / 2 4 3 [M + H]。

【 0 0 9 7 】

ステップ 3 : N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3 - 3 - ジメチルブタンアミドの合成

4 - ブロモ - N¹ - (シクロプロピルメチル) ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (9 . 6 g、3 5 m m o l) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 . 6 g、3 5 m m o l) の D C M (7 7 m L) 中溶液に、0 で、t e r t - ブチル塩化アセチル (4 . 7 g、3 5 m m o l) を加える。この混合物を室温まで温め、3 日間攪拌する。この混合物を酢酸エチル (2 0 0 m L) で希釈し、N a H C O₃飽和水溶液 (1 0 0 m L x 2) およびブラインで洗浄する。有機層を N a₂S O₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。残留物を酢酸エチルで粉末にし、濾過し、固体を酢酸エチルですすぐことによって、表題化合物を得る。酢酸エチル洗浄物を濃縮し、残留物を上記の通り処理することによって、追加の生成物を得る。これを合わせることによって、8 . 8 5 g の N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3 - 3 - ジメチルブタンアミドが生じる。収率 : 7 4 %、E S - M S : 3 3 9 / 3 4 1 [M + H]

【 0 0 9 8 】

ステップ 4 : 5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾールの合成

N - { 5 - ブロモ - 2 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } - 3 - 3 - ジメチルブタンアミド (8 . 8 5 g、2 6 m m o l) および p - トルエンスルホン酸一水和物 (4 . 9 7 g、2 6 m m o l) のトルエン (1 7 7 m L) 中混合物を、D e a n S t a r k 装置で、1 3 0 の温度で 2 0 時間攪拌する。この反応物を室温まで冷却し、さらに 0 まで冷却する。この混合物を 3 / 4 だけ濃縮し、酢酸エチル (1 5 0 m L) で希釈し、N a H C O₃飽和水溶液 (1 0 0 m L) で洗浄する。水層を酢酸エチル (1 0 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物をブライン (1 0 0 m L) で洗浄し、N a₂S O₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : ヘプタン、0 ~ 6 0 % 酢酸エチル) で精製することによって紫色の油を得る。これをヘプタン中に取り上げ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、紫色の油として、5 . 8 2 g の 5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾールを得る。収率 : 6 9 %、E S - M S : 3 2 1 / 3 2 3 [M + H]

【 0 0 9 9 】

ステップ 5 : メチル { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] チオ } アセテートの合成

5 - ブロモ - 1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - 1 H - ベンズイミダゾール (2 . 9 5 g、9 . 2 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン (1 8 m L) 中溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 3 8 g、1 8 . 4 m m o l)、メチルメルカプトアセテート (0 . 9 8 g、9 . 2 m m o l)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 2 1 g、0 . 2 3 m m o l) および 4 , 5 ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (0 . 2 7 g、0 . 4 6 m m o l) を加える。この混合物を、窒素下、1 1 5 で 2 0 時間攪拌する。追加のトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 0 6 g、0 . 0 7 m m o l) を加え、こ

10

20

30

40

50

の反応物をさらに24時間加熱する。追加のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.06g、0.07mmol)を加え、この反応物をさらに24時間加熱する。追加のトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.06g、0.07mmol)を加え、この反応物をさらに24時間加熱する。室温まで冷却後、セライト(登録商標)を介して、この混合物を濾過し、濾液を酢酸エチルで洗浄する。濾液を濃縮乾燥し、残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶離液:シクロヘキサン、0~50%酢酸エチル)で精製することによって、1.04gの出発物質、5-プロモ-1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール、および1.91gのメチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセテートを単離する。収率:60%(93%、回収した出発物質に基づく)、ES-MS:347[M+H]。

【0100】

ステップ6:メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテートの合成

メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]チオ}アセテート(2.2g、6.3mmol)のDCM(50mL)中溶液に、0で、m-クロロ過安息香酸(3.31g、19.1mmol)を少しずつ加える。この混合物を室温まで温め、3時間攪拌する。この混合物を亜硫酸ナトリウム水溶液(75mL)でクエンチし、DCM(50mL×2)で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶離液:シクロヘキサン、30~50%酢酸エチル)で精製することによって、2.01gのメチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテートを得る。収率:84%、ES-MS:379[M+H]。

【0101】

ステップ7:メチル2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエートの合成

メチル{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}アセテート(2g、5.28mmol)のDMF(23mL)中溶液に、窒素下0で、NaH(鉱油中60%分散液、0.47g、11.62mmol)およびヨウ化メチル(1.65g、11.62mmol)を加える。この混合物を室温で6時間攪拌する。この混合物をNH₄Cl飽和水溶液(200mL)でクエンチし、酢酸エチル(actetate)(60mL×4)で抽出する。合わせた有機抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶離液:シクロヘキサン、30%酢酸エチル)で精製することによって、1.67gのメチル2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエートを得る。収率:76%、ES-MS:407[M+H]。

【0102】

ステップ8:2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパン酸の合成

メチル2-{[1-(シクロプロピルメチル)-2-(2,2-ジメチルプロピル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]スルホニル}-2-メチルプロパノエート(1.65g、4.06mmol)のメタノール(7.5mL)とTHF(7.5mL)中溶液に、室温で、2NのNaOH水溶液を加える。この反応物を3時間攪拌し、次いで2NのHCl水溶液でpH4に酸性化し、減圧下で濃縮する。残留物を水(75mL)および

10

20

30

40

50

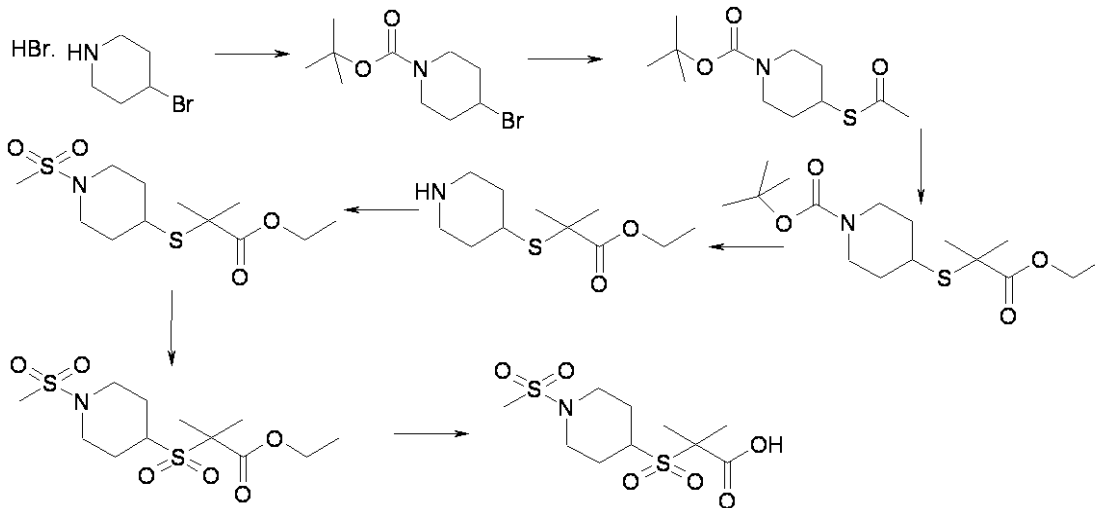
DCM (75 mL) の間に分配する。酸性の水層を DCM (50 mL × 2) で抽出し、合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、1.31 g の 2 - { [1 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル] スルホニル } - 2 - メチルプロパン酸を得る。収量：82%、ES - MS：393 [M + H]

【0103】

酸の方法 G：

2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

【化30】



ステップ 1：4 - プロモ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成
5 g (0.02 mol) の 4 - プロモピペリジン臭化水素酸塩の DCM (35 mL) 中懸濁液に、7.09 mL (0.04 mol) の N, N - ジイソプロピルエチルアミンを 0 で滴加する。この反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで 6.67 g (0.31 mol) の二炭酸ジ - tert - ブチルの DCM (35 mL) 中溶液をこの反応混合物に滴加する。この反応混合物を 18 時間室温で攪拌し、次いで 1 M HCl 水溶液 (2 × 30 mL) およびブライン (30 mL) で洗浄する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、黄色の油として、6.9 g の 4 - プロモ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得る。定量的収率；¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.46 (9 H, s), 1.79 - 2.00 (2 H, m), 2.00 - 2.16 (2 H, m), 3.31 (2 H, ddd, J=13.67, 7.73, 3.73 Hz), 3.68 (2 H, ddd, J=13.55, 6.85, 3.65 Hz), 4.34 (1 H, tt, J=7.69, 3.81 Hz)

【0104】

ステップ 2：4 - アセチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成

6.9 g (0.02 mol) の 4 - プロモ - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの DMF (18 mL) 中溶液に、5.25 g (0.012 mol) のチオ酢酸カリウムを加え、これに続いて触媒量の NaI (0.35 g, 10 mol%) を室温で加える。完全に添加した後、この反応物を 20 時間 50 に加熱する。この反応混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配する。有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で取り除くことによって、褐色の油として、5.41 g の 4 - アセチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得る。収率：81%；ES - MS：m/z 245 [M + H - CH₃]、160 [M + H - C₅H₉O₂]；¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.37 - 1.64 (11 H, m), 1.78 - 1.99 (2 H, m), 2.25 - 2.35 (3 H, m), 3.06 (2 H, ddd, J=13.63, 10.43, 3.05 Hz), 3.61 (1 H, tt, J=10.28, 4.04 Hz), 3.76 - 3.96 (2 H, m)

【0105】

ステップ3：4 - (1 - エトキシカルボニル - 1 - メチル - エチルスルファニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの合成

5.41 g (0.02 mmol) の 4 - アセチルスルファニル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルのエタノール (50 mL) 中溶液を、窒素で 0.5 時間に渡り脱気し、2.34 g (0.04 mol) の KOH を加え、これに続いて 8.14 g (0.04 mol) の - プロモイソ酪酸エチルを加える。この反応物を、窒素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物を DCM (100 mL) と水 (100 mL) との間で分配する。有機層を水 (50 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出液：ヘプタン、50% 酢酸エチル) により精製することによって、褐色の油として、6.05 g の 4 - (1 - エトキシカルボニル - 1 - メチル - エチルスルファニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得る。収率：87%；ES - MS：m/z 354 [M + Na]、232 [[M + H - C₅H₉O₂]]；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.25 - 1.35 (3 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.48 - 1.53 (2 H, m), 1.55 (6 H, s), 1.88 (2 H, dd, J=13.31, 3.47 Hz), 2.94 - 3.04 (3 H, m), 3.81 - 3.92 (2 H, m), 4.19 (2 H, q, J=7.10 Hz)

10

【0106】

ステップ4：2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

6.05 g (18.3 mmol) の 4 - (1 - エトキシカルボニル - 1 - メチル - エチルスルファニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの脱保護を、ジオキサン (40 mL) 中、室温で 18 時間、4 M HCl 水溶液 (9.13 mL) での処理により行う。この反応混合物を濃縮することによって、褐色の油として、4.47 g の 2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルをその塩酸塩として得る。収率：92%；ES - MS：m/z 232 [M + H]；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.21 (3 H, t, J=7.13 Hz), 1.45 (6 H, s), 1.80 - 1.90 (2 H, m), 2.17 (2 H, ddd, J=10.78, 7.31, 3.66 Hz), 2.96 - 3.05 (2 H, m), 3.07 - 3.15 (1 H, m), 3.18 - 3.30 (2 H, m), 4.09 (2 H, q, J=7.12 Hz), 9.44 (1 H, br. s.), 9.54 (1 H, br. s.)

20

30

【0107】

ステップ5：2 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの合成

4.47 g (16.74 mmol) の 2 - メチル - 2 - (ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステル塩酸塩の無水 THF (30 mL) 中溶液に、13.45 mL (77.36 mmol) の N, N - ジイソプロピル (diisopropyl) エチルアミンを加え、これに続き 2.98 mL (38.58 mmol) の塩化メタンシルホニルを加える。この反応混合物を 2 日間 60 に加熱する。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を NaHCO₃ 飽和水溶液 (75 mL) と酢酸エチル (75 mL) との間で分配する。塩基性の水層を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出する。合わせた有機層を分離し、ブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出液：ヘプタン、30% 酢酸エチル) で精製することによって、褐色の固体として、2.17 g の 2 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得る。収率：42%、ES - MS：m/z 310 [M + H]；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.22 (3 H, t, J=7.11 Hz), 1.47 (6 H, s), 1.59 - 1.69 (2 H, m), 1.92 - 2.00 (2 H, m), 2.70 (3 H, s), 2.90 - 2.99 (3 H, m), 3.39 - 3.47 (2 H, m), 4.10 (2 H, q, J=7.12 Hz)

40

【0108】

ステップ6：2 - (1 - メタンシルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル

50

- プロピオン酸エチルエステルの合成

2.17 g (7.02 mmol) の 2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの酢酸 (20 mL) 中撹拌溶液に、2.39 mL (35.1 mmol) の 50% 過酸化水素水溶液を加える。この反応物を 80 で 1.5 時間撹拌する。冷却後、この反応混合物を減圧下で濃縮することによって、白色の固体として、2.91 g の 2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルを得る。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率：定量的；ES - MS：m/z 342 [M + H]；¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.36 (3 H, t, J=7.14 Hz), 1.70 (6 H, s), 2.06 - 2.27 (4 H, m), 2.83 (3 H, s), 2.93 - 3.06 (2 H, m), 3.75 - 3.89 (3 H, m), 4.29 (2 H, q, J=7.13 Hz)

【0109】

ステップ7：2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸の合成

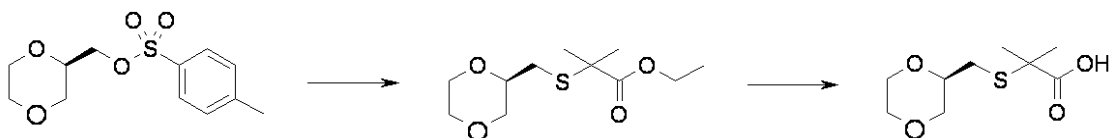
2.91 g (8.53 mmol) の 2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルの THF / 水 (1 / 1, 60 mL) 中懸濁液に、2.56 g (34.13 mmol) の水酸化リチウム一水和物を加える。この反応物を室温で3日間撹拌し、次いで減圧下で濃縮する。残留物をブライン (20 mL) と DCM (20 mL) との間で分配する。水層を 2 M HCl 水溶液で pH 1 にさらに酸性化し、DCM で抽出する。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮することによって、1.68 g の 2 - (1 - メタンスルホニル - ピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチル - プロピオン酸を得る。収率 63%、ES - MS：314 [M + H]；¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.66 (6 H, s), 1.86 - 1.97 (2 H, m), 2.24 (2 H, dd, J=13.64, 2.54 Hz), 2.87 (3 H, s), 2.92 (2 H, td, J=12.00, 2.59 Hz), 3.81 (2 H, dt, J=12.45, 3.13 Hz), 3.94 (1 H, tt, J=11.41, 3.79 Hz)

【0110】

酸の方法 H：

2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸の合成

【化31】



ステップ1：エチル 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル } - 2 - メチルプロパノエートの合成

0.27 g (1.42 mmol) の 2 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルのエタノール (4 mL, 脱気済み) 中溶液に、0.31 g (5.7 mmol) のナトリウムメトキシドを加え、続いて窒素雰囲気下で、0.39 g (1.42 mmol) の (2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホンエート (国際公開第 2008 / 119663 号、F. Hoffmann - Roche AG に従い調製) を加える。この反応物を、マイクロ波中、0.5 時間 130 に加熱する。溶媒を減圧下で取り除く。その残留物を DCM (10 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) で洗浄する。水層を DCM (10 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液：ヘプタン、20% 酢酸エチル) で精製することによって、0.17 g のエチル 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル } - 2 - メチルプロパノエート (UV 純度：77%) を得る。収率：61%、m/z 271 [M + Na]；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.29 (3 H, t, J=7.17 Hz), 1.49 - 1.54 (6 H, m), 2.59 - 2.66 (1 H, m), 2.70 - 2

.77 (1 H, m), 3.28 - 3.36 (1 H, m), 3.55 - 3.63 (1 H, m), 3.64 - 3.76 (3 H, m),
3.77 - 3.85 (2 H, m), 4.18 (2 H, q, J=7.17 Hz)

【0111】

ステップ2：2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル }
- 2 - メチルプロパン酸の合成

169 mg (0.68 mmol) のエチル 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル } - 2 - メチルプロパノエートの THF / 水 (1 / 1, 10 mL) 中溶液に、102 mg (1.36 mmol) の水酸化リチウム-水和物を加える。この反応物を室温で 18 dh の間攪拌する。次いで追加の THF / 水 (1 / 1, 10 mL) を加え、この反応物をさらに 48 時間攪拌する。反応混合物を減圧下で濃縮する。水性の残留物をジエチルエーテル (10 mL) で洗浄し、次いで 6 M の HCl 水溶液で酸性化し、酢酸エチル (3 x 10 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、147 mg の 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル } - 2 - メチルプロパン酸を得る。収率：86%、ES-MS：m/z 243 [M+Na]；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.55 (6 H, s), 2.65 - 2.72 (1 H, m), 2.73 - 2.81 (1 H, m), 3.32 - 3.41 (1 H, m), 3.57 - 3.64 (1 H, m), 3.68 - 3.77 (3 H, m), 3.77 - 3.86 (2 H, m)

10

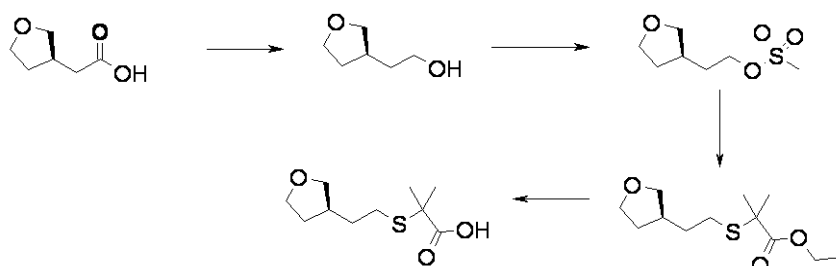
【0112】

酸の方法 I：

2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3R) - オキサラン - 3 - イル] エチル } スルファニル)
プロパン酸の合成

20

【化32】



30

ステップ1：2 - [(3S) - オキサラン - 3 - イル] エタン - 1 - オールの合成

1.20 g (9.22 mmol) の 2 - [(3R) - オキサラン - 3 - イル] 酢酸 (Ghosh, A. K. et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 2300-2310) の無水 THF (10 mL) 中溶液に、0.93 mL のボラン (14.75 mmol) をゆっくりと加える。この反応物を室温で 4 時間攪拌し、次いで 3 M の NaOH 水溶液 (8 mL) を加え、この混合物を 1 時間攪拌する。次いで、6 M の HCl 水溶液を用いて pH を 11 に調整し、この水性混合物を炭酸カリウムで飽和させる。塩基性水溶液をジエチルエーテル (2 x 30 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、0.92 g の 2 - [(3S) - オキサラン - 3 - イル] エタン - 1 - オールを得る。収率：86%、¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.49 - 1.59 (1 H, m), 1.61 - 1.70 (1 H, m), 2.01 - 2.12 (1 H, m), 2.20 - 2.37 (2 H, m), 3.37 (1 H, t, J=7.78 Hz), 3.60 - 3.70 (2 H, m), 3.74 (1 H, q, J=7.88 Hz), 3.85 (1 H, t, J=8.32, 4.58 Hz), 3.91 (1 H, t, J=7.78 Hz).

40

【0113】

上記手順に従い、2 - [(3R) - オキサラン - 3 - イル] エタン - 1 - オールを、2 - [(3S) - オキサラン - 3 - イル] 酢酸 (Ghosh, A. K. et al. J. Med. Chem. 1993, 36, 2300-2310 に記載の通り調製) から合成する。収率：73%；¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.47 - 1.73 (3 H, m), 1.98 (1 H, br. s.), 2.02 - 2.12 (1 H, m), 2.31 (1 H, dt, J=14.80, 7.40 Hz), 3.37 (1 H, t, J=7.78 Hz), 3.59 - 3.79 (3 H, m), 3.85 (1 H, td, J=8.32, 4.58 Hz), 3.91 (1 H, t, J=7.78 Hz).

50

【0114】

ステップ2：2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチルメタンスルホネートの合成
 1.00 g (0.861 mmol) の 2 - [(3 S) - オキシラン - 3 - イル] エタン - 1 - オールの無水 THF (1.5 mL) 中溶液に、0 で、トリエチルアミン (0.13 mL、0.947 mmol) およびメタンスルホニルクロリド (0.07 mL、0.947 mmol) をゆっくりと加える。この反応物を室温で2時間攪拌する。この混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 5 mL) および 1 M の HCl 水溶液 (2 × 5 mL) で洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、167 mg の 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチルメタンスルホネートを得る。収率：100%、¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.40 - 1.60 (1 H, m), 1.70 - 1.87 (1 H, m), 1.95 - 2.12 (1 H, m), 2.16 - 2.37 (1 H, m), 2.96 (3 H, s), 3.32 (1 H, dd, J=8.22, 7.16 Hz), 3.62 - 3.91 (3 H, m), 4.13 - 4.24 (2 H, m).

10

【0115】

上記手順に従い、2 - [(3 S) - オキシラン - 3 - イル] エチルメタンスルホネートを、2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エタン - 1 - オールから合成する。収率：100% ; ¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.48 - 1.62 (1 H, m), 1.78 - 1.93 (1 H, m), 2.01 - 2.20 (1 H, m), 2.24 - 2.43 (1 H, m), 3.02 (3 H, s), 3.40 (1 H, t, J=7.69 Hz), 3.73 - 3.99 (3 H, m), 4.26 (2 H, t, J=6.47 Hz)

20

【0116】

ステップ3：エチル 2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチル } スルファニル) プロパノエートの合成

1.13 g (5.94 mmol) の 2 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステルのエタノール (20 mL、脱気済み) 中溶液に、1.28 g (23.7 mmol) のナトリウムメトキシドを加え、続いて窒素雰囲気下で 1.13 g (5.94 mmol) の 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチルメタンスルホネートを加える。この反応物を 16 時間 80 に加熱する。溶媒を減圧下で取り除く。残留物を酢酸エチル (50 mL) 中に溶解し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (2 × 15 mL) および 1 M の HCl 水溶液 (2 × 15 mL) で洗浄する。有機層を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液：ヘプタン、酢酸エチル) で 2 回精製することによって、0.43 g のエチル 2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチル } スルファニル) プロパノエート (UV 純度：70%) を得る。収率：21%、m/z 247 [M + H] ; ¹H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.29 (3 H, t, J=7.08 Hz), 1.43 - 1.81 (9 H, m), 1.95 - 2.16 (1 H, m), 2.20 - 2.35 (1 H, m), 2.53 - 2.67 (2 H, m), 3.34 (1 H, dd, J=8.38, 7.16 Hz), 3.66 - 3.98 (3 H, m), 4.17 (2 H, q, J=7.06 Hz)

30

上記手順に従い、エチル 2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3 S) - オキシラン - 3 - イル] エチル } スルファニル) プロパノエートを、2 - [(3 S) - オキシラン - 3 - イル] エチルメタンスルホネートから合成する。この中間体 (67% 純度) を、次のステップで続けて使用する。収率：29%、m/z 247 [M + H]

40

【0117】

ステップ4：2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチル } スルファニル) プロパノ酸の合成

0.43 g (1.75 mmol) のエチル 2 - メチル - 2 - ({ 2 - [(3 R) - オキシラン - 3 - イル] エチル } スルファニル) プロパノエートの THF / 水 (4 / 1、6.5 mL) 中溶液に、84 mg (3.49 mmol) の水酸化リチウム一水和物を加える。この反応物を室温で 18 時間攪拌する。次いでメタノール (0.5 mL) を加え、この反応物を 16 時間 45 に加熱する。追加の水酸化リチウム一水和物 (83 mg、3.49 mmol) を加え、この反応物を 3 時間 55 に加熱する。この反応混合物を DCM (8 mL) と水 (10 mL) との間に分配する。水層を氷浴内で冷却し、6 M の HCl 水溶液

50

物を室温に冷却し、氷水（約 0.8 L）を加える。層を分離し、1 M HCl 水溶液を添加することにより、水層を pH 約 6 ~ 7 に中和する。水層を酢酸エチル（3 × 0.8 L）で抽出する。有機層を合わせ、ブライン（1.5 L）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、褐色の油として、137 g の 4,4 - ジメチル - 3 - オキソ - 5 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタンニトリルが生じる。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.09 (6H, s), 1.10 (6H, s), 1.4-1.7 (6H, m), 3.3 (1H, m), 3.35 (1H, d), 3.4 (1H, m), 3.6 (1H, d), 3.7 (1H, m), 4.2 (1H, s); 4.55 (1H, t)..

【 0 1 2 1 】

ステップ 3 : 3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルアミンの合成 10

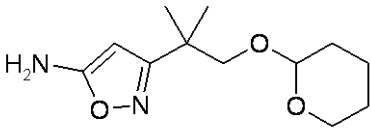
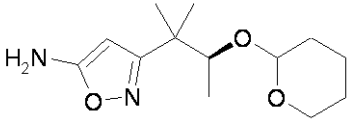
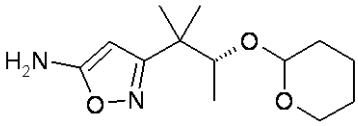
134 g (0.60 mol) の 4,4 - ジメチル - 3 - オキソ - 5 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - ペンタンニトリルと 51.3 g (1.28 mol) の水酸化ナトリウムの水 (1.3 L) 中攪拌溶液に、48.9 g (0.30 mol) のヒドロキシルアミンサルフェートを加える。この反応混合物を還流で 18 時間攪拌する。この後、この反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (3 × 0.8 L) で抽出する。有機層を合わせ、ブライン (1 L) で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。褐色の残留油を攪拌しながらヘキサン (0.8 L) で粉碎し、生成した沈殿物を濾過で単離し、真空オープン内で 2 日間乾燥させることによって、黄色の固体として、85 g の 3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルアミンが生じる。収率 60 % ; m / z 241 [M + H]、157 [M + H - 84] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.45-1.75 (6H, m), 3.26 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.4 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.68 (1H, m), 4.5 (1H, m), 4.88 (1H, s), 6.43 (2H, s).

これらの手順に従い、以下のアミンを合成する。

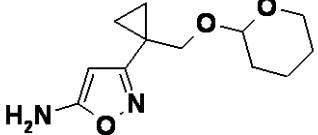
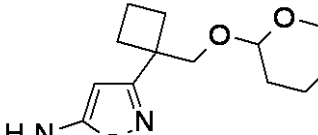
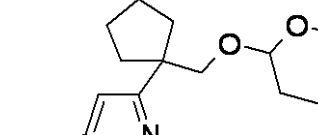
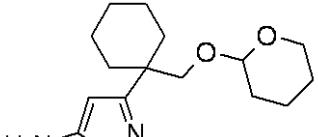
【 0 1 2 2 】 20

【表 1 4】

表XIV

構造	¹ H-NMR	収率 [%]	m/z [M+H]	
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.45-1.75 (6H, m), 3.26 (1H, d, J = 9.3Hz), 3.4 (1H, m), 3.59 (1H, d, J = 9.3 Hz), 3.68 (1H, m), 4.5 (1H, m), 4.88 (1H, s), 6.43 (2H, s).	60	241	10
	ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.23 (3H, s, 異性体B), 1.26 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体A), 1.32 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (4H, 異性体A+B), 1.61-1.86 (2H, 異性体A+B), 3.42-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.48 (1H, s, 異性体A+B), 3.61-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.53-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.74 (1H, m, 異性体A), 5.09 (1H, s, 異性体B), 5.12 (1H, s, 異性体A).	56 ^{a, #}	255	20
	ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.23 (3H, s, 異性体B), 1.26 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体A), 1.32 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (4H, 異性体A+B), 1.61-1.86 (2H, 異性体A+B), 3.42-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.48 (1H, s, 異性体A+B), 3.61-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.53-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.74 (1H, m, 異性体A), 5.09 (1H, s, 異性体B), 5.12 (1H, s, 異性体A).	34 ^{a, #}	255	30

【 0 1 2 3 】

	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.91 - 0.97 (m, 2H), 1.05 - 1.23 (m, 2H), 1.48 - 1.63 (m, 4H), 1.67 - 1.75 (m, 1H), 1.78 - 1.86 (m, 1H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.79 - 3.88 (m, 2H), 4.29 (bs, 2H), 4.67 (dd, 1H), 5.14 (s, 1H)	36 ^{a,#}	261 [M+Na]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.45 - 1.62 (4H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.72-1.90 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 3.44-3.60 (1H, m), 3.50 (1H, d), 3.75-3.90 (1H, m), 3.95 (1H, d), 4.50 (1H, t), 5.10 (1H, s)	20 ^b	253
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.40 - 1.90 (12H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.40 (1H, d), 3.40-3.50 (1H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.80 (1H, d), 4.55 (1H, t), 5.10 (1H, s)	32 ^b	265
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20 - 1.80 (14H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.25 (1H, d), 3.40-3.50 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.70 (1H, d), 4.50 (1H, t), 5.10 (1H, s)	16 ^b	281

10

20

a) 2.0当量のNaHを一度に使用する; 2.0当量のアセトニトリルを使用する。

b) 1.4当量のNaHを一度に使用する; 2.0当量のアセトニトリルを使用する。

第3ステップの後で、クロマトグラフカラムを実施する。

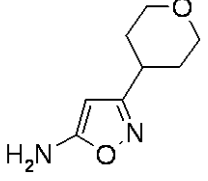
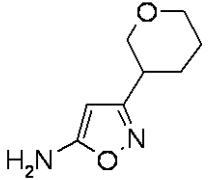
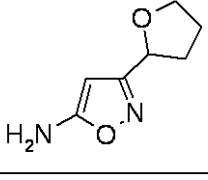
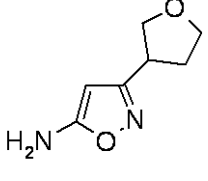
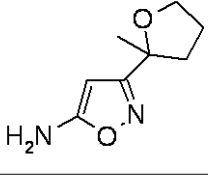
30

【 0 1 2 5 】

方法Aのステップ2および3に従い、対応するメチルエステルから開始して、以下のアミンを合成する。

【表 15】

表XV

構造	¹ H-NMR	2つのステップに渡る収率[%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.73 - 1.86 (m, 4H), 2.83 - 2.90 (m, 1H), 3.51 (td, 2H), 4.01 - 4.06 (m, 2H), 4.40 (bs, 2H), 5.02 (s, 1H).	12 (第1のステップ後のクロマトグラフィーカラム)	169
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.65 - 1.76 (m, 3H), 2.09 - 2.12 (m, 1H), 2.89 - 2.95 (m, 1H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 3.92 - 3.95 (m, 1H), 4.04 - 4.08 (m, 1H), 4.40 (bs, 2H), 5.03 (s, 1H).	6 (各ステップ後のクロマトグラフィーカラム)	169
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.97 - 2.13 (m, 3H), 2.23 - 2.32 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.40 (bs, 2H), 4.88 (dd, 1H), 5.14 (s, 1H).	38 (クロマトグラフィーカラム各ステップ)	155
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 2.02 - 2.11 (m, 1H), 2.27 - 2.36 (m, 1H), 3.38 - 3.45 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.85 - 3.90 (m, 1H), 3.98 (td, 1H), 4.06 (dd, 1H), 5.04 (s, 1H).	15 (第1のステップ後のクロマトグラフィーカラム)	177 [M+Na]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.53 (s, 3H), 1.85 - 2.02 (m, 3H), 2.42 - 2.48 (m, 1H), 3.81 - 3.86 (m, 1H), 3.93 - 3.98 (m, 1H), 4.43 (bs, 2H), 5.13 (s, 1H).	51 (第2のステップ後の沈殿)	169

10

20

30

【0126】

アミンの代替法 A :

11.5 kg の 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステルと 80.5 g の濃縮 HCl の 34.5 L トルエン中混合物に、70 で 5 分の間、5.75 L トルエン中の 7.48 kg の 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピランを加える。滴下漏斗を 5.75 L トルエンですすぐ。1 時間後、6.79 kg のアセトニトリルおよび 11.5 L のトルエンを加える。30 分間の間、83.49 kg のカリウム tert - アミレート (トルエン中 25%) を加える。滴下漏斗を 11.5 L のトルエンですすぐ。2 時間後、この混合物を室温に冷却し、80.5 L の水を加える。層を分離し、有機層を 23 L の水で抽出する。合わせた水層を 17.25 L の水で希釈し、7.71 kg のヒドロキシルアミン塩酸塩を加える。この混合物を 80 で 2.5 時間攪拌する。80.5 L の溶媒を真空蒸留により蒸留し、60 まで冷却後、34.5 L のメタノールを加える。種結晶を加え、1 時間後、この混合物を 22 に 1 時間以内で冷却する。13 時間攪拌後、懸濁液を 1

40

50

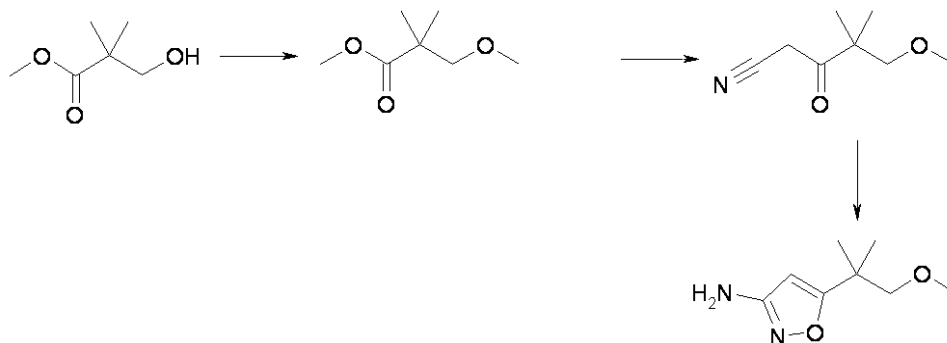
に冷却する。2時間後、懸濁液を遠心分離し、濾過ケーキを23 Lメタノール/水(1:1)で2回洗浄する。濾過ケーキを50℃で乾燥後、15.88 kgを得る。収率: 76%。ES-MS: m/z 241 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.18 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.36-1.53 (4H, m), 1.53-1.64 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 3.27 (1H, d, ³J_{H,H} = 9.4 Hz), 3.37-3.44 (1H, m), 3.59 (1H, d, ³J_{H,H} = 9.2 Hz), 3.64-3.73 (1H, m), 4.50-4.54 (1H, m), 4.88 (1H, s), 6.40 (2H, s)。

【0127】

アミンの方法B:

5-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソオキサゾール-3-イルアミンの合成

【化34】



ステップ1: 3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステルの合成

3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステルを、以下の参考文献に従い調製する。

Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E.; Tetrahedron, 1979, 35, 2169-2173.

3.52 g (63 mmol)の粉末化水酸化カリウムのDMSO(150 mL)中溶液に、2 mL (16 mmol)のヒドロキシピバル酸メチルエステルを加え、これに続き3.9 mL (63 mmol)のヨウ化メチルを加える。この反応混合物を0.5時間攪拌する。次いで水(300 mL)でクエンチする。この反応混合物をDCM(3×300 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物を水(2×150 mL)、ブライン(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、淡黄色の油として、1.76 gの3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステルが生じる。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率: 77%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.1 (6H, s), 3.2 (3H, s), 3.3 (2H, s), 3.6 (3H, s)。

【0128】

ステップ2: 5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリルの合成

1.74 g (12 mmol)の3-メトキシ-2,2-ジメチル-プロピオン酸メチルエステルと0.9 mL (17 mmol)のアセトニトリルのトルエン(5 mL)中溶液を、0.67 g (17 mmol)の水素化ナトリウム(鉱油中60%)のトルエン(5 mL)中還流懸濁液に滴加する。添加後、この反応混合物を還流で3時間攪拌する。この後、この反応混合物を室温に冷却し、1 M HCl水溶液を添加することでpH約6~7に中和する。水層を酢酸エチル(3×20 mL)で抽出する。有機層を合わせ、ブライン(1.5 L)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、褐色の油として、1.69 gの5-メトキシ-4,4-ジメチル-3-オキソ-ペンタンニトリルが生じる。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率: 91%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.1 (6H, s), 3.2 (3H, s), 3.3 (sH, s), 4.2 (2H, s)。

【0129】

ステップ3: 5-(2-メトキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソオキサゾール-3

10

20

30

40

50

- イルアミンの合成

1.68 g (10.8 mmol) の 5 - メトキシ - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタンニトリルおよび 0.49 g (11.9 mmol) の水酸化ナトリウムの水 (13 mL) 中攪拌溶液に、0.98 g (5.9 mmol) のヒドロキシアミンサルフェートの水 (4 mL) 中溶液を加える。この反応混合物を 1.5 時間 100 に加熱する。この後、この反応混合物を室温に冷却し、0.8 mL (9.7 mmol) の 37% HCl 水溶液を加える。この反応物を 0.5 時間 100 に加熱する。冷却後、1 M NaOH 水溶液の添加により、この反応混合物の pH を pH 約 12 に調整し、DCM (3 x 20 mL) で抽出させる。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮する。褐色の残留油を、カラムクロマトグラフィー (Bio tag e、溶出液: DCM、MeOH) により精製することによって、黄色の油として、0.94 g の 5 - (2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 3 - イルアミンが生じる。収率 51% ; m/z 171 [M+H] ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.17 (6H, 2), 3.22 (3H, s), 3.26 (2H, s), 5.40 (2H, m) 5.53 (1H, s)

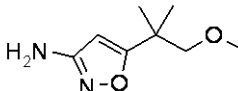
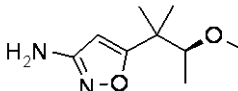
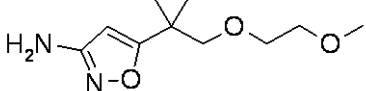
10

この手順に従い、以下のアミンを合成する。

【0130】

【表16】

表XVI

構造	¹ H-NMR	収率 [%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.17 (6H, 2), 3.22 (3H, s), 3.26 (2H, s), 5.40 (2H, m) 5.53 (1H, s)	36	171
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.02 (3H, d), 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.40 (1H, q), 3.50 (2H, brs), 5.62 (1H, s).	13	185
	(400MHz, クロロホルム-d): 1.29 (6H, s), 3.35 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.47-3.52 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 2.58-3.68 (2H, brs), 5.62 (1H, s).	15	215

20

30

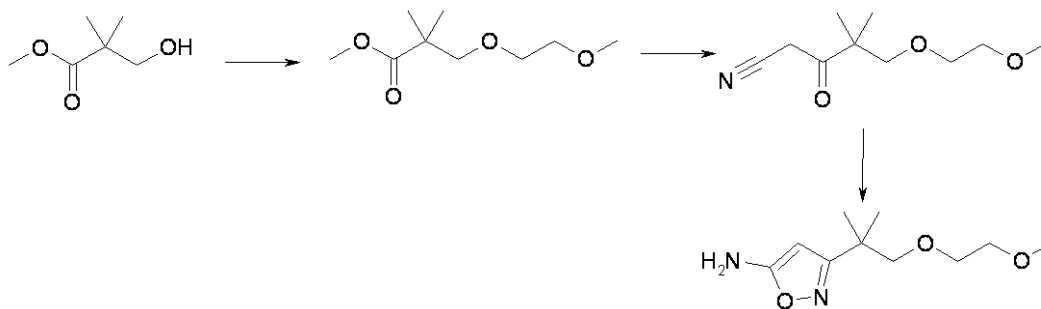
【0131】

アミンの方法 C :

3 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルアミンの合成

40

【化 3 5】



10

ステップ 1 : 3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステルの合成

【 0 1 3 2 】

メチル 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - プロピオネート (2 . 7 2 m L , 2 1 . 2 8 m m o l) の 3 m L の D M F 中溶液に、鉱油中 6 0 % 水素化ナトリウム (1 . 7 0 g , 4 2 . 5 6 m m o l) を一度に加え、続いて 2 - プロモエチルメチルエーテル (4 . 0 m L , 4 2 . 5 6 m m o l) を加える。この反応混合物を室温で 3 時間攪拌する。この後、反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、生成物を D C M で 2 回抽出する。有機物を合わせて、水で 4 回、次いでブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物が生じる。収率 : 7 6 % ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム-d) ppm 1.19 (6 H , s) , 3.36 (3 H , s) , 3.48 (2 H , s) , 3.48-3.52 (2 H , m) , 3.54-3.60 (2 H , m) , 3.67 (3 H , s) .

20

【 0 1 3 3 】

ステップ 2 : 5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタンニトリルの合成

3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステル (3 . 0 8 g , 1 6 . 2 1 m m o l) およびアセトニトリル (1 . 1 9 m L , 2 2 . 6 9 m m o l) のトルエン (6 m L) 中溶液を、鉱油中 6 0 % 水素化ナトリウム (9 0 7 . 6 m g , 2 2 . 6 9 m m o l) のトルエン (1 8 m L) 中還流懸濁液に滴加する。添加後、この反応混合物を還流で 3 時間攪拌する。この後、反応混合物を室温まで冷却し、1 M の H C l 水溶液を添加することによって、水層を pH 約 7 まで中和する。水層を酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過する。濾液を減圧下で濃縮することによって、表題化合物が生じる。収率 : 9 4 . 2 % 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム-d) ppm 1.20 (6 H , s) , 3.38 (3 H , s) , 3.47 (2 H , s) , 3.50-3.55 (2 H , m) , 3.57-3.62 (2 H , m) , 3.80 (2 H , s) .

30

ステップ 3 : 3 - [2 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イルアミンの合成

【 0 1 3 4 】

5 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 4 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ペンタンニトリル (3 . 0 4 g , 1 5 . 2 7 m m o l) および水酸化ナトリウム (1 . 3 1 g , 3 2 . 8 2 m m o l) の水 (3 4 m L) 中攪拌溶液に、硫酸ヒドロキシルアミン (1 . 2 5 g , 7 . 6 3 m m o l) を加える。この反応混合物を還流で 1 8 時間攪拌する。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。メタノール / D C M を用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、表題化合物を得る。収率 : 3 5 . 8 % 。 ^1H NMR (4 0 0 M H z , クロロホルム-d) ppm 1.30 (6 H , s) , 3.39 (3 H , s) , 3.50 (2 H , s) , 3.50-3.57 (2 H , m) , 3.57-3.62 (2 H , m) , 3.30-4.50 (2 H , br) , 5.16 (1 H , s) .

40

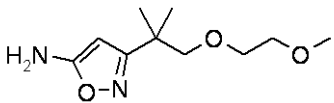
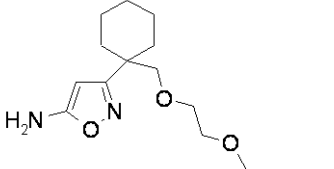
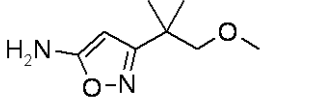
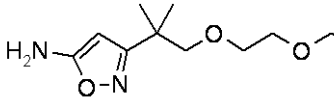
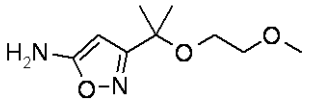
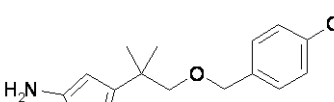
本手順に従い、以下のアミンを合成する。

【 0 1 3 5 】

50

【表 17】

表XVII

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (6H, s), 3.39 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.50-3.57 (2H, m), 3.57-3.62 (2H, m), 3.30-4.50 (2H, br), 5.16 (1H, s).	26	215
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20-1.35 (1H, m), 1.35-1.60 (7H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.45-3.53 (4H, m), 5.10 (1H, s).	19	255
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.25 (6H, s), 3.31 (3H, s), 3.45 (2H, s), 4.30 (2H, s), 5.05 (1H, s)	39 [#]	171
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20 (3H, t), 1.29 (6H, s), 3.49 (2H, s), 3.51 (2H, q), 3.52-3.60 (4H, m), 5.12 (1H, s).	22	229
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 3.36 (3H, s), 3.41-3.45 (2H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 5.19 (1H, s).	9	199 [M-H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.29 (6H, s), 3.44 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.35 (2H, br. s), 4.46 (2H, br. s), 5.06 (1H, s), 7.22-7.27 (2H, m), 6.86-6.89 (2H, m).	29	277

10

20

30

#4.1当量のNaOHおよび1.1当量のヒドロキシルアミンサルフェートを使用する。この反応を還流で2.5時間行う。

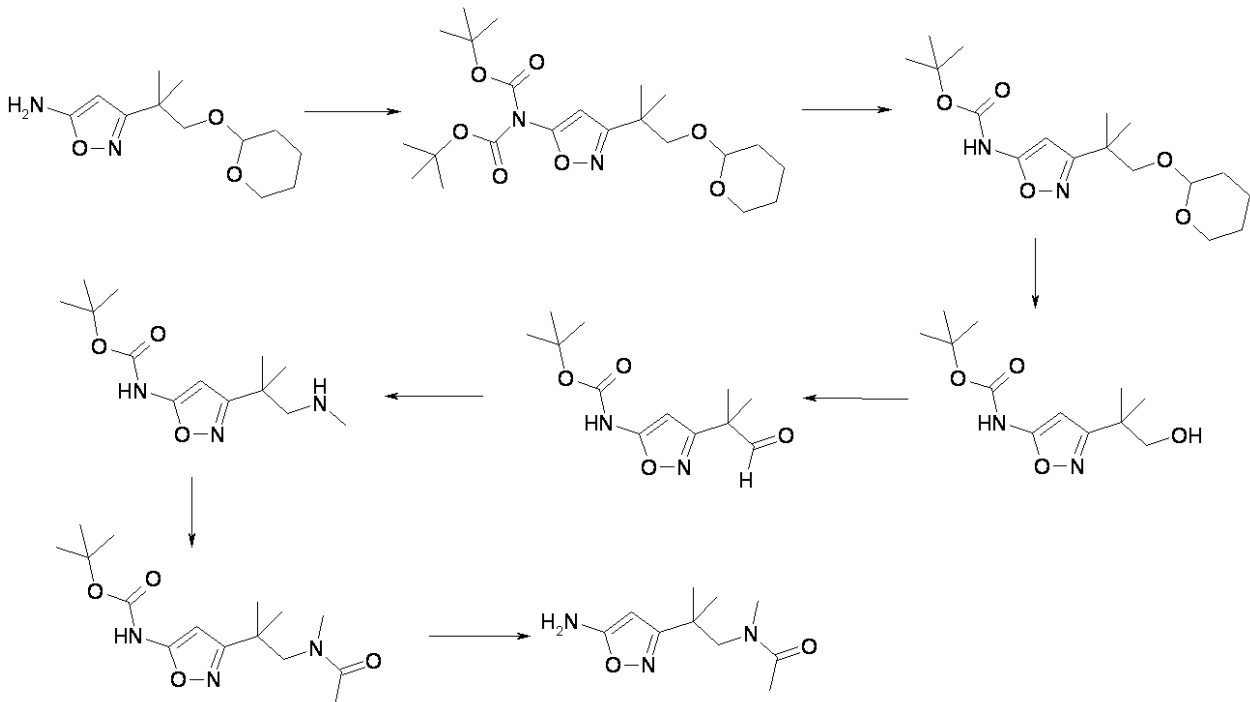
40

【0136】

アミンの方法D:

N-[2-(5-アミノ-イソキサゾール-3-イル)-2-メチル-プロピル]-N-メチル-アセトアミドの合成

【化36】



10

20

ステップ1：{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-ジ-カルバミン酸ジ-tert-ブチルエステルの合成

ジ-tert-ブチルジカーボネート(2.27g、10.40mmol)を、室温で、3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イルアミン(1.0g、4.16mmol)のピリジン(4.0mL)中溶液に加え、続いて4-ジメチルアミノピリジン(4.0mg、0.033mmol)を加える。この反応混合物を室温で4時間攪拌する。この後、反応混合物を1MのHCl水溶液でクエンチし、次いで酢酸エチルで2回抽出する。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物を得る。これを次のステップで粗製のまま使用する。 m/z 441[M+H]。

30

【0137】

ステップ2：{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-ジ-カルバミン酸ジ-tert-ブチルエステル(1.83g、4.16mmol)をメタノール(10.0mL)に溶解し、40%の水酸化ナトリウム水溶液(416.1mg、4.16mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌する。この後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで酢酸エチルと水との間に分配する。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。酢酸エチル/ヘキサンを用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、1.15gの表題化合物を得る。収率：81%。 m/z 341[M+H]。

40

【0138】

ステップ3：[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソオキサゾール-5-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルの合成

933.0mg(2.74mmol)の{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルおよび103.0mg(0.41mmol)のピリジニウム

50

p - トルエンスルホン酸のエタノール (8 . 0 m L) 中溶液を、65 で1時間攪拌する。この後、反応混合物を減圧下で濃縮する。酢酸エチル/ヘプタンを用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、602 . 0 m g の表題化合物を得る。収率：85 . 7 %。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.3 (6H, s), 1.55 (9H, s), 2.35 (1H, t, J = 8.0Hz), 3.7 (2H, d, J = 8.0Hz), 6.5 (1H, s), 7.3 (1H, s)。

【0139】

ステップ4：[3 - (1, 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの合成

Des s - M a r t i n ペルヨージナン (1 . 3 9 g、3 . 2 9 m m o l) を、[3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6 0 2 . 0 m g、2 . 3 5 m m o l) の D C M (2 0 m L) 中溶液に加える。この反応混合物を室温で1時間攪拌する。この後、反応混合物を50 mL (1 : 1) の N a H C O ₃ 飽和水溶液およびチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、室温で2時間攪拌し、次いでDCMで2回抽出する。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、587 . 0 m g の表題化合物を得る。収率：98 . 3 %。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.45 (6H, s), 1.55 (9H, s), 6.05 (1H, s), 7.25 (1H, s), 9.65 (1H, s)。

【0140】

ステップ5：[3 - (1, 1 - ジメチル - 2 - メチルアミノ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの合成

[3 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1 5 0 . 0 m g、0 . 5 9 m m o l) を、T H F (1 . 0 m L) 中に溶解し、T H F 中 2 M メチルアミン (0 . 3 5 m L、0 . 7 1 m m o l) を加え、続いてMP - トリアセトキシボロハイドライド (5 4 6 . 0 m g、2 . 7 0 m m o l / g) を加える。反応混合物を振盪機上に2時間乗せておく。この後、この反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、163 . 0 m g の表題化合物を得る。これを、次のステップで粗製のまま使用する。m / z 270 [M + H] 。

【0141】

ステップ6：{ 3 - [2 - (アセチル - メチル - アミノ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステルの合成

ピリジン (0 . 0 5 5 m L、0 . 6 8 m m o l) を、[3 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - メチルアミノ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (1 5 0 . 0 m g、0 . 5 9 m m o l) の T H F (2 . 0 m L) 中溶液に加え、続いて塩化アセチル (0 . 0 4 8 m L、0 . 6 8 m m o l) を加える。この反応混合物を室温で3時間攪拌する。この後、追加のピリジン (0 . 0 2 8 m L、0 . 3 4 m m o l) および追加の塩化アセチル (0 . 0 2 4 m L、0 . 3 4 m m o l) を反応混合物に加え、もう1時間攪拌する。この後、反応混合物を N a H C O ₃ 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出する。この有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。メタノール / D C M を用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、87 . 0 m g の表題化合物を得る。収率：47 %。m / z 312 [M + H] 。

【0142】

ステップ7：N - [2 - (5 - アミノ - イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - N - メチル - アセトアミドの合成

トリフルオロ酢酸 (0 . 1 0 8 m L、1 . 4 m m o l) を、{ 3 - [2 - (アセチル - メチル - アミノ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (8 7 . 0 m g、0 . 2 8 m m o l) の D C M (1 m L) 中溶液に加える。この反応混合物を室温で1時間攪拌する。追加のトリフルオロ酢酸

(0.20 mL、2.59 mmol) を反応混合物に加え、この反応混合物をもう1時間攪拌する。この後、この反応混合物をDCMで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液でクエンチする。層を分離し、水層をDCMで2回抽出する。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、28.0 mgの表題化合物を得る。収率：47%。LC-MS保持時間：0.94分。ESI+イオンモード。Zorbax SB-C18カラム(3.5 μm、4.6 × 30 mm)。勾配：5% Bから80% B(0分から1.7分)、80% Bから95% B(1.7分から2分)、95% Bから95% B(2分から2.1分)。流速：2.5 mL/分。A = (水 + 0.1% ギ酸) B = (アセトニトリル + 0.1% ギ酸)。ダイオードアレイ検出器、m/z 212 [M + H]。

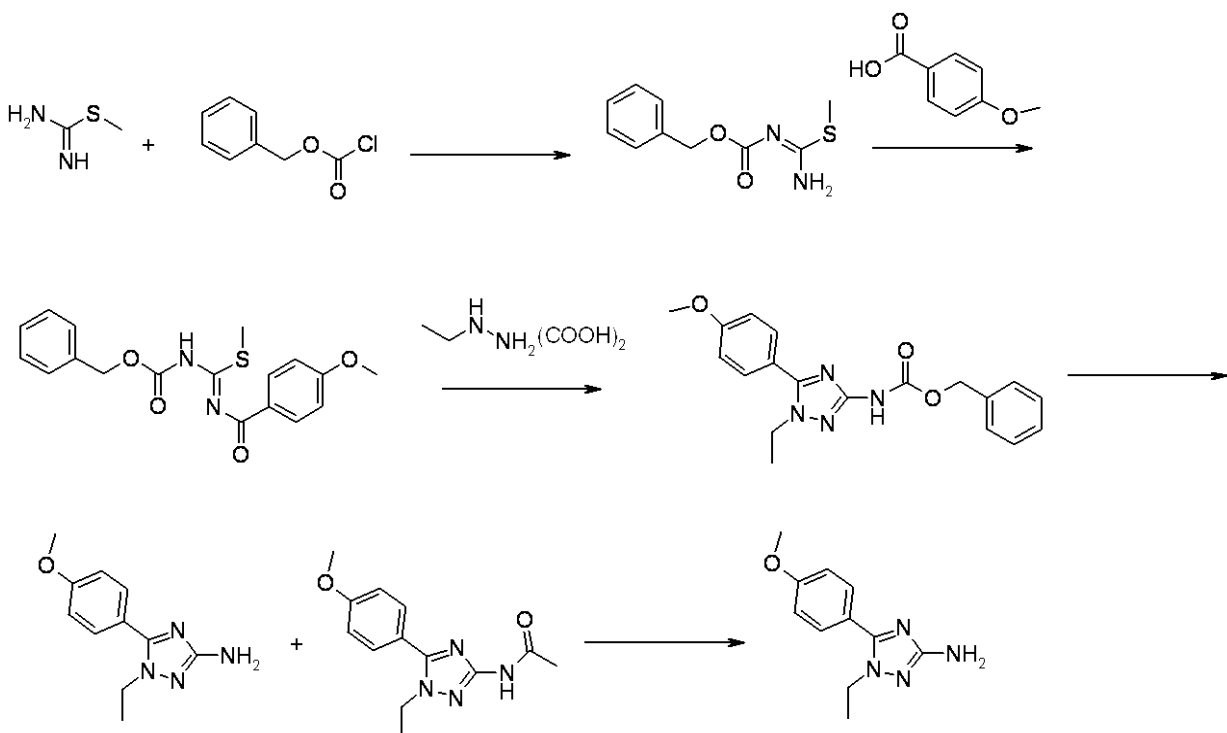
10

【0143】

アミンの方法E：

1-エチル-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルアミンの合成

【化37】



20

30

ステップ1：1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-イソチオ尿素の合成

クロロギ酸ベンジル(100.0 g、588.0 mmol)および2NのNaOH水溶液(882.0 mmol)を、0 で、2-メチル-イソチオ尿素ヘミ硫酸塩(196.0 g、705.0 mmol)のDCM(1.0 L)中溶液に加える。この反応混合物を0 で1時間攪拌後、水を加え、2つの相を分離する。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、粗生成物を生成する。これを30% EtOAc/石油エーテルで粉末化することによって、白色固体として、30 gの1-ベンジルオキシカルボニル-2-メチル-イソチオ尿素を得る。収率：30%；m/z 225 [M + H]。

40

【0144】

ステップ2：1-ベンジルオキシカルボニル-3-(4-メトキシ-ベンゾイル)-2-メチル-イソチオ尿素の合成

N,N-ジイソプロピルエチルアミン(diisopropylethylamine)(57.4 mL、445.0 mmol)、HOBT(54.0 g、356.0 mmol)およびEDC·HCl(68.0 g、356.0 mmol)を、室温で、1-ベンジルオ

50

キシカルボニル - 2 - メチル - イソチオ尿素 (40.0 g、178.0 mmol) の DMF (0.4 L) 中溶液に加える。この反応混合物を室温で14時間攪拌後、水を加え、混合物を濾過する。濾液をDCMで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮することによって、粗生成物を生成する。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、白色固体として、14 gの1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - イソチオ尿素を得る。収率：22%。¹H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.51 (3H, 2s), 3.87 (3H, 2s), 5.24 (2H, 2s), 6.90 (1H, d, 8.8 Hz), 7.01 (1H, d, 8.8 Hz), 7.33-7.45 (5H, m), 7.93 (1H, d, 8.8 Hz), 8.23 (1H, d, 9.2 Hz)

【0145】

10

ステップ3：[1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - カルバミン酸ベンジルエステルの合成

N, N - ジイソプロピルエチルアミン (diisopropylethylamine) (9.9 g、76.8 mmol) を、1 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (4 - メトキシ - ベンゾイル) - 2 - メチル - イソチオ尿素 (11.0 g、30.7 mmol) およびエチルヒドラジンシュウ酸塩 (11.6 g、76.8 mmol) の DMF (110.0 mL) 中溶液に加え、この反応混合物を50℃で12時間加熱する。氷およびエーテルを反応混合物に加え、2つの相を分離する。有機相を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、10 gの[1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - カルバミン酸ベンジルエステルを得る。これをさらなる精製なしで、次のステップで使用する。m/z 353 [M + H]。

20

【0146】

ステップ4：1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルアミンおよびN - [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - アセトアミドの合成

AcOH (40.0 mL) 中臭化水素酸を、[1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - カルバミン酸ベンジルエステル (10.0 g、28.4 mmol) に加え、この溶液を室温で3時間攪拌する。この反応混合物を濃縮し、残留物をエーテルで洗浄することによって、1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルアミンおよびN - [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - アセトアミド (87% / 13%) の混合物として7.0 gを得る。これを、いずれのさらなる精製なしに、次のステップで使用する。m/z 219 [M + H]、261 [M + H]。

30

【0147】

ステップ5：1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルアミンの合成

水酸化ナトリウム (10.7 g、269.2 mmol) を、7 gの1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルアミンおよびN - [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル] - アセトアミドのメタノール (100.0 mL) 中混合物に加え、この溶液を12時間還流させる。溶媒を減圧下で取り除き、水を加え、残留物をDCMで抽出する。有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、粗生成物を得る。これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、オフホワイト色の固体として、1.7 gの1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルアミンを得る。収率：3ステップに渡り25%、m/z 219 [M + H]；¹H NMR (500 MHz, MeOD) ppm 1.40 (3 H, t, J=7.25 Hz), 3.87 (3 H, s), 4.04 (2 H, q, J=7.17 Hz), 7.04 - 7.11 (2 H, m), 7.49 - 7.57 (2 H, m)。

40

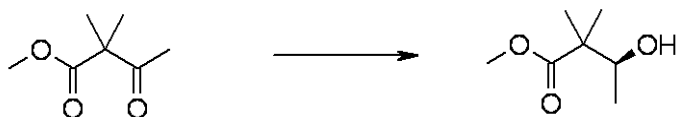
【0148】

50

中間体の合成

(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 酪酸メチルエステルの合成

【化38】

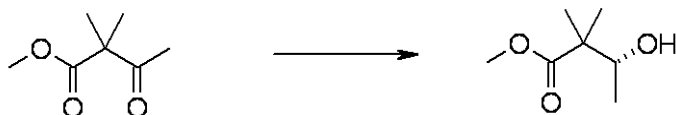


この反応は、100 - mLオートクレーブ内で行う。2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル (4 . 0 g、27 . 8 mmol) を、アルゴン雰囲気下、35 mL の脱気したメタノールに溶解する。ジクロロ [(S) - (-) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル] ルテニウム (I I) (230 . 0 mg、0 . 28 mmol) を加え、この反応混合物を窒素で2回パージし、水素で1回パージする。オートクレーブを水素で500 psi に加圧し、30 で40時間攪拌する。この後、セライトを介して、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮することによって、緑色の油として、*ee* が98% の、3 . 8 g の表題化合物を得る。収率：95%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.15 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.2 (6H, d, J = 5.2Hz), 2.6 (1H, br. s), 3.7 (3H, s), 3.9 (1H, q, J = 6.4Hz).

【0149】

(R) - 3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル - 酪酸メチルエステルの合成

【化39】

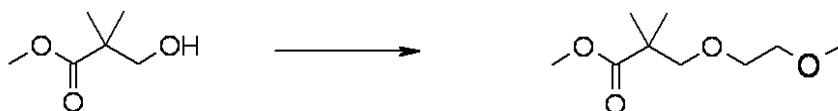


この反応は、100 - mLオートクレーブ内で行う。2 , 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル (4 . 0 g、27 . 8 mmol) を、アルゴン雰囲気下、35 mL の脱気したメタノールに溶解する。ジクロロ [(R) - (+) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル] ルテニウム (I I) (230 . 0 mg、0 . 28 mmol) を加え、この反応混合物を窒素で2回パージし、水素で1回パージする。オートクレーブを水素で500 psi に加圧し、30 で40時間攪拌する。この後、セライトを介して、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮することによって、緑色の油として、*ee* が96% の、3 . 8 g の表題化合物を得る。収率：95%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.15 (3H, d, J = 6.4Hz), 1.2 (6H, d, J = 5.2Hz), 2.6 (1H, br. s), 3.7 (3H, s), 3.9 (1H, q, J = 6.4Hz).

【0150】

3 - (2 - メトキシ - エトキシ) - 2 , 2 - ジメチル - プロピオン酸メチルエステルの合成

【化40】



鉱油中60%水素化ナトリウム (1 . 70 g、42 . 56 mmol) を、3 - ヒドロキシ - 2 , 2 - ジメチル (diethyl) - プロピオン酸 (propionic) メチルエステル (2 . 71 mL、21 . 28 mmol) のDMF (40 mL) 中溶液に加え、続いて2 - プロモエチルメチルエーテル (4 . 0 mL、42 . 56 mmol) を加え、この反応混合物を室温で3時間攪拌する。この後、反応混合物をNH₄Cl飽和水溶液でクエンチし、次いでDCMで2回抽出する。有機抽出物を合わせ、減圧下で濃縮することによって、表題化合物が生じる。収率：76%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.2 (6H, s), 3.4 (3H, s), 3.5 (2H, s), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m),

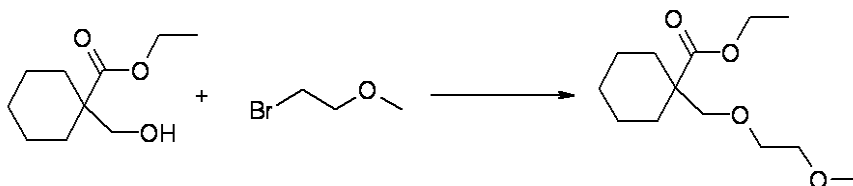
3.7 (3H, s).

【0151】

中間体の方法 A

1 - (2 - メトキシ - エトキシメチル) - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの合成

【化41】



10

1 - ヒドロキシメチル - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (2.0 g、10.9 mmol) を、0 で、60%水素化ナトリウム (0.86 g、21.7 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液に加え、この反応混合物を30分間攪拌する。2 - プロモエチルメチルエーテル (3.0 g、21.7 mmol) を10分間に渡り加え、次いでこの反応混合物を室温で14時間攪拌する。氷水および石油エーテル中の20%酢酸エチルを加える。2つの相を分離し、有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させる。濾過後、溶媒を減圧下で取り除くことによって、黄色の液体として、2.0 gの表題化合物を得る。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。m/z 245 [M+H]。

20

【0152】

中間体の方法 A に従い、以下の中間体を合成する。

【表18】

表XVIII

構造	収率[%]	m/z
	77	245 [M+H]
	65	227 [M+Na]
	34	177 [M+H]

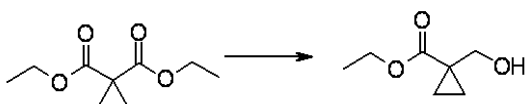
30

40

【0153】

1 - ヒドロキシメチル - シクロプロパンカルボン酸エチルエステルの合成

【化42】



水素化リチウムトリ - tert - ブトキシアルミニウム 1.0 M の THF (28.5 mL、28.5 mmol) 中溶液を、ジエチル 1, 1 - シクロプロパンジカルボキシレート

50

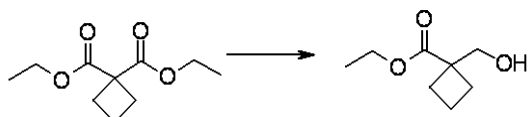
(2.0 mL, 11.4 mmol) の無水 THF (85.0 mL) 中溶液に加える。この反応混合物を 4 時間攪拌後、10 mL の水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウムの THF 中 1.0 M 溶液を加え、溶液を 18 時間攪拌する。この反応混合物を DCM で希釈し、1 N HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄する。無水 Na₂SO₄ 上で有機相を乾燥後、減圧下での溶媒の除去により、1.60 g の 1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸エチルエステルを得る。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率：85%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 0.88 (2H, q, J = 4.1 Hz), 1.21-1.33 (5H, m), 2.59 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz).

【0154】

中間体の方法 B :

1-ヒドロキシメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステルの合成

【化43】



水素化リチウムトリ-tert-ブトキシアルミニウム 1.0 M の THF (100.0 mL, 100.0 mmol) 中溶液を、-78°C でジエチル 1,1-シクロブタンジカルボキシレート (10.0 g, 50.0 mmol) の無水 THF (50.0 mL) 中溶液に加える。この反応混合物を室温で 14 時間攪拌後、10% KHSO₄ 水溶液を加え、この反応混合物を酢酸エチルで希釈する。2つの相を分離させ、有機相を水およびブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させる。濾過および減圧下での溶媒の除去により、5.0 g の 1-ヒドロキシメチル-シクロブタンカルボン酸エチルエステルを産生する。これをさらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率：63% ; m/z 159 [M+H]。

【0155】

中間体の方法 B に従い、以下の中間体を合成する。

【表19】

表XIX

構造	収率[%]	m/z [M+H]
	63	159
	50	173
	50	187

【0156】

中間体の方法 C :

メチル 2-メチルテトラヒドロ-2-フランカルボキシレートの合成

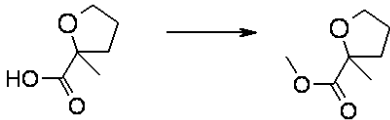
10

20

30

40

【化 4 4】



塩化チオニル (0.15 mL、2.1 mmol) を、0 で、2 - メチルテトラヒドロ - 2 - フランカルボン酸 (250 mg、1.9 mmol) のメタノール (2.0 mL) 中溶液に滴加する。反応混合物を室温まで戻した後、これを1時間加熱還流する。溶媒を減圧下で取り除き、粗原料をDCM中に溶解し、シリカのパッドを介して濾過する。溶媒を減圧下で除去することによって、276.0 mgのメチル 2 - メチルテトラヒドロ - 2 - フランカルボキシレートを生産する。これを、さらなる精製なしで、次のステップで使用する。収率：93%。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.49 (3H, s), 1.78-1.85 (1H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, m).

10

【0157】

以下の中間体を中間体の方法Cに従い合成する。

【表 2 0】

表XX

構造	¹ H-NMR	収率[%]	m/z [M+H]
	(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.49 (3H, s), 1.78-1.85 (1H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.92-4.02 (2H, m).	93	
	(400 MHz, クロロホルム-d) 2.10 - 2.24 (m, 2H), 3.07 - 3.14 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.79 - 4.01 (m, 4H)	定量的	131

20

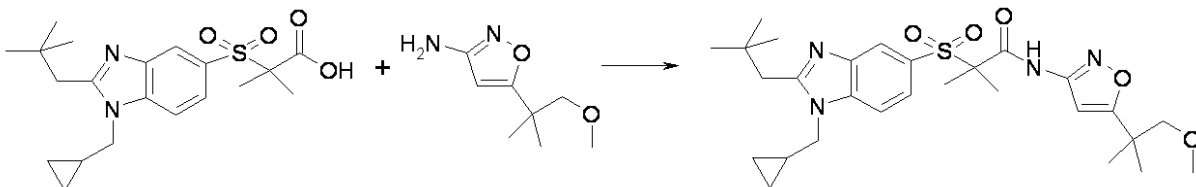
30

【0158】

アミドの方法 A :

2 - [1 - シクロプロピルメチル - 2 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホニル] - N - [5 - (2 - メトキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - プロピオンアミド (例 2 1) の合成

【化 4 5】



40

75 で2時間、塩化チオニル (1.5 mL) で処理することによって、対応する酸塩化物としての、300 mg (0.76 mmol) の 2 - [1 - シクロプロピルメチル - 2 - (2, 2 - ジメチル - プロピル) - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホニル] - 2 - メチル - プロピオン酸の活性化を行う。反応物を室温まで冷却し、過剰の塩化チオニルを減圧下で取り除く。粗製の酸塩化物を無水THF (5 mL) 中に溶解し、50 に加熱

50

する。次いでN, N - ジイソプロピルエチルアミン (0 . 1 6 m L 、 0 . 9 2 m m o l) を加え、続いてN, 5 - (2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソキサゾール - 3 - イルアミン (1 5 6 m g 、 0 . 9 2 m m o l) を加える。この反応物を75 で18時間攪拌する。この反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物をDCM (1 0 m L) とNaHCO₃飽和水溶液 (1 0 m L) との間に分配する。有機層を10%酢酸水溶液で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : D C M 、 0 ~ 2 0 % 酢酸エチル) で精製することによって、368mgの2 - [1 - シクロプロピルメチル - 2 - (2 , 2 - ジメチル - プロピル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - スルホニル] - N - [5 - (2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソキサゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - プロピオンアミドが生じる。収率 : 8 8 % 、 E S - M S : m / z 5 4 5 [M + H]

10

表X X I Iの化合物、アミドの方法Aを本手順に従い生成するが、以下の変更に注意されたい。例19については、テトラヒドロピラン保護基の除去はまた、これらの条件下でも達成され、粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : D C M 、 0 ~ 5 0 % 酢酸エチル) で精製し、続いてTBMEで粉砕する。

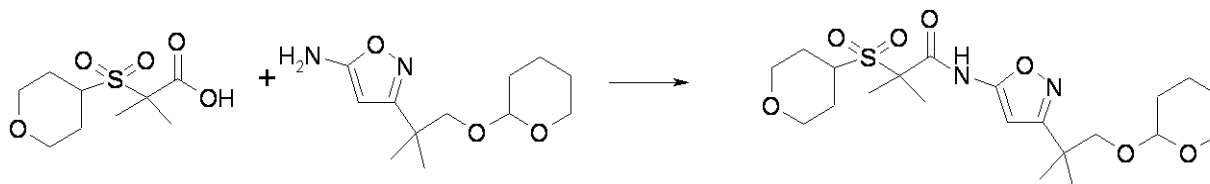
【 0 1 5 9 】

アミドの方法B :

N - { 3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (例 7 1) の合成

20

【 化 4 6 】



トルエン (0 . 7 2 L) 中の塩化チオニル (6 3 m L 、 0 . 8 8 m o l) およびDMF (c a t . 、 1 0 m o l %) で、100 で2時間処理することによって、対応する酸塩化物としての、103g (0 . 4 4 m o l) の2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオン酸の活性化を行う。この反応物を室温に冷却し、新鮮なトルエン (0 . 3 L) を加えながらトルエン (0 . 3 L) を蒸留で取り除く。この工程を1回繰り返す。

30

【 0 1 6 0 】

この酸塩化物溶液を、70g (0 . 2 9 m o l) の3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソキサゾール - 5 - イルアミンと101mL (0 . 5 8 m o l) のN, N - ジイソプロピルエチルアミンのトルエン (0 . 2 8 L) 中攪拌懸濁液に、35 で0.5時間に渡り滴加する。完全に添加した後、この反応物を17時間60 に加熱する。この反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で取り除く。残留物を酢酸エチル (2 . 8 L) 中に溶解し、水 (2 x 2 . 8 L) 、ブライン (2 . 8 L) で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮し、残留物を、乾式フラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出液 : ヘプタン、10 ~ 4 0 % 酢酸エチル) で2回精製することによって、103gのN - { 3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドが生じる。収率 : 8 0 % ; E S - M S : m / z 4 8 1 [M + N a] 、 3 7 5 [M + H - C₅H₈O]

40

【 0 1 6 1 】

N - { 3 - [1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - エチル] - イソキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの代替の合成法

50

3791 gの2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオン酸を28.5 Lのトルエン中に懸濁させる。5 Lの溶媒を蒸留して微量の水を取り除く。5 Lのトルエンおよび20 mLのジメチルホルムアミドの添加後、1398 mLの塩化チオニルを55 で加える。混合物を3.5時間加熱還流する。次いで35 Lのトルエンを同時に添加しながら、35 Lの溶媒を蒸留する。溶液を45 に冷却後、16 Lのトルエン中に溶解した3854 gの3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イルアミンおよび3295 mLのN,N-ジイソプロピルエチルアミンを70 で、30分の間加える。滴下漏斗を2 Lのトルエンで2回すすぐ。懸濁液を16時間30 で攪拌する。この混合物を20 Lの水に加える(1 Lのトルエンで再洗浄する)。相の分離後、有機層を20 Lの水で再び洗浄する。有機層をこの反応物容器に戻し(1 Lのトルエンで2回再洗浄する)、31.5 Lの溶媒を蒸留する。溶液を54 で保ちながら、残留物に、40 Lのメチルシクロヘキサンを加える。この混合物を23 に冷却し、種結晶を加える。懸濁液を、1 に冷却しながら、2.5時間攪拌する。懸濁液を濾過し、メチルシクロヘキサンとトルエンの4:1混合物5 Lで濾過ケーキを洗浄する。濾過ケーキを乾燥させた後、6866 gの生成物を得た。ES-MS: m/z 459 [M+H]; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 1.26 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.68 (6H, s), 1.35-1.72 (8H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 3.32-3.42 (4H, m), 3.60-3.69 (3H, m), 3.84-3.91 (2H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 6.35 (1H, s), 11.29 (1H, s).

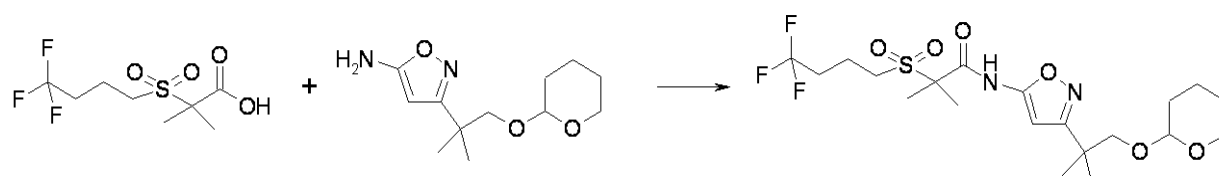
10

【0162】

20

N-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオンアミド(例36)の合成。

【化47】



トルエン(0.7 L)中、100 で6時間、塩化チオニル(50 mL、0.55 mol)およびDMF(cat., 10 mol%)で処理することにより、対応する酸塩化物としての72 g(0.27 mol)の2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオン酸の活性化を行う。この反応物を室温に冷却し、新鮮なトルエン(0.2 L)を添加しながら、トルエン(0.2 L)を蒸留で取り除く。この工程を2回繰り返す。

30

この酸塩化物溶液を、56 g(0.23 mol)の3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イルアミンおよび92 mL(0.55 mol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンのトルエン(0.3 L)中攪拌懸濁液に、35 で0.5時間に渡り滴加する。完全に添加した後、この反応物を17時間60 に加熱する。この反応物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で取り除く。残留物を酢酸エチル(1 L)中に溶解し、NaHCO₃飽和水溶液(0.7 L)、ブライン(0.7 L)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を乾式フラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶出液:ヘプタン、30%酢酸エチル)で2回精製することによって、85 gのN-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオンアミドが生じる。収率:64%; ES-MS: m/z 483 [M-H]; ¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.36 (6H, d, J=13.12 Hz), 1.45 - 1.73 (5H, m), 1.74 - 1.87 (7H, m), 2.15 - 2.25 (2H, m), 2.27 - 2.40 (2H, m), 3.11 (2H, t, J=7.55 Hz), 3.38 (1H, d, J=9.31 Hz), 3.46 - 3.53 (1H, m), 3.75 - 3.84 (2H

40

50

, m), 4.59 (1 H, t, J=3.43 Hz), 6.37 (1 H, s), 9.24 (1 H, s)

【 0 1 6 3 】

表 X X I I の化合物、アミドの方法 B を、本手順に従い生成するが、以下の変更に注意されたい。例 7 2 については、亜鉛粉 (0 . 1 当量) を反応混合物に加える。例 8 2 については、反応を T H F 中で実施する。例 5 6 および 5 7 は、A g i l e n t 1 1 0 0 H P L C システム上で、C h i r a l p a k A D - H 分取カラム 2 × 2 5 c m 上での、例 4 9 のキラルクロマトグラフィーを介して得る。移動相：6 0 % (エタノール：メタノール：イソプロパノールの 1 : 1 : 1 混合物) : 4 0 % ヘプタン、流速：8 m l / 分、検出器：U V @ 2 5 0 n m 。

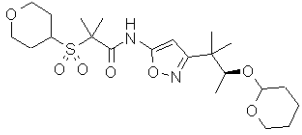
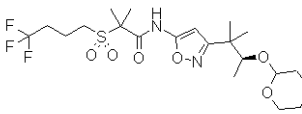
本方法に従い、以下のアミドを生成する。

10

【 0 1 6 4 】

【表 2 1】

表XXI

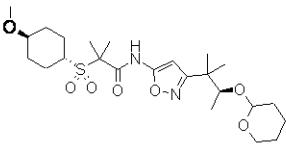
構造	¹ H-NMR	収率 [%]	m/z
	<p>約1:1 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.28 (3H, s, 異性体A), 1.30 (3H, s, 異性体A), 1.35 (3H, s, 異性体B), 1.36 (3H, s, 異性体B), 1.42-1.70 (5H, m, 異性体A+B), 1.73 (6H, s, 異性体A), 1.74 (6H, s, 異性体B), 1.75-2.03 (5H, m, 異性体A+B), 3.30-3.50 (4H, m, 異性体A+B), 3.66-3.94 (2H, m, 異性体A+B), 3.99-4.10 (2H, m, 異性体A+B), 4.48-4.55 (1H, m, 異性体A), 4.68-4.75 (1H, m, 異性体B), 6.29 (1H, s, 異性体A), 6.32 (1H, s, 異性体B), 9.53 (1H, s, 異性体A), 9.54 (1H, s, 異性体B).</p>	87	473 [M+H]
	<p>約1:1 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体B), 1.35 (6H, s, 異性体A), 1.45-1.88 (6H, m, 異性体A+B), 1.75 (6H, s, 異性体A+B), 2.10-2.23 (2H, m, 異性体A+B), 2.23-2.40 (2H, m, 異性体A+B), 3.10 (2H, t, 異性体A+B), 3.28-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.65-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.52-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.75 (1H, m, 異性体A), 6.33 (1H, s, 異性体B), 6.38 (1H, s, 異性体A), 9.19 (1H, s, 異性体A), 9.20 (1H, s, 異性体B).</p>	85	499 [M+H]

20

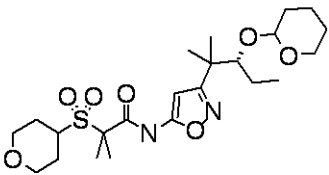
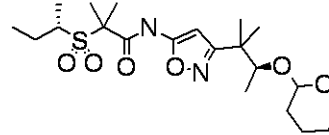
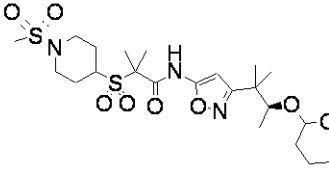
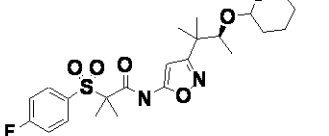
30

40

【 0 1 6 5 】

	<p>約1:1ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.31 (3H, s, 異性体B), 1.35 (6H, s, 異性体A), 1.45-1.88 (6H, m, 異性体A+B), 1.75 (6H, s, 異性体A+B), 2.10-2.23 (2H, m, 異性体A+B), 2.23-2.40 (2H, m, 異性体A+B), 3.10 (2H, t, 異性体A+B), 3.28-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.65-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.52-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.75 (1H, m, 異性体A), 6.33 (1H, s, 異性体B), 6.38 (1H, s, 異性体A), 9.19 (1H, s, 異性体A), 9.20 (1H, s, 異性体B).</p>	75	499 [M+H]	10
	<p>^aLC-MS保持時間:1.48分</p>	定量的(精製なし)	501 [M+H]	20
	<p>約1:1.66ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.84 (3H, t, 異性体A), 0.93 (3H, t, 異性体B), 1.28 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体B), 1.33 (3H, s, 異性体A), 1.36 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (7H, m, 異性体A+B), 1.73 (6H, s, 異性体A+B), 1.77-2.01 (5H, m, 異性体A+B), 3.30-3.60 (5H, m, 異性体A+B), 3.79-3.97 (1H, m, 異性体A+B), 3.97-4.07 (2H, m, 異性体A+B), 4.39-4.45 (1H, m, 異性体B), 4.58-4.64 (1H, m, 異性体A), 6.28 (1H, s, 異性体B), 6.32 (1H, s, 異性体A), 9.51 (1H, s, 異性体A), 9.54 (1H, s, 異性体B).</p>	57	487 [M+H]	30

【 0 1 6 6 】

	<p>約1:1.25 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.84 (3H, t, 異性体A), 0.93 (3H, t, 異性体B), 1.28 (3H, s, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.33 (3H, s, 異性体A), 1.36 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (7H, m, 異性体A+B), 1.73 (6H, s, 異性体A+B), 1.77-2.01 (5H, m, 異性体A+B), 3.30-3.60 (5H, m, 異性体A+B), 3.79-3.97 (1H, m, 異性体A+B), 3.97-4.07 (2H, m, 異性体A+B), 4.39-4.45 (1H, m, 異性体B), 4.58-4.64 (1H, m, 異性体A), 6.28 (1H, s, 異性体B), 6.32 (1H, s, 異性体A), 9.51 (1H, s, 異性体A), 9.54 (1H, s, 異性体B).</p>	59	487 [M+H]	10
	<p>^aLC-MS保持時間:1.55分</p>	81	445 [M+H]	20
	<p>約1:1 ジアステレオマー2種の混合物: (500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.02 (2H, d, J=6.10 Hz), 1.18 (2H, d, J=6.41 Hz), 1.23 - 1.35 (8H, m), 1.38 (6H, d, J=2.90 Hz), 1.42 - 1.89 (26H, m + 水), 1.95 - 2.18 (8H, m), 2.77 - 2.88 (10H, m), 3.27 - 3.39 (2H, m), 3.48 (2H, dd, J=10.53, 4.88 Hz), 3.75 - 3.97 (6H, m), 4.54 - 4.58 (1H, m), 4.75 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.35 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.47 (1H, s)</p>	44	572 [M+Na]	30
	<p>^aLC-MS保持時間:1.57分</p>	80	483 [M+H]	

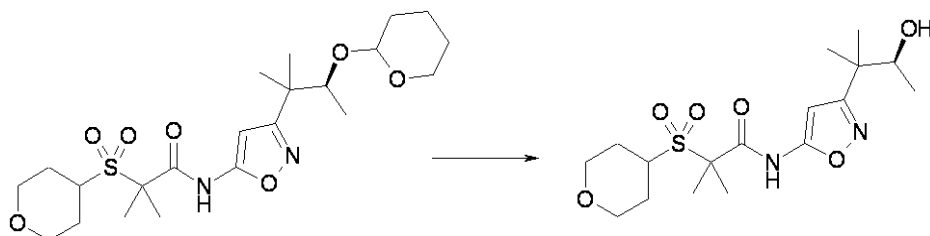
a) ESI + イオンモード、Agilent Eclipse plus C18カラム (1.8 μ m、3.0 \times 50 mm)。勾配: 12% B から 30% B (0分から0.25分)、30% B から 40% B (0.25分から0.30分)、40% B から 95% B (0.30分から1.19分)、95% B から 100% B (1.19分から1.75分)。流速: 1.5 mL / 分。A = (水 + 0.1% ギ酸)、B = (アセトニトリル + 0.1% ギ酸)。ダイオードアレイ検出器。

【0167】

アミドの方法 B1: PPTSでの脱保護

N-[3-(S)-2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-プロピル]-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)プロピオンアミド(例6)の合成

【化48】



N - { 3 - [(S) - 1 , 1 - ジメチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピル] - イソオキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - 10
 ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (1 . 1 4 g , 2 . 4 1 m m o l) および
 ピリジニウム p - トルエンスルホネート (1 2 0 . 6 3 m g , 0 . 4 8 m m o l) のエタ
 ノール (1 1 m L) 中溶液を、6 5 ° C で 3 時間攪拌する。この後、反応混合物を減圧下
 で濃縮し、酢酸エチルと水との間に分配する。層を分離させ、水層を一度酢酸エチルで抽
 出する。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃
 縮する。生成した固体をエタノール中で粉末化し、濾過することによって、表題化合物が
 生じる。収率：7 6 . 4 % ; (4 0 0 M H z , クロロホルム-d) ppm 1.15 (3H, d), 1.28 (6
 H, s), 1.72 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2.26 (1H, d), 3.32-3.
 43 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6.29 (1H, s) , 9.62 (1H, s) . E S - M S : m / z 389 [M + H] . 20

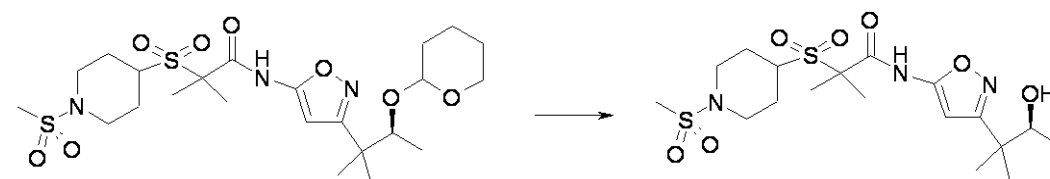
表 X X I I 、アミドの方法 B 1 の化合物を本手順に従い生成する。

【0168】

アミドの方法 B 2 : M P - T s O H での脱保護

N - { 3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 , 2 - オキ
 サゾール - 5 - イル } - 2 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - スルホニル) - 2
 - メチルプロパンアミド (例 7 2) の合成

【化49】



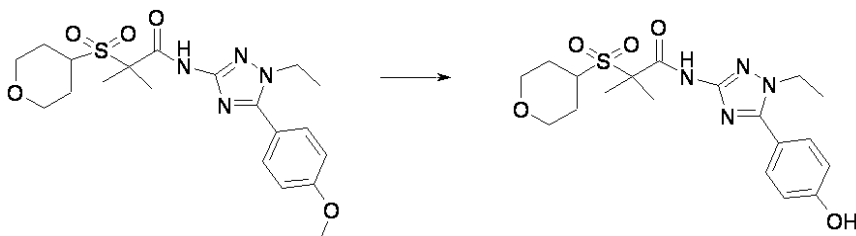
1 9 2 m g (0 . 3 5 m m o l) の 2 - (1 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - スル
 ホニル) - 2 - メチル - N - { 3 - [(3 S) - 2 - メチル - 3 - (オキサン - 2 - イル
 オキシ) ブタン - 2 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル } プロパンアミドの D C
 M / メタノール (1 / 1 , 4 m L) 中溶液を、室温で 1 8 時間、2 4 1 m g (1 . 4 0 m
 m o l) の M P - T s O H 樹脂 (添加量 3 . 3 m m o l / g) で処理する。樹脂を濾過で
 取り除き、D C M およびメタノールで交代に洗浄する。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、
 生成した残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : ヘプタン、5 0 ~ 1 0 0
 % 酢酸エチル) で精製することによって、1 6 3 m g の N - { 3 - [(3 S) - 3 - ヒド
 ロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル] - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル } - 2 - (1
 - メタンスルホニルピペリジン - 4 - スルホニル) - 2 - メチルプロパンアミドを生じる
 。収率：7 8 % 、 E S - M S : m / z 4 6 6 [M + H] 40

【0169】

アミドの方法 C :

N - [1 - エチル - 5 - (4 - ヒドロキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾ
 ール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロ
 ピオンアミド (例 3 9) の合成

【化50】



以下の参考文献の適応によって、記載の通り調製：

Van Muijlwijk-Koezen et al. J. Med. Chem. 2001, 44, (749-762).

10

【0170】

446 mg (1.02 mmol) の N-[1-エチル-5-(4-メトキシ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミドのエタンチオール (5 mL) 中溶液に、801 mg (3.01 mmol) の三臭化アルミニウムを加える。この反応物を室温で3時間攪拌する。この反応物を 6 M HCl 水溶液 (2 mL) の添加によりクエンチする。生成した沈殿物を濾過で単離し、メタノールで洗浄し、室温でさらに3時間、エタンチオール (5 mL) 中の 801 mg (3.01 mmol) のアルミニウムトリプロミドで再び処理する。6 M の HCl 水溶液 (2 mL) の添加により、反応をクエンチする。水層を酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出する。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物を質量分析による分取 HPLC (中性の方法) で精製することによって、110 mg の N-[1-エチル-5-(4-ヒドロキシ-フェニル)-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミドを得る。収率：26%、ES-MS : m/z 423 [M+H]。

20

【0171】

表 XXI、アミドの方法 C の化合物を本手順に従い生成するが、以下の変更に注意されたい：例 26、76、78、81、83、85 および 86 に関しては、AlBr₃ の代わりに AlCl₃ を使用する；例 22 は、化合物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶出液：DCM、0~50% EtOAc) で精製する。

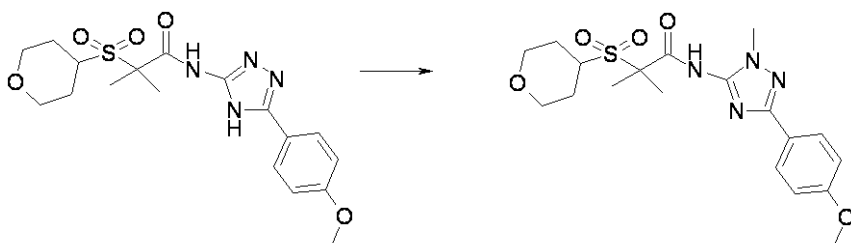
30

【0172】

アミドの方法 D：

N-[5-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミド (例 20) の合成

【化51】



40

238 mg (0.58 mmol) の N-[5-(4-メトキシ-フェニル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミド (アミドの方法 A に従い調製) の無水 THF (2 mL) 中溶液に、室温で、94 mg (2.32 mmol) の水素化ナトリウム (鉱油中 60% 分散液) を加える。この反応混合物を 1 時間攪拌し、次いで 145 μL (2.32 mmol) のヨウ化メチルを加える。この反応物を室温で 1 時間攪拌する。この反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出する (3 × 10 mL)。

50

合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をメタノールで粉末化し、生成した沈殿物を質量分析による分取 HPLC (中性の方法) で精製することによって、90 mg の N - [5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 2 - メチル - 2 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドを得る。収率 : 97%、ES - MS : m / z 423 [M + H]。

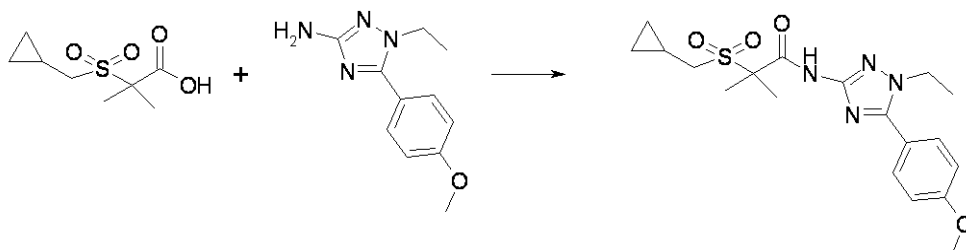
表 X X I I の化合物、アミドの方法 D を、本手順に従い生成する。

【 0 1 7 3 】

アミドの方法 E :

2 - シクロプロピルメタンスルホニル - N - [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - プロピオンアミド (例 3 7) の合成

【 化 5 2 】



塩化チオニル (3 mL) で 50 ℃ で 3 時間、処理することにより、対応する酸塩化物としての、0.43 g (2.09 mmol) の 2 - シクロプロピルメタンスルホニル - 2 - メチル - プロピオン酸の活性化を行う。この反応物を室温に冷却し、過剰な塩化チオニルを減圧下で取り除く。粗製の酸塩化物を THF (5 mL) 中に溶解し、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.39 mL、2.25 mmol) 溶液を加え、これに続いて 0.30 g (1.38 mmol) の 1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イルアミンを加える。完全に添加した後この反応物を 18 時間 70 ℃ に加熱する。この反応物を室温に冷却し、反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、 NaHCO_3 飽和水溶液 (20 mL) で洗浄する。合わせた有機層を Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物を DCM / エーテル (1 / 1、10 mL) 中でスラリー状にすることによって、0.52 g の 2 - シクロプロピルメタンスルホニル - N - [1 - エチル - 5 - (4 - メトキシ - フェニル) - 1 H - [1 , 2 , 4] トリアゾール - 3 - イル] - 2 - メチル - プロピオンアミドが生じる。収率 : 92% ; ES - MS : m / z 407 [M + H]

表 X X I I の化合物、アミドの方法 E を本手順に従い生成するが、以下の変更に注意されたい。実施 17 については、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : DCM、0 ~ 30% 酢酸エチル) で精製する。

【 0 1 7 4 】

アミドの方法 F :

酢酸 2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピルエステル (例 1) の合成

【 化 5 3 】



無水酢酸 (24 μL 、0.26 mmol) および触媒量の DMAP を、N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチ

10

20

30

40

50

ル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (80 . 0 m g 、 0 . 21 m m o l) およびピリジン (21 μ L 、 0 . 26 m m o l) の無水 D C M (2 . 1 m L) 中溶液に順に加える。この溶液を、出発物質が完全に消耗されるまで室温で攪拌する。溶媒除去後、減圧下で、この粗原料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、71 m g の酢酸 2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピルエステルを得る。収率 : 80 % ; m / z 417 [M + H] 。

【 0175 】

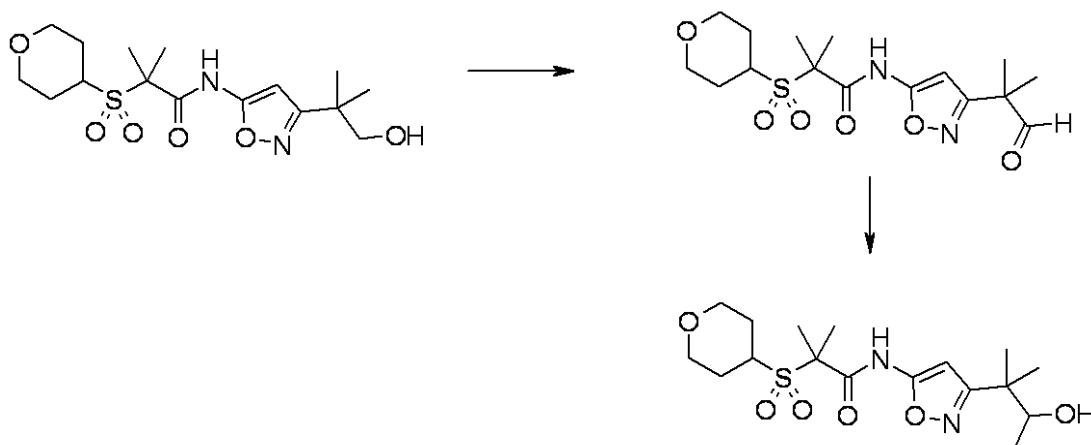
表 X X I I の化合物、アミドの方法 F を、本手順に従い生成するが、以下の変更に注意されたい。例 2 については、2 . 3 当量のピリジンおよび 1 . 5 当量の塩化ピバロイルを加える。

【 0176 】

アミドの方法 G :

N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - プロピル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (例 3) の合成

【化 54】



ステップ 1 : N - [3 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの合成

D e s s - M a r t i n ペルヨージナン (950 g 、 2 . 24 m m o l) を、N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (600 m g 、 1 . 60 m m o l) (アミドの方法 B 1 または B 2 を参照されたい) の D C M (10 m L) 中溶液に加える。この反応混合物を室温で 40 分間攪拌する。この後、反応混合物を、50 m L (1 : 1) の N a H C O ₃ 飽和水溶液およびチオ硫酸ナトリウム飽和水溶液でクエンチし、室温で 3 時間攪拌し、次いで D C M で 3 回抽出する。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物を得る。収率 : 定量的。¹H NMR (400 M H z , D M S O - d) ppm 1.4 (6H , s) , 1.65 (2H , m) , 1.7 (6H , s) , 1.8 (2H , m) , 3.4 (2H , m) , 3.9 (3H , m) , 6.4 (1H , s) , 9.6 (1H , s) , 11.5 (1H , s) 。

【 0177 】

ステップ 2 : N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - プロピル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの合成

N - [3 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (

792 mg、2.13 mmol) の DCM (16 mL) 中冷却 (-20) 溶液に、1.4 M のメチルマグネシウムプロミドトルエン / THF 溶液 (75 : 25) を 10 分間に渡り、滴加する。1.4 M メチルマグネシウムプロミドトルエン / THF 溶液の 1 / 3 を添加後、DCM (7 mL) を添加する。添加後、この反応混合物を冷浴内で攪拌し、30 分後、ゆっくりと 3 まで温める。この後、反応混合物を NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機物を組み合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。固体を DCM (30 mL) 中に溶解し、PS-TsNHNH₂ (200 mg、0.55 mmol) を加え、混合物を振盪機上に 1 時間置く。この後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。分取 HPLC での精製によって、表題化合物を得る。収率 : 80 % ; m / z 389 [M + H]。

10

【0178】

表 XXI の化合物、アミドの方法 G を、本手順に従い生成する。例 7 は、Agilent 1100 HPLC システム上で、Chiralcel OD-H 分取カラム 2 x 25 cm 上での、例 3 のキラルクロマトグラフィーを介して得る。移動相 : 85 % ヘプタン : 15 % イソプロパノール (0.5 % ジエチルアミンと共に)、流速 : 0.85 mL / 分、ダイオードアレイ検出器。

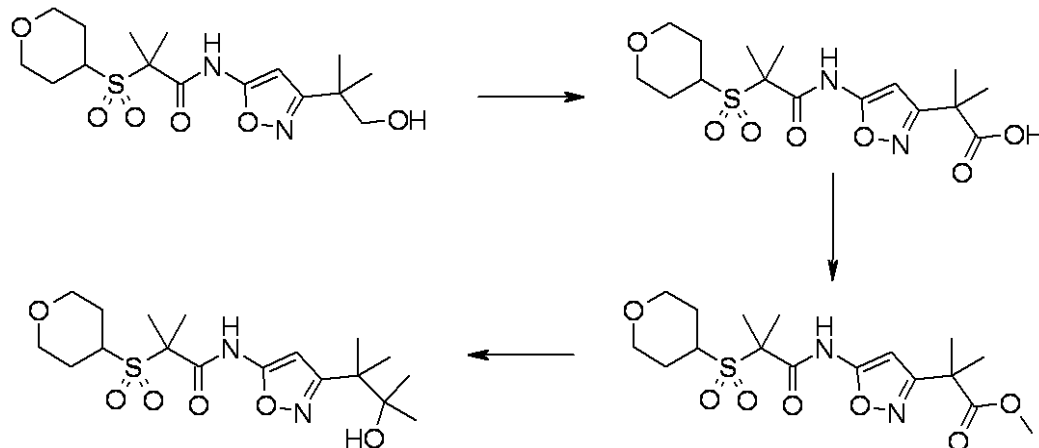
【0179】

アミドの方法 H :

N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 , 2 - トリメチル - プロピル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (例 8) の合成

20

【化55】



30

ステップ 1 : 2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピオン酸の合成

Jones 試薬 (1.28 mL、10.24 mmol) を、0 で、N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (560 mg、1.50 mmol) のアセトン (4 mL) とジクロロメタン (4 mL) の混合物中溶液に滴加する。この反応混合物を 0 で 3 分間攪拌し、次いで室温で 2.5 時間攪拌する。この後、反応混合物をアセトンで希釈し、セライトを介して濾過し、セライトをアセトンで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮する。残留物を水中に分散し、濾過することによって、表題化合物が生じる。収率 : 64 % ; m / z 389 [M + H]。

40

【0180】

ステップ 2 : 2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピオン酸メチルエステルの合成

50

2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピオン酸 (208 mg、0.54 mmol) を、アセトニトリル (5 mL) 中に分散させる。1, 8 - ジアザピシクロ [5, 4, 0] ウンデカ - 7 - エン (0.096 mL、0.64 mmol) を加え、続いてヨウ化メチル (0.073 mL、1.18 mmol) を加える。この反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌する。この後、反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することによって、表題化合物を得る。メタノール / DCM を用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、表題化合物を得る。収率：79%； m/z 403 [M + H]。

10

【0181】

ステップ 3：N - [3 - (2 - ヒドロキシ - 1, 1, 2 - トリメチル - プロピル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの合成

2 - メチル - 2 - { 5 - [2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソオキサゾール - 3 - イル } - プロピオン酸メチルエステル (139 mg、0.35 mmol) の THF (3 mL) 中の冷却した (-10) 溶液に、窒素雰囲気下、メチル塩化マグネシウム (THF 中 3 M 溶液、0.52 mL、1.56 mmol) を 3 分に渡り滴加する。添加後、この反応混合物を室温で 4 時間攪拌する。この後、追加のメチル塩化マグネシウム (THF 中 3 M 溶液、0.52 mL、1.56 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を 1 時間継続する。この後、反応混合物を NH_4Cl 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。メタノール / DCM を用いたシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、表題化合物を得る。収率：53%； m/z 403 [M + H]。

20

【0182】

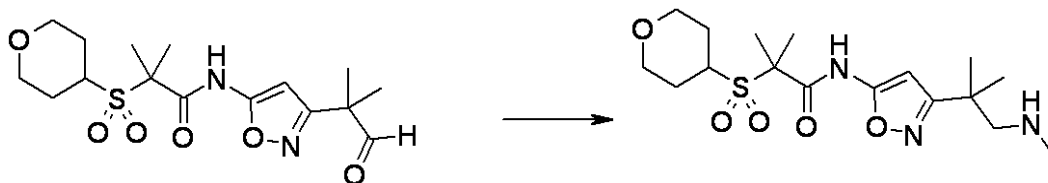
表 X X I I の化合物、アミドの方法 H を、本手順に従い生成する。

アミドの方法 I：

N - [3 - (1, 1 - ジメチル - 2 - メチルアミノ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (例 70) の合成

30

【化 56】



N - [3 - (1, 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (50 mg、0.13 mmol) (アミドの方法 G を参照されたい) の THF (0.5 mL) 中溶液に、メチルアミン (THF 中 2 M 溶液、0.25 mL、0.5 mmol) および 2.44 mmol / g の MP - シアノボロハイドライド (137 mg、0.34 mmol) を加える。この反応混合物を振盪機の上に 2 時間乗せておく。この後、追加のメチルアミン (THF 中 2 M 溶液、0.13 mL、0.26 mmol) および 2.44 mmol / g の MP - シアノボロハイドライド (137 mg、0.34 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を 18 時間継続する。この後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。分取 HPLC での精製により、表題化合物を得る。収率：21%； m/z 388 [M + H]。

40

【0183】

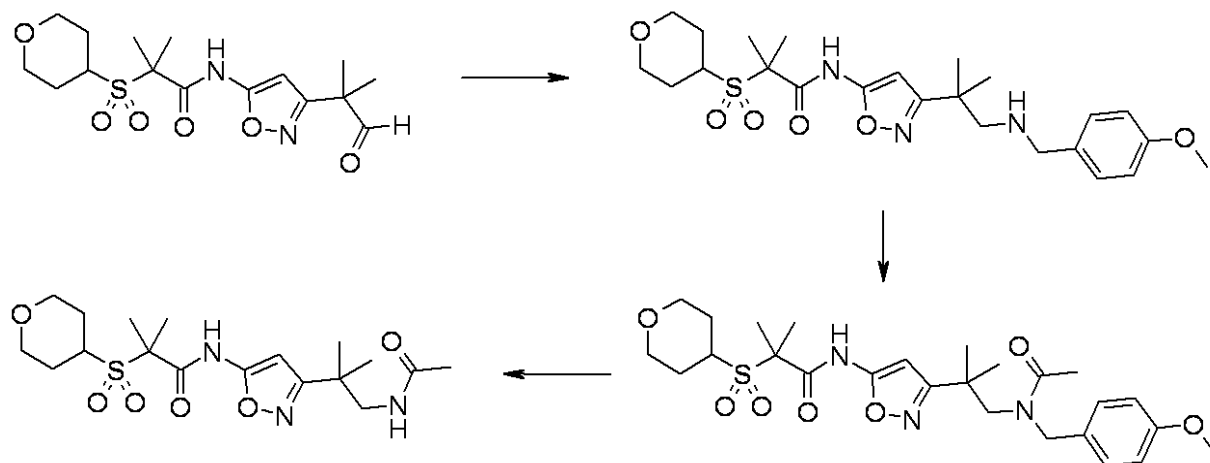
50

表 X X I I の化合物、アミドの方法 I を、本手順に従い生成する。

アミドの方法 J :

N - [3 - (2 - アセチルアミノ - 1 , 1 - ジメチル - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (例 4 3) の合成

【化 5 7】



10

ステップ 1: N - { 3 - [2 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの合成

20

N - [3 - (1 , 1 - ジメチル - 2 - オキソ - エチル) - イソオキサゾール - 5 - イル] - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (130 mg、0.35 mmol) の THF (2 mL) 中溶液に、4 - メトキシベンジルアミン (0.055 mL、0.42 mmol) および 2.7 mmol / g の MP - トリアセトキシボロハイドライド (323 mg、0.87 mmol) を加える。この反応混合物を振盪機上に 18 時間乗せておく。この後、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。メタノール / DCM を用いたシリカゲルの上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、表題化合物を得る。収率: 83%、LC - MS 保持時間: 1.23 分。ESI + イオンモード。Zorbax SB - C18 カラム (3.5 μm、4.6 × 30 mm)。勾配: 5% B から 80% B (0 分から 1.7 分)、80% B から 95% B (1.7 分から 2 分)、95% B から 95% B (2 分から 2.1 分)。流速: 2.5 mL / 分。A = (水 + 0.1% ギ酸) B = (アセトニトリル + 0.1% ギ酸)。ダイオードアレイ検出器; m / z 494 [M + H]。

30

【0184】

ステップ 2: N - (3 - { 2 - [アセチル - (4 - メトキシ - ベンジル) - アミノ] - 1 , 1 - ジメチル - エチル } - イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミドの合成

40

N - { 3 - [2 - (4 - メトキシ - ベンジルアミノ) - 1 , 1 - ジメチル - エチル] - イソオキサゾール - 5 - イル } - 2 - メチル - 2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - スルホニル) - プロピオンアミド (143 mg、0.29 mmol) の THF (1.5 mL) 中溶液に、ピリジン (0.035 mL、0.44 mmol) および塩化アセチル (0.031 mL、0.44 mmol) を加える。この反応混合物を室温で 3.5 時間攪拌する。この後、追加のピリジン (0.018 mL、0.22 mmol) および塩化アセチル (0.016 mL、0.22 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を 1 時間継続する。この後、反応混合物を NaHCO₃ 飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出する。有機抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。メタノール / DCM を用いたシリカゲルの上でのフラッシュクロマトグラフィーでの精製によって、表題化合物を得る。収率: 75%、LC - MS 保持時間: 1.62 分。ESI

50

+イオンモード。Zorbax SB-C18カラム(3.5 μm、4.6 × 30 mm)。勾配：5% Bから80% B(0分から1.7分)、80% Bから95% B(1.7分から2分)、95% Bから95% B(2分から2.1分)。流速：2.5 mL/分。A = (水 + 0.1% 酢酸)、B = (アセトニトリル + 0.1% 酢酸)。ダイオードアレイ検出器；m/z 536 [M + H]。

【0185】

ステップ3：N-[3-(2-アセチルアミノ-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミドの合成

N-(3-{2-[アセチル-(4-メトキシ-ベンジル)-アミノ]}-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル)-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-スルホニル)-プロピオンアミド(116 mg、0.22 mmol)のアセトニトリル(2 mL)と水(0.7 mL)の混合物中溶液に、硝酸セリウムアンモニウム(476 mg、0.87 mmol)を加える。この反応混合物を室温で40分間攪拌する。この後、反応混合物をNaHCO₃飽和水溶液でクエンチし、酢酸エチルで3回抽出する。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。分取HPLCでの精製により、表題化合物を得る。収率：4%；m/z 416 [M + H]。

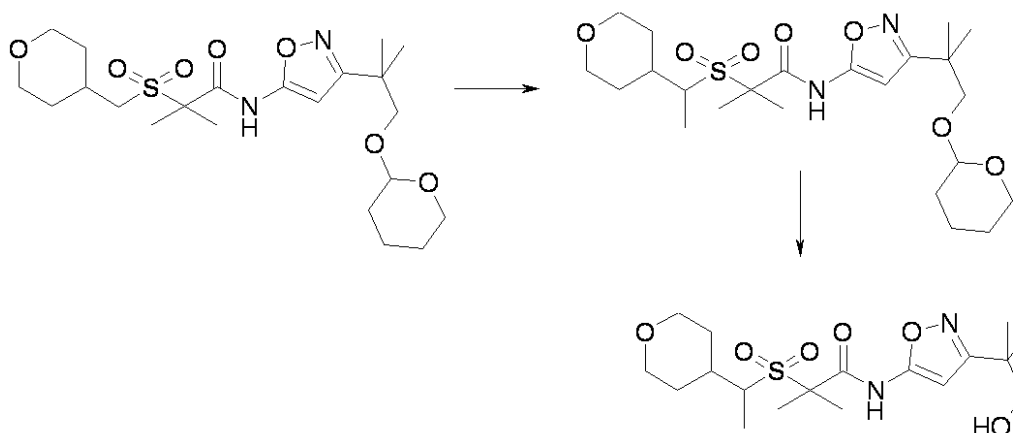
【0186】

表XXIIの化合物、アミドの方法Jを、本手順に従い生成する。

アミドの方法K：

N-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミド(例35)の合成

【化58】



ステップ1：N-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミドの合成

0.4 g (0.85 mmol)のN-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イルメタンスルホニル)-プロピオンアミド(方法B、ステップ1に従い合成)の無水THF(5 mL)中溶液を、窒素下で、-78℃に冷却する。n-ブチルリチウムのヘキサン(1 mL)中2.5 M溶液を滴加する。この反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、続いて0.11 mL(1.69 mmol)のヨウ化メチルを加える。この反応物を室温まで温め、18時間攪拌する。この混合物を、水(5 mL)の添加によりクエンチし、有機溶媒を減圧下で取り除く。水性残留物をDCM(2 × 10 mL)で抽出する。合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過する。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を質量分析による分取LC(中

性的方法)で精製することによって、0.1gのN-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミドを得る。収率：24%、ES-MS：403[M+H]。

【0187】

ステップ2：N-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミドの合成

100mg(0.24mmol)のN-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミドのDCM/エタノール(1/1、10mL)中溶液を、室温で18時間、145mg(0.48mmol)のMP-TsOH樹脂(添加量3.3mmol/g)で処理する。樹脂を濾過で取り除き、DCM(10mL)およびメタノール(10mL)で洗浄する。合わせた濾液を減圧下で濃縮し、生成した残留物をヘプタン/酢酸エチル(7/3)中でスラリー化することによって、74mgのN-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-[1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エタンスルホニル]-プロピオンアミドが生じる。収率87%：ES-MS：m/z 403[M+H]。

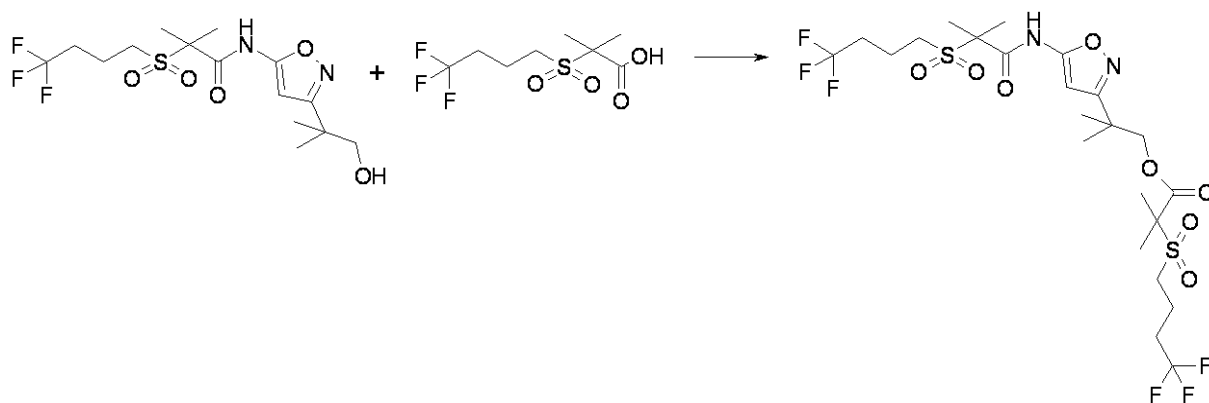
【0188】

表XXIIの化合物、アミドの方法Kを、本手順に従い生成する。

アミドの方法L：

2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオン酸2-メチル-2-{5-[2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオニルアミノ]-イソキサゾール-3-イル}-プロピルエステル(例40)の合成

【化59】



80 で4時間、トルエン(2mL)中の塩化チオニル(0.08mL、1.07mmol)およびDMF(1滴)で処理することによって、対応する酸塩化物としての、0.14g(0.53mmol)の2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオン酸の活性化を行う。この反応物を室温まで冷却し、蒸留でトルエン(1mL)を取り除きながら、新鮮なトルエン(1mL)を添加する。この方法を一度繰り返す。

【0189】

この酸塩化物溶液を、0.21g(0.53mmol)のN-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(4,4,4-トリフルオロ-ブタン-1-スルホニル)-プロピオンアミド(方法Bに従い合成)および0.18mL(1.07mmol)のN,N-ジイソプロピルエチルアミンのトルエン(1mL)中攪拌懸濁剤に35 で滴加する。添加完了後、この反応物を17

時間 80 に加熱する。この二相性反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を無水 THF (2 mL) 中に溶解する。追加の 100 mg の 2 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸を上述のようにその酸塩化物として活性化させる。この酸塩化物溶液および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.18 mL) を反応混合物に加え、18時間 90 に加熱する。この反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で取り除く。残留物を酢酸エチル中に溶解し、ブラインで洗浄する。有機層を減圧下で濃縮し、残留物を質量分析による分取 LC (MeCN / 水、0.1% TFA) で精製することによって、0.09 g の 2 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸 2 - メチル - 2 - {5 - [2 - メチル - 2 - (4, 4, 4 - トリフルオロ - ブタン - 1 - スルホニル) - プロピオニルアミノ] - イソキサゾール - 3 - イル} - プロピルエステルが生じる。収率：25% ; ES - MS : m / z 645 [M + H]。

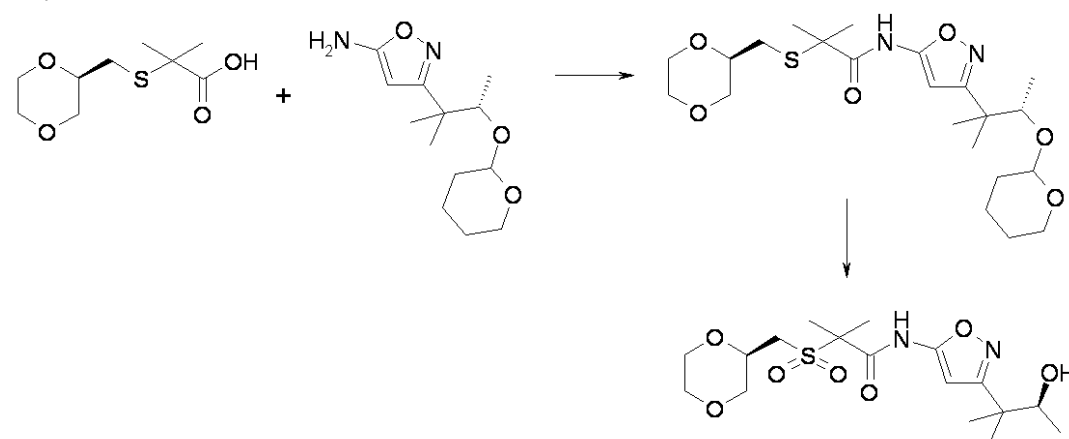
【0190】

表 X X I I の化合物、アミドの方法 L を、本手順に従い生成する。

アミドの方法 M :

2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメタン] スルホニル} - N - {3 - [(3S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - メチルブタン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} - 2 - メチルプロパンアミド (例 87) の合成

【化 60】



ステップ 1 : 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル} - 2 - メチル - N - {3 - [(3S) - 2 - メチル - 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)ブタン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} プロパンアミドの合成

室温で 16 時間、DCM (15 mL) 中の塩化オキサリル (0.1 mL、1.16 mmol) および DMF (1 滴) で処理することによって、その酸塩化物としての、145 mg (0.58 mmol) の 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル} - 2 - メチルプロパン酸の活性化を行う。溶媒を減圧下で取り除き、粗製の酸塩化物を無水 THF (5 mL) 中に溶解し、147 mg (0.58 mmol) の 3 - [(3S) - 2 - メチル - 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)ブタン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - アミンおよび N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL、1.73 mmol) の THF (10 mL) 中溶液に加える。この反応物を 18 時間 60 に加熱する。室温まで冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮する。残留物を DCM (20 mL) で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液 (10 mL) で洗浄する。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカ、溶離液 : ヘプタン、0 ~ 30% 酢酸エチル) で精製することによって、226 mg の 2 - { [(2R) - 1, 4 - ジオキサン - 2 - イルメチル] スルファニル} - 2 - メチル - N - {3 - [(3S) - 2 - メチル - 3 - (オキサン - 2 - イルオキシ)ブタン - 2 - イル] - 1, 2 - オキサゾール - 5 - イル} プロパンアミドを純度 63% で得る。この中間体を、さらなる精製なしで次のステップで続けて使用する。収率：54%、ES -

(シリカ、溶離液ヘプタン、30%酢酸エチル)で精製することによって、133mgの2-メチル-N-{3-[(3S)-2-メチル-3-(オキサン-2-イルオキシ)ブタン-2-イル]-1,2-オキサゾール-5-イル}-2-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]エチル}スルファニル)プロパンアミドが生じる。収率：55%；E S - M S : m / z 453 [M - H] ; 1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 約1:1ジアステレオ異性体の混合物：1.00 (4 H, d, J=6.24 Hz), 1.14 - 1.20 (4 H, m), 1.22 - 1.39 (11 H, m), 1.41 - 1.91 (27 H, m), 1.94 - 2.13 (2 H, m), 2.20 - 2.36 (2 H, m), 2.48 - 2.67 (4 H, m), 3.26 - 3.38 (2 H, m), 3.41 - 3.55 (2 H, m), 3.63 - 3.98 (12 H, m), 4.53 - 4.59 (1 H, m), 4.74 (1 H, t, J=3.12 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.35 (1 H, s), 9.50 (2 H, s)

10

【0193】

上記手順に従い、2-メチル-N-{3-[(3S)-2-メチル-3-(オキサン-2-イルオキシ)ブタン-2-イル]-1,2-オキサゾール-5-イル}-2-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]エチル}スルファニル)プロパンアミドを、2-メチル-2-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]エチル}スルファニル)プロパン酸から合成する。収率：78%；m / z 453 [M - H] ; 1H NMR (250 MHz, クロロホルム-d) ppm 約1:1ジアステレオ異性体の混合物 0.99 (4 H, d, J=6.24 Hz), 1.16 (4 H, d, J=6.40 Hz), 1.21 - 1.39 (11 H, m), 1.41 - 1.89 (27 H, m), 1.92 - 2.14 (2 H, m), 2.16 - 2.36 (2 H, m), 2.46 - 2.67 (4 H, m), 3.27 - 3.38 (2 H, m), 3.41 - 3.53 (2 H, m), 3.64 - 3.99 (12 H, m), 4.51 - 4.58 (1 H, m), 4.73 (1 H, t, J=3.12 Hz), 6.31 (1 H, s), 6.34 (1 H, s), 9.52 (2 H, s)

20

【0194】

ステップ2：N-{3-[(3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル]-1,2-オキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]エタン}スルホニル)プロパンアミドの合成

133mg (0.29mmol)の2-メチル-N-{3-[(3S)-2-メチル-3-(オキサン-2-イルオキシ)ブタン-2-イル]-1,2-オキサゾール-5-イル}-2-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]エチル}スルファニル)プロパンアミドの1,4-ジオキサン/水(1/4、5mL)中溶液に、0.36g (0.585mmol)のOXONE(一過硫酸カリウムトリプル塩)を加える。この反応混合物を室温で3時間攪拌する(注意：この酸性反応条件下、O保護基も切断する)。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、NaHCO₃飽和水溶液(2×2mL)で洗浄する。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、溶離液、ヘプタン、酢酸エチル)で精製することによって、65mgのN-{3-[(3S)-3-ヒドロキシ-2-メチルブタン-2-イル]-1,2-オキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]エタン}スルホニル)プロパンアミドを得る。収率：55%；m / z 403 [M + H] ;

30

【0195】

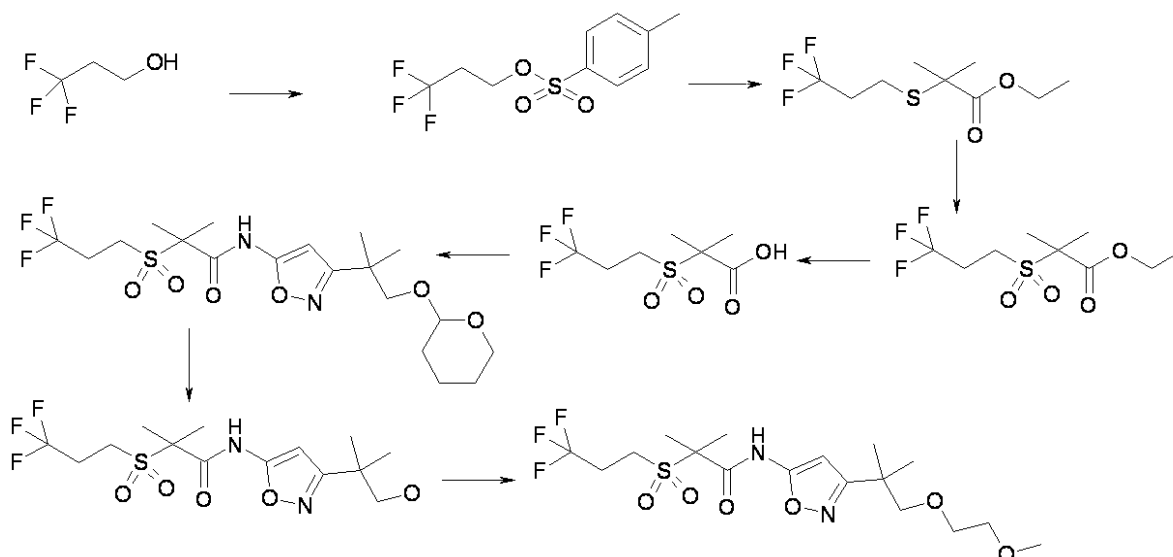
表XXIIの化合物、方法Nを、本手順に従い生成する。

40

アミドの方法O：

N-{3-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-イソキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミド(例68)の合成

【化 6 2】



10

ステップ 1：トルエン - 4 - スルホン酸 3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルエステル
の合成

3, 3, 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - オール (1.1 g、10.0 mmol) の DCM (10 mL) 中溶液に、p - トルエン塩化スルホニル (2.3 g、12.0 mmol)、N, N - ジメチルアミノピリジン (0.1 g、1.0 mmol) およびトリエチルアミン (2.8 mL、20.0 mmol) を加える。この反応物を室温で 3 日間攪拌し、次いで水の中へ注ぎ入れ、DCM で抽出する。合わせた有機抽出物を 1 N の HCl 水溶液、NaHCO₃ 飽和水溶液、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮することによって、2.34 g の表題化合物を得る。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 2.47 (3H, s), 2.47-2.6 (2H, m), 4.22 (2H, t, J=6.4Hz), 7.36 (2H, d, J=8.08Hz), 7.8 (2H, d, J=7.8Hz)

20

【0196】

ステップ 2：2 - メチル - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成

2 - アセチルスルファニル - 2 - メチル - プロピオン酸エチルエステル (1.7 g、8.72 mmol)、トルエン - 4 - スルホン酸 3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルエステル (2.3 g、8.72 mmol) およびナトリウムメトキシド (1.9 g、34.9 mmol) のエタノール (13 mL) 中溶液を封管内で 4 時間 130 ° に加熱する。この反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮する。残留物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 飽和水溶液およびブラインで洗浄する。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮することによって、褐色固体として、1.76 g の表題化合物を得る。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.28 (3H, t, J=7 Hz), 1.51 (3H, s), 2.26-2.42 (2H, m), 2.76-2.85 (2H, m), 4.18 (2H, q, J=6.96Hz)

30

【0197】

ステップ 3：2 - メチル - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロパン - 1 - スルホニル) - プロピオン酸エチルエステルの合成：

ジオキサン / 水 (1 / 1、14 mL) 中の粗製の 2 - メチル - 2 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - プロピルスルファニル) - プロピオン酸エチルエステル (1.8 g、7.2 mmol) に、OXONE (一過硫酸カリウムトリプル塩、6.7 g、10.9 mmol) を加える。この反応物を 18 時間室温で攪拌する。この反応混合物を濾過し、固体をジオキサンで洗浄する。濾液を減圧下で濃縮することによって、有機溶媒を取り除き、DCM で抽出する。合わせた有機抽出物を NaHCO₃ 飽和水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮することによって、1.28 g の表題化合物を生成する。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.301 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.66 (3H, s), 2.58-2.77

40

50

(2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=6.8Hz)

【0198】

ステップ4：2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオン酸の合成

2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオン酸エチルエステル(1.3g、4.63mmol)を、THF/水(14mL、4:1比)中に溶解し、LiOH(0.2g、9.27mmol、2当量)を加える。この混合物を室温で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮することによって、有機溶媒を取り除く。水性の残留物をさらに水で希釈し、DCMで洗浄し、次いで約pH2に酸性化し、DCMで抽出する。合わせた酸性の有機抽出物を濃縮することによって、0.97gの表題化合物を得る。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) ppm 1.72 (3H, s), 2.64-2.81 (2H, m), 3.46-3.6 (2H, m)

10

【0199】

ステップ5：N-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミドの合成

2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオン酸(3.75mmol)のトルエン17.0mL中溶液に、塩化チオニル(7.49mmol、2当量)および触媒量のDMFを加える。この混合物を封管内で1時間加熱還流する。混合物を冷却し、約5.0mLの量まで濃縮する。追加の5.0mLのトルエンを加え、混合物を約4.0mLに濃縮する。

20

上記酸塩化物溶液(0.94mmol)を、0.5時間に渡り、3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イルアミン(0.226g、0.940mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.327mL、1.88mmol)のトルエン(2mL)中攪拌懸濁剤に室温で滴加する。添加完了後、この反応物を60で1時間加熱する。この反応物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で取り除く。残留物を酢酸エチル(5mL)中に溶解し、重曹の飽和水溶液(2×5mL)および1N HCl(2×5mL)で洗浄する。有機層を減圧下で濃縮し、粗製のままその後の反応に使用する。m/z 471 [M+H]。

30

【0200】

ステップ6：N-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミドの合成

N-{3-[1,1-ジメチル-2-(テトラヒドロ-ピラン-2-イルオキシ)-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミド(441.0mg、0.940mmol)およびピリジニウムp-トルエンスルホン酸(24mg、0.094mmol)のエタノール(15.0mL)中溶液を、75で40分間攪拌する。この後、反応混合物を濃縮し、逆相HPLCで精製することによって、表題化合物を得る。収率：53%；m/z 387 [M+H]。

40

【0201】

ステップ7：N-{3-[2-(2-メトキシ-エトキシ)-1,1-ジメチル-エチル]-イソオキサゾール-5-イル}-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミドの合成

NaH(鋳油中60%、11.0mg、0.284mmol)の無水THF(2.0mL)中溶液に、N-[3-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチル-エチル)-イソオキサゾール-5-イル]-2-メチル-2-(3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホニル)-プロピオンアミド(50.0mg、0.129mmol)を加える。この反応物を室温で15分間攪拌し、次いで1-ブromo-2-メトキシ-エタン(0.037mL、0.387mmol)を加える。この反応物を50で6時間攪拌し、LCMSで監

50

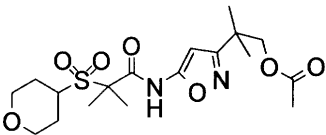
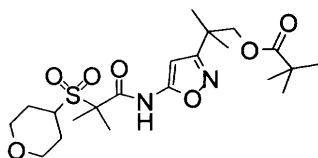
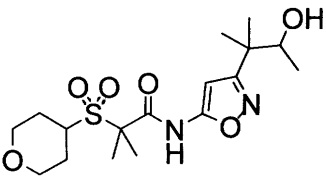
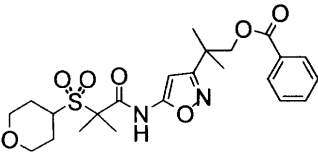
視する。追加のNaH（鉱油中60%、0.011g、0.284mmol）および1-プロモ-2-メトキシ-エタン（0.037mL、0.387mmol）を加え、反応物を室温で一晩撹拌する。この粗製混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出する。合わせた有機物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮する。分取HPLCによる精製後、表題化合物を得ることによって、8mgを得る。収率：14%。ESI m/z 445 [M+H]。

【0202】

表XXIIの化合物、アミドの方法Oを、本手順に従い生成する。

【表 2 2】

表XXII:例

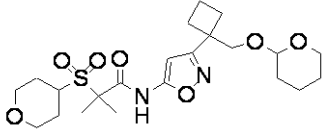
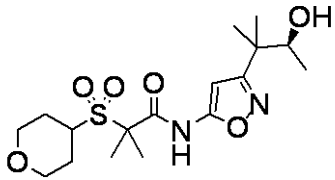
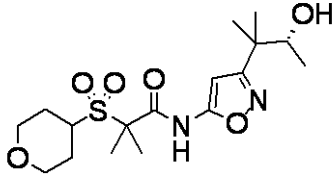
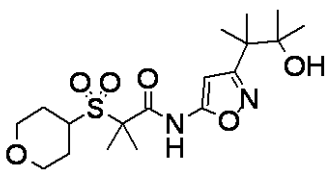
#	構造	¹ H-NMR	m/z [M+H]	酸の方法	アミンの方法	アミドの方法
1		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.36 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 1.84 - 1.88 (m, 2H), 1.98 (qd, 2H), 2.09 (s, 3H), 3.38 (td, 2H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 4.04 - 4.09 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	417	適用不可	適用不可	F
2		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 (s, 9H), 1.37 (s, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.82 - 1.87 (m, 2H), 1.96 (qd, 2H), 3.37 (td, 2H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 4.03 - 4.07 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).	459	適用不可	適用不可	F
3		(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.92 (3H, d), 1.18 (6H, d), 1.58-1.72 (2H, m), 1.67 (6H, s), 1.78-1.86 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.84-3.96 (3H, m), 4.71 (1H, d), 6.29 (1H, s), 11.29 (1H, s).	389	適用不可	適用不可	G
4		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.54 (s, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.81 - 1.85 (m, 2H), 1.93 (qd, 2H), 3.34 (td, 2H), 3.40 - 3.48 (m, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 6.36 (s, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.99 - 8.02 (m, 2H), 9.62 (s, 1H).	479	適用不可	適用不可	F

10

20

30

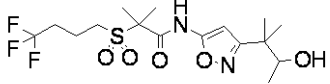
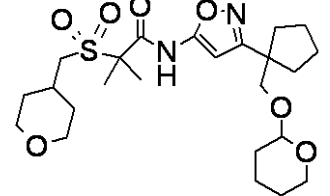
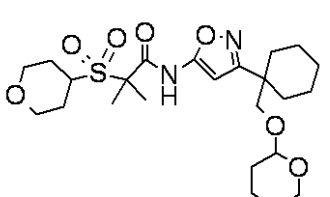
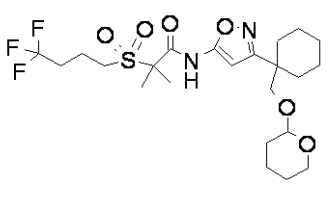
40

5		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.43 - 1.56 (m, 4H), 1.56 - 1.81 (m, 10H), 1.85 - 2.00 (m, 4H), 2.13 - 2.23 (m, 2H), 2.32 - 2.40 (m, 2H), 3. 31 (td, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 2 H), 3.50 (d, 1H), 3.71 - 3.77 (m, 1H), 3.94 (d, 1H), 3.97 - 4.00 (m, 2H), 4.56 (t, 1H), 6. 22 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).</p>	469 (M-H)	E	A	B
6		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (3H, d), 1.28 (6 H, s), 1.72 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2. 26 (1H, d), 3.32-3.43 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6. 29 (1H, s), 9.62 (1H, s).</p>	389	E	A	B 1
7		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (3H, d), 1.28 (6 H, s), 1.72 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 2. 26 (1H, d), 3.32-3.43 (2H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.85-3.93 (1H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 6. 29 (1H, s), 9.62 (1H, s).</p>	389	適用不可	適用不可	G
8		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.20 (6H, s), 1.36 (6 H, s), 1.75 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2. 49 (1H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 3.42-3.51 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 6.32 (1H, s), 9.62 (1 H, s).</p>	403	適用不可	適用不可	H

10

20

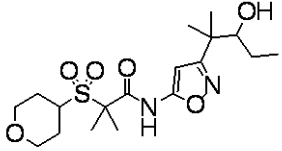
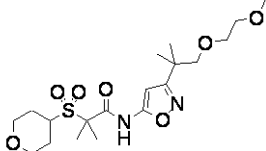
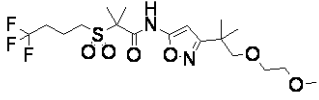
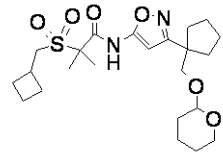
30

9		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 0.97 (3H, d), 1.20 (6H, d), 1.65 (6H, s), 1.90-2.01 (2H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 3.25 (2H, t), 3.72 (1H, t), 6.30 (1H, s).</p>	415	適用不可	適用不可	G
10		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.41-1.93 (m, 22H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 2.90 (d, 2H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.73-3.79 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.92 - 3.95 (m, 2H), 4.56 (bt, 1H), 6.33 (s, 1H), 9.33 (s, 1H)</p>	497 (M-H)	B	A	B
11		<p>^a(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.41 - 1.67 (m, 14H), 1.76 (s, 6H), 1.86 - 1.90 (m, 2H), 1.94 - 2.14 (m, 4H), 3.31 (d, 1H), 3.36 - 3.52 (m, 4H), 3.66 - 3.71 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.04 - 4.08 (m, 2H), 4.51 (bt, 1H), 6.31 (s, 1H), 9.56 (s, 1H)</p>	497 (M-H)	E	A	B
12		<p>^a(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.42 - 1.63 (m, 14H), 1.76 (s, 6H), 2.04 - 2.24 (m, 4H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.30 (d, 1H), 3.44 - 3.47 (m, 1H), 3.64 - 3.76 (m, 2H), 4.50 (bd, 1H), 6.33 (s, 1H), 9.21 (s, 1H)</p>	523 (M-H)	C	A	B

10

20

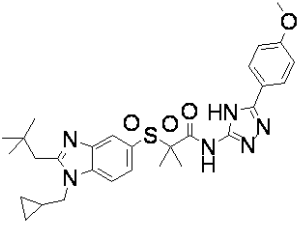
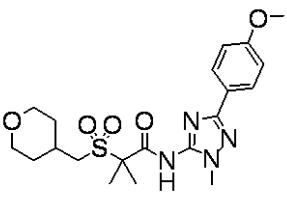
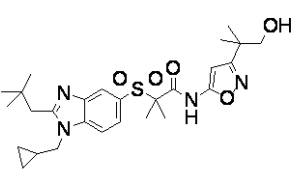
30

13		(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.80 (3H, t), 0.90-1.05 (1H, m), 1.10 (6H, d), 1.10-1.30 (1H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.60 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 3.20-3.50 (4H, m), 3.75-3.90 (3H, m), 6.20 (1H, s), 11.25 (1H, s).	403	適用不可	適用不可	G
14		(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.22 (6H, s), 1.60-1.75 (2H, m), 1.70 (6H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.31 (1H, s), 3.36-3.44 (3H, m), 3.45 (2H, s), 3.47-3.52 (2H, m), 3.85-3.95 (3H, m), 6.32 (1H, s), 11.35 (1H, s).	433	E	C	B
15		(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 1.23 (6H, s), 1.67 (6H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.39-2.55 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.30-3.40 (4H, m), 3.40-3.43 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.47-3.52 (2H, m), 6.32 (1H, s), 11.40 (1H, s).	459	C	C	B
16		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.48 - 2.10 (m, 24H), 2.20 - 2.26 (m, 2H), 2.90 - 3.00 (m, 1H), 3.10 (d, 2H), 3.41 (d, 1H), 3.44 - 3.50 (m, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 4.57 (bt, 1H), 6.34 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	467 (M-H)	C	A	B

10

20

30

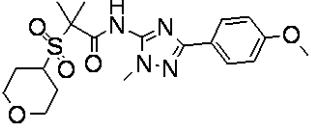
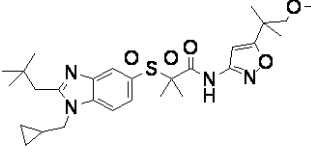
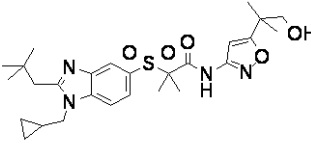
17		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.31 - 0.43 (2 H, m), 0.57 - 0.72 (2 H, m), 1.10 (9 H, s), 1.13 - 1.22 (1 H, m), 1.72 (6 H, s), 2.84 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.09 (2 H, d, J=6.71 Hz), 6.98 (2 H, d, J=8.85 Hz), 7.44 (1 H, d, J=8.85 Hz), 7.67 (1 H, d, J=10.07 Hz), 8.02 (2 H, d, J=8.85 Hz), 8.29 (1 H, d, J=1.22 Hz), 10.09 (1 H, br. s.), 11.60 (1 H, br. s.)</p>	564	F		E
18		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.38 - 1.55 (2 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.86 (2 H, dd, J=12.82, 1.83 Hz), 2.35 - 2.50 (1 H, m), 3.03 (2 H, d, J=6.41 Hz), 3.42 (2 H, td, J=11.90, 1.83 Hz), 3.88 (3 H, s), 3.90 - 4.02 (5 H, m), 6.98 - 7.07 (2 H, m), 7.52 - 7.67 (2 H, m), 8.93 (1 H, s)</p>	437	適用不可	適用不可	D
19		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.36 - 0.46 (2 H, m), 0.62 - 0.73 (2 H, m), 1.10 (9 H, s), 1.15 - 1.24 (1 H, m), 1.31 (6 H, s), 1.69 (6 H, s), 2.71 (1 H, br. s.), 2.85 (2 H, s), 3.68 (2 H, s), 4.11 (2 H, d, J=6.71 Hz), 6.27 (1 H, s), 7.48 (1 H, d, J=8.54 Hz), 7.69 (1 H, dd, J=8.54, 1.83 Hz), 8.19 (1 H, d, J=1.22 Hz), 9.84 (1 H, s)</p>	531	F	A	A

10

20

30

40

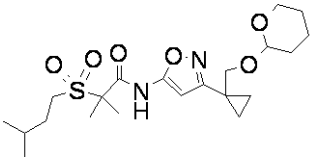
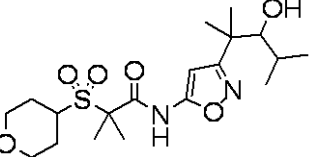
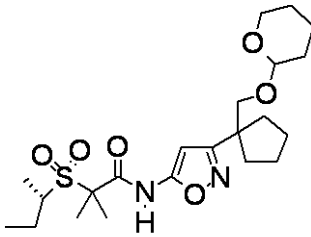
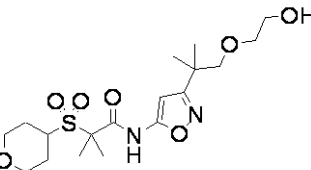
20		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.74 (6 H, s), 1.90 - 2.07 (4 H, m), 3.36 (2 H, td, J=11.67, 2.59 Hz), 3.47 - 3.61 (1 H, m), 3.85 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.02 (2 H, dd, J=10.83, 3.20 Hz), 7.00 (2 H, d, J=8.54 Hz), 7.58 (2 H, d, J=8.54 Hz), 9.18 (1 H, s)</p>	423	適用不可	適用不可	D
21		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.35 - 0.44 (2 H, m), 0.62 - 0.71 (2 H, m), 1.11 (9 H, s), 1.14 - 1.25 (1 H, m), 1.34 (6 H, s), 1.69 (6 H, s), 2.85 (2 H, s), 3.34 (3 H, s), 3.45 (2 H, s), 4.11 (2 H, d, J=6.41 Hz), 6.62 (1 H, s), 7.46 (1 H, d, J=8.54 Hz), 7.70 (1 H, dd, J=8.54, 1.53 Hz), 8.28 (1 H, s), 9.53 (1 H, s)</p>	545	F	B	A
22		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.36 - 0.44 (2 H, m), 0.61 - 0.71 (2 H, m), 1.09 (9 H, s), 1.14 - 1.24 (1 H, m), 1.35 (6 H, s), 1.70 (6 H, s), 2.42 (1 H, br. s.), 2.85 (2 H, s), 3.68 (2 H, s), 4.10 (2 H, d, J=6.71 Hz), 6.64 (1 H, s), 7.47 (1 H, d, J=8.54 Hz), 7.72 (1 H, dd, J=8.54, 1.83 Hz), 8.17 (1 H, d, J=1.53 Hz), 9.49 (1 H, s)</p>	531	適用不可	適用不可	C

10

20

30

40

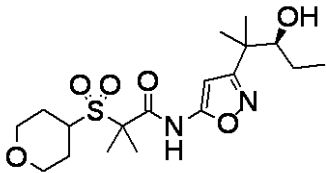
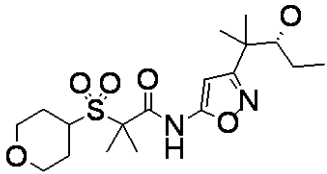
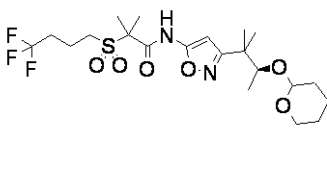
23		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.93 (d, 6H), 1.02 - 1.05 (m, 2H), 1.13 - 1.15 (m, 2H), 1.58 - 1.66 (m, 2H), 1.68 - 1.76 (m, 13H), 2.97 - 3.01 (m, 2H), 3.48 - 3.54 (m, 1H), 3.73 - 3.89 (m, 3H), 4.70 (bt, 1H), 6.32 (s, 1H), 9.41 (s, 1H)</p>	441	C	A	B
24		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 0.77 (3H, d), 0.85 (3H, d), 1.32 (6H, d), 1.74 (6H, s), 1.78-1.85 (2H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 3.40-3.50 (3H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.02 (2H, m), 6.41 (1H, s).</p>	417	適用不可	適用不可	G
25		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.03 (t, 3H), 1.33 (d, 3H), 1.48 - 1.53 (m, 2H), 1.59 - 1.66 (m, 4H), 1.71 - 1.74 (m, 10H), 1.78 - 2.10 (m, 6H), 3.21 - 3.24 (m, 1H), 3.42 (d, 1H), 3.46 - 3.51 (m, 1H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 4.58 (bs, 1H), 6.33 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)</p>	455	E	A	B
26		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.32 (6H, s), 1.75 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 3.45 (2H, t), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.60-3.68 (2H, m), 3.80-2.90 (1H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 6.40 (1H, s).</p>	419	適用不可	適用不可	C

10

20

30

【 0 2 0 9 】

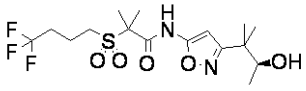
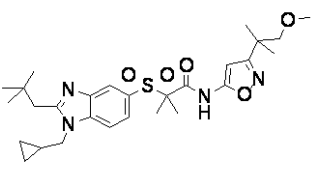
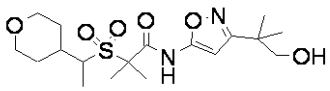
30		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.00 (3H, t), 1.20-1.32 (1H, m), 1.30 (6H, d), 1.51-1.62 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 6.30 (1H, s), 9.62 (1H, s).</p>	403	E	A	B 1
31		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.00 (3H, t), 1.20-1.32 (1H, m), 1.30 (6H, d), 1.51-1.62 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.82-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 3.50-3.57 (1H, m), 4.02-4.10 (2H, m), 6.30 (1H, s), 9.62 (1H, s).</p>	403	E	A	B 1
32		<p>約1:1 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体B), 1.35 (6H, s, 異性体A), 1.45-1.88 (6H, m, 異性体A+B), 1.75 (6H, s, 異性体A+B), 2.10-2.23 (2H, m, 異性体A+B), 2.23-2.40 (2H, m, 異性体A+B), 3.10 (2H, t, 異性体A+B), 3.28-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.65-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.52-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.75 (1H, m, 異性体A), 6.33 (1H, s, 異性体B), 6.38 (1H, s, 異性体A), 9.19 (1H, s, 異性体A), 9.20 (1H, s, 異性体B).</p>	499	C	A	B

10

20

30

40

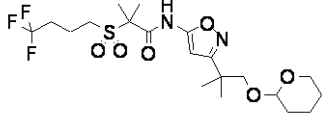
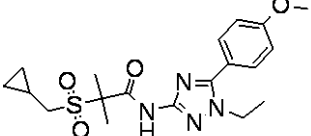
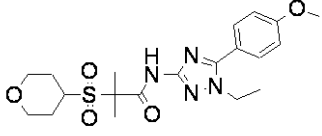
33		<p>(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.92 (3H, d), 1.18 (6H, d), 1.67 (6H, s), 1.83-1.93 (2H, m), 2.40-2.52 (2H, m), 3.37 (2H, t), 3.60-3.70 (1H, m), 4.71 (1H, d), 6.30 (1H, s), 11.35 (1H, s).</p>	415	C	A	B 1
34		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.35 - 0.45 (2 H, m), 0.61 - 0.70 (2 H, m), 1.11 (9 H, s), 1.15 - 1.24 (1 H, m), 1.34 (6 H, s), 1.69 (6 H, s), 2.85 (2 H, s), 3.35 (3 H, s), 3.43 (2 H, s), 4.11 (2 H, d, J=6.64 Hz), 6.28 (1 H, s), 7.47 (1 H, d, J=8.54 Hz), 7.68 (1 H, dd, J=8.58, 1.64 Hz), 8.27 (1 H, d, J=1.30 Hz), 9.84 (1 H, s)</p>	545	F	C	A
35		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (3 H, d, J=7.32 Hz), 1.31 (6 H, d, J=2.75 Hz), 1.40 - 1.46 (1 H, m), 1.50 - 1.58 (1 H, m), 1.62 - 1.66 (1 H, m), 1.73 (6 H, d, J=12.82 Hz), 1.76 - 1.81 (1 H, m), 2.29 (1 H, br. s.), 2.42 - 2.50 (1 H, m), 3.18 - 3.25 (1 H, m), 3.33 (1 H, td, J=11.83, 1.98 Hz), 3.44 (1 H, td, J=11.75, 2.14 Hz), 3.69 (2 H, br. s.), 3.93 - 4.03 (2 H, m), 6.32 (1 H, s), 9.68 (1 H, s)</p>	403	適用不可	適用不可	K

10

20

30

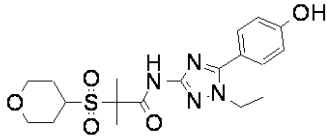
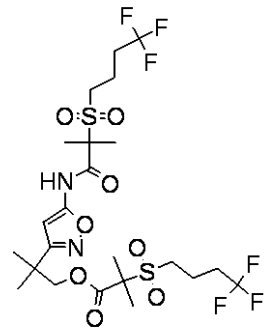
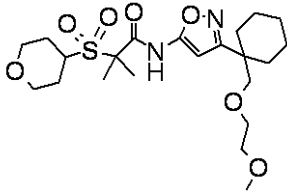
40

36		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.36 (6 H, d, J=13.12 Hz), 1.45 - 1.73 (5 H, m), 1.74 - 1.87 (7 H, m), 2.15 - 2.25 (2 H, m), 2.27 - 2.40 (2H, m), 3.11 (2 H, t, J=7.55 Hz), 3.38 (1 H, d, J=9.31 Hz), 3.46 - 3.53 (1 H, m), 3.75 - 3.84 (2 H, m), 4.59 (1 H, t, J=3.43 Hz), 6.37 (1 H, s), 9.24 (1 H, s)</p>	485	C	A	B
37		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.25 - 0.39 (2 H, m), 0.51 - 0.72 (2 H, m), 1.02 - 1.14 (1 H, m), 1.39 (3 H, t, J=7.25 Hz), 1.67 (6 H, s), 3.02 (2 H, d, J=7.32 Hz), 3.77 (3 H, s), 4.13 (2 H, q, J=7.22 Hz), 6.92 (2 H, d, J=8.70 Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.85 Hz), 9.12 (1 H, s)</p>	407	C	E	E
38		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.44 (3 H, t, J=7.25 Hz), 1.71 (6 H, s), 1.86 - 2.05 (4 H, m), 3.26 - 3.37 (2 H, m), 3.44 - 3.59 (1 H, m), 3.81 (3 H, s), 3.92 - 4.03 (2 H, m), 4.17 (2 H, q, J=7.22 Hz), 6.96 (2 H, d, J=8.70 Hz), 7.50 (2 H, d, J=8.85 Hz), 9.15 (1 H, s)</p>	437	E	E	E

10

20

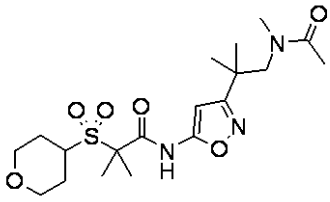
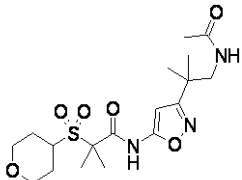
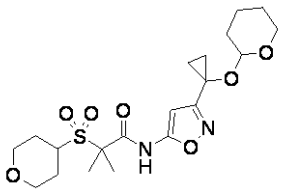
30

39		<p>(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.45 (3 H, t, $J=7.17$ Hz), 1.76 (6 H, s), 1.82 - 1.96 (2 H, m), 1.95 - 2.06 (2 H, m), 3.47 (2 H, td, $J=11.79, 2.21$ Hz), 3.80 - 3.96 (1 H, m), 3.95 - 4.06 (2 H, m), 4.23 (2 H, q, $J=7.17$ Hz), 6.91 - 6.99 (2 H, m), 7.49 - 7.53 (2 H, m)</p>	423	適用不可	適用不可	C
40		<p>(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.40 (6 H, s), 1.63 (6 H, s), 1.76 (6 H, s), 2.09 - 2.24 (4 H, m), 2.26 - 2.40 (4 H, m), 3.11 (2 H, t, $J=7.55$ Hz), 3.26 (2 H, t, $J=7.51$ Hz), 4.29 (2 H, s), 6.35 (1 H, s), 9.30 (1 H, s)</p>	645	C	適用不可	L
41		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.31 - 1.48 (m, 3H), 1.52 - 1.65 (m, 6H), 1.76 (s, 6H), 1.85 - 1.90 (m, 2H), 1.98 (td, 2H), 2.03 - 2.09 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.39 (td, 2H), 3.43 - 3.49 (m, 5H), 3.51 - 3.53 (m, 2H), 4.04 - 4.09 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 9.59 (s, 1H).</p>	473	E	C	B

10

20

30

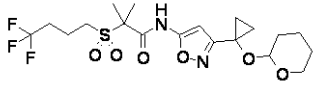
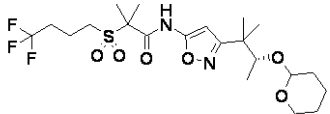
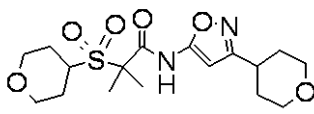
42		<p>回転異性体2種の比率は1: 2.45, (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.33 (4.26H, s), 1.40 (1.74H, s), 1.76 (6H, s), 1.78-1.95 (4H, m), 1.95 (0.87H, s), 2.07 (2.13H, s), 2.78 (0.87H, s), 2.88 (2.13H, s), 3.41-3.51 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.79-3.91 (1H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 5.50 (1H, s), 6.45 (1H, s).</p>	430	E	D	B
43		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.20 (6H, s), 1.55 (6H, s), 1.70-1.80 (2H, m) 1.75-1.85 (2H, m), 1.80 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 3.70-3.80 (1H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 6.30 (1H, s).</p>	416	適用不可	適用不可	J
44		<p>(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.98-1.13 (2H, m), 1.20-1.30 (1H, m), 1.35-1.55 (6H, m), 1.57-1.68 (3H, m), 1.68 (6H, d), 1.75-1.84 (2H, m). 3.30-3.42 (3H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.83-3.95 (3H, m), 4.78-4.83 (1H, m), 6.30 (1H, s), 11.42 (1H, s)</p>	443	E	A	B

10

20

30

【 0 2 1 5 】

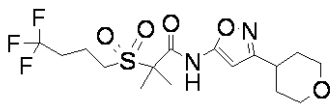
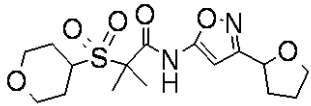
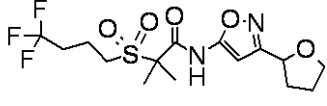
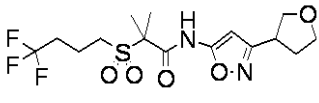
45		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.10-1.35 (4H, m), 1.40-1.60 (4H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 1.75 (6H, s), 2.13-2.23 (2H, m), 2.23-2.40 (2H, m), 3.08 (2H, t), 3.40-3.50 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.35 (1H, s), 9.25 (1H, s)</p>	469	C	A	B
46		<p>約1:1 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.99 (3H, d, 異性体A), 1.15 (3H, d, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.31 (3H, s, 異性体B), 1.35 (6H, s, 異性体A), 1.45-1.88 (6H, m, 異性体A+B), 1.75 (6H, s, 異性体A+B), 2.10-2.23 (2H, m, 異性体A+B), 2.23-2.40 (2H, m, 異性体A+B), 3.10 (2H, t, 異性体A+B), 3.28-3.50 (1H, m, 異性体A+B), 3.65-3.95 (2H, m, 異性体A+B), 4.52-4.57 (1H, m, 異性体B), 4.70-4.75 (1H, m, 異性体A), 6.33 (1H, s, 異性体B), 6.38 (1H, s, 異性体A), 9.19 (1H, s, 異性体A), 9.20 (1H, s, 異性体B).</p>	499	C	A	B
47		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.75 (s, 6H), 1.80 - 2.02 (m, 6H), 2.93 - 3.00 (m, 1H), 3.35 - 3.55 (m, 7H), 4.02 - 4.08 (m, 4H), 6.23 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).</p>	387	E	A	B

10

20

30

40

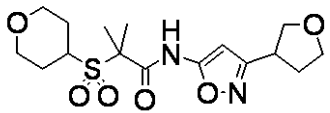
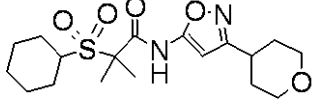
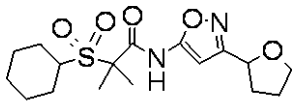
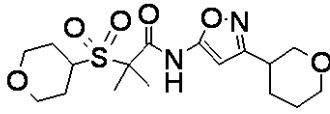
48		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.75 (s, 6H), 1.80 - 1.92 (m, 4H), 2.15 - 2.22 (m, 2H), 2.26 - 2.38 (m, 2H), 2.93 - 3.01 (m, 1H), 3.10 (t, 2H), 3.52 (td, 2H), 4.02 - 4.06 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 9.30 (s, 1H).</p>	413	C	A	B
49		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.74 (s, 6H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.91 - 2.13 (m, 5H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.34 (m, 1H), 3.75 (tt, 2H), 3.41 - 3.47 (m, 1H), 3.89 - 3.94 (m, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 3H), 4.96 - 5.00 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).</p>	373	E	A	B
50		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.76 (s, 6H), 1.97 - 2.12 (m, 3H), 2.14 - 2.22 (m, 2H), 2.26 - 2.38 (m, 3H), 3.09 (t, 2H), 3.89 - 4.02 (m, 2H), 4.96 - 5.00 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).</p>	399	C	A	B
51		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.75 (s, 6H), 2.04 - 2.22 (m, 3H), 2.26 - 2.40 (m, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.48 - 3.55 (m, 1H), 3.80 - 3.84 (m, 1H), 3.87 - 3.93 (m, 1H), 3.98 - 4.03 (m, 1H), 4.08 (dd, 1H), 6.30 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).</p>	399	C	A	B

10

20

30

【 0 2 1 7 】

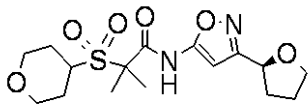
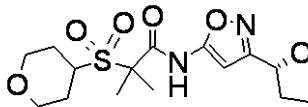
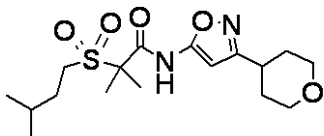
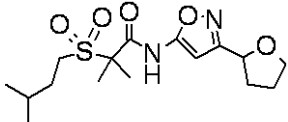
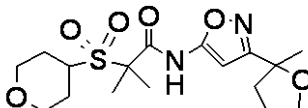
52		^a (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.75 (s, 6H), 1.83 - 1.87 (m, 2H), 1.92 - 1.99 (m, 1H), 20.1 - 2.15 (m, 1H), 2.31 - 2.40 (m, 1H), 3.34 - 3.55 (m, 4H), 3.81 - 3.85 (dd, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 3.98 - 4.11 (m, 5H), 6.25 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	373	E	A	B
53		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 - 1.40 (m, 4H), 1.53 - 1.63 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.81 - 1.92 (m, 6H), 2.01 - 2.05 (m, 2H), 2.93 - 3.01 (m, 1H), 3.21 (tt, 1H), 3.53 (td, 2H), 4.03 - 4.07 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 9.87 (s, 1H).	385	A	A	B
54		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 4H), 1.56 - 1.61 (m, 1H), 1.69 - 1.75 (m, 7H), 1.89 - 1.92 (m, 2H), 1.99 - 2.14 (m, 5H), 2.29 - 2.37 (m, 1H), 3.21 (tt, 1H), 3.91 - 4.04 (m, 2H), 4.98 - 5.01 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).	371	A	A	B
55		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.71 - 1.74 (m, 9H), 1.80 - 1.87 (m, 2H), 1.96 (qd, 2H), 2.10 - 2.14 (m, 1H), 2.97 - 3.04 (m, 1H), 3.37 (td, 2H), 3.41 - 3.55 (m, 3H), 3.90 - 3.95 (m, 1H), 4.03 - 4.09 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 9.64 (s, 1H).	387	E	A	B

10

20

30

40

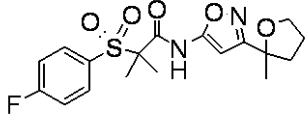
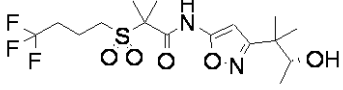
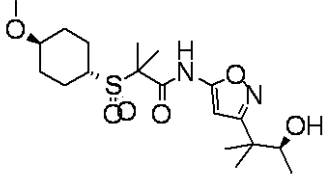
56		^b LC-MS保持時間:6.28分	373	適用不可	適用不可	B
57		^b LC-MS保持時間:6.30分	373	適用不可	適用不可	B
58		^a (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.93 (d, 6H), 1.66 - 1.91 (m, 13H), 2.94 - 3.01 (m, 3H), 3.52 (td, 2H), 4.02 - 4.06 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).	373	C	A	B
59		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.89 (d, 6H), 1.62 - 1.74 (m, 9H), 1.95 - 2.09 (m, 3H), 2.24 - 2.32 (m, 1H), 2.95 - 2.99 (m, 2H), 3.86 - 3.91 (m, 1H), 3.93 - 3.99 (m, 1H), 4.93 - 4.97 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 9.48 (s, 1H).	359	C	A	B
60		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.58 (s, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.83 - 2.03 (m, 7H), 2.44 - 2.51 (m, 1H), 3.35 - 3.49 (m, 3H), 3.84 - 3.89 (m, 1H), 3.97 - 4.08 (m, 3H), 6.36 (s, 1H), 9.62 (s, 1H).	387	E	A	B

10

20

30

【 0 2 1 9 】

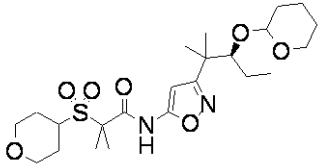
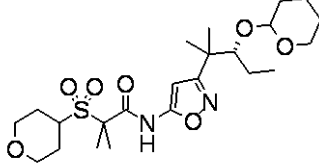
61		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.55 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.87 - 2.03 (m, 3H), 2.39 - 2.46 (m, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 1H), 3.93 - 3.98 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 7.79 - 7.82 (m, 2H), 9.54 (s, 1H).</p>	397	A	A	B
62		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (3H, d), 1.29 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.13-2.22 (2H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 3.10 (2H, t), 3.89 (1H, q), 6.32 (1H, s), 9.28 (1H, s).</p>	415	C	A	B 1
63		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.16-1.18 (3H, m), 1.2-1.29 (2H, m), 1.31 (6H, s), 1.63-1.73 (2H, m), 1.74 (6H, s), 2.04 (2H, bs), 2.09-2.1 (2H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.89-3.94 (1H, m), 6.32 (1H, s), 9.81 (1H, s).</p>	417	D	A	B 1

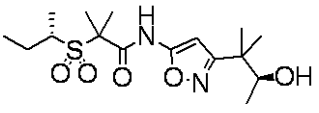
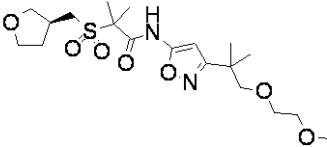
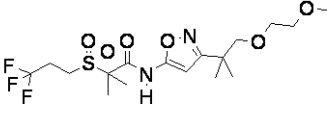
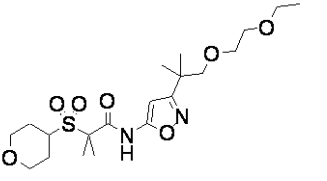
10

20

【 0 2 2 0 】

30

64		<p>約1:1.66 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.84 (3H, t, 異性体A), 0.93 (3H, t, 異性体B), 1.28 (3H, s, 異性体B), 1.30 (3H, s, 異性体B), 1.33 (3H, s, 異性体A), 1.36 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (7H, m, 異性体A+B), 1.73 (6H, s, 異性体A+B), 1.77-2.01 (5H, m, 異性体A+B), 3.30-3.60 (5H, m, 異性体A+B), 3.79-3.97 (1H, m, 異性体A+B), 3.97-4.07 (2H, m, 異性体A+B), 4.39-4.45 (1H, m, 異性体B), 4.58-4.64 (1H, m, 異性体A), 6.28 (1H, s, 異性体B), 6.32 (1H, s, 異性体A), 9.51 (1H, s, 異性体A), 9.54 (1H, s, 異性体B).</p>	487	E	A	B	10
65		<p>約1:1.25 ジアステレオマー2種の混合物, (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 0.84 (3H, t, 異性体A), 0.93 (3H, t, 異性体B), 1.28 (3H, s, 異性体B), 1.29 (3H, s, 異性体B), 1.33 (3H, s, 異性体A), 1.36 (3H, s, 異性体A), 1.43-1.61 (7H, m, 異性体A+B), 1.73 (6H, s, 異性体A+B), 1.77-2.01 (5H, m, 異性体A+B), 3.30-3.60 (5H, m, 異性体A+B), 3.79-3.97 (1H, m, 異性体A+B), 3.97-4.07 (2H, m, 異性体A+B), 4.39-4.45 (1H, m, 異性体B), 4.58-4.64 (1H, m, 異性体A), 6.28 (1H, s, 異性体B), 6.32 (1H, s, 異性体A), 9.51 (1H, s, 異性体A), 9.54 (1H, s, 異性体B).</p>	487	E	A	B	30

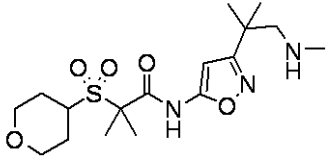
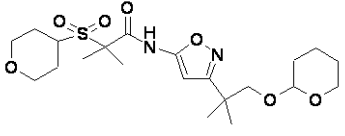
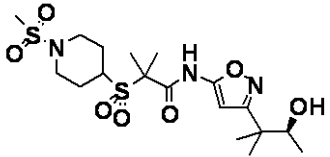
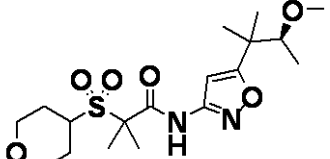
66		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.30 (3H, t), 1.16 (3H, d), 1.30 (6H, s), 1.33 (3H, d), 1.55-1.70 (2H, m), 1.73 (6H, d), 1.95-2.07 (1H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 3.90 (1H, q), 6.30 (1H, s), 9.80 (1H, s).</p>	361	E	A	B 1
67		<p>(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.35 (6H, s), 1.78 (6H, s), 1.75-1.85 (1H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.77-2.89 (1H, m), 3.32-3.48 (3H, m), 3.36 (3H, s), 3.52-3.57 (4H, m), 3.57-3.63 (2H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.84-3.92 (1H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 6.48 (1H, s).</p>	433	E	C	B
68		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 (6H, s), 1.6 (4H, s), 1.79 (6H, s), 2.65-2.75 (2H, m), 3.25-3.3 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.54-3.55 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 6.39 (1H, s), 9.11 (1H, s).</p>	445	適用不可	適用不可	O
69		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.18 (3H, t), 1.32 (6H, s), 1.73 (6H, s), 1.82-1.89 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.41-3.62 (9H, m), 4.01-4.09 (2H, m), 6.30 (1H, s), 9.57 (1H, s).</p>	447	E	C	B

10

20

30

【 0 2 2 2 】

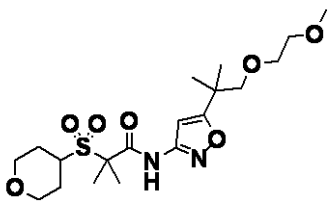
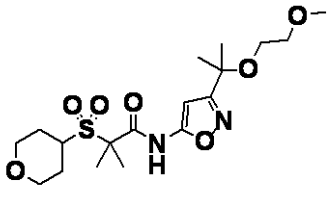
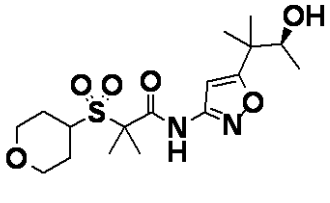
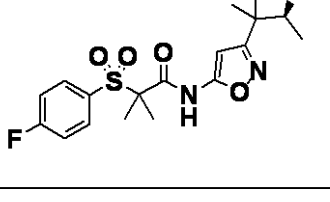
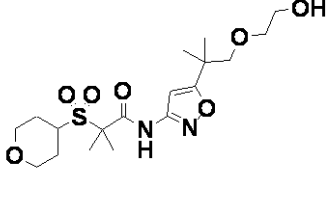
70		(400 MHz, MeOD) δ ppm 1.40 (6H, s), 1.75 (6H, s), 1.70-1.95 (4H, m), 2.72 (3H, s), 3.29 (2H, s, 残存溶媒ピークと重複), 3.40-3.49 (2H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.93-4.02 (2H, m), 6.48 (1H, s).	388	適用不可	適用不可	I
71		(500 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 (3 H, s), 1.37 (3 H, s), 1.45 - 1.63 (4 H, m), 1.64 - 1.72 (1 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.77 - 1.90 (3 H, m), 1.92 - 2.03 (2 H, m), 3.34 - 3.53 (5 H, m), 3.74 - 3.82 (2 H, m), 4.06 (2 H, dd, J=11.60, 3.51 Hz), 4.58 (1 H, t, J=3.36 Hz), 6.33 (1 H, s), 9.58 (1 H, s)	481 [M+N a], 375 [M+H -C ₅ H ₈ O]	E	A	B
72		(500 MHz, MeOD) δ ppm 1.07 (3 H, d, J=6.41 Hz), 1.28 (6 H, d, J=8.16 Hz), 1.75 (6 H, s), 1.80 - 1.91 (2 H, m), 2.15 (2 H, d, J=12.59 Hz), 2.84 (3 H, s), 2.84 - 2.91 (2 H, m), 3.73 - 3.86 (4 H, m), 6.37 (1 H, s)	466	G	A	B 2
73		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.05 (3H, d), 1.30 (6 H, d), 1.72 (6H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.33-3.42 (2H, m), 3.40-3.51 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 6.60 (1H, s), 9.28 (1 H, s).	403	E	B	B

10

20

30

【 0 2 2 3 】

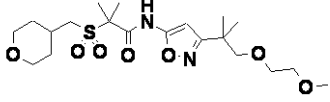
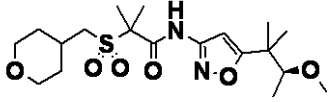
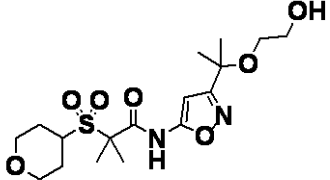
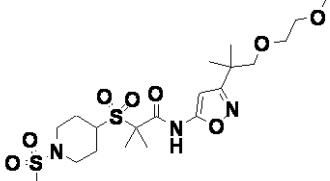
74		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (6H, s), 1.71 (6H, s), 1.83-1.90 (2H, m), 1.90-2.02 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.35-3.46 (3H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.53-3.57 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 6.51 (1H, s), 9.28 (1H, s).	433	E	B	B
75		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.54 (6H, s), 1.73 (6H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 1.90-1.99 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.36-3.49 (7H, m), 4.01-4.08 (2H, m), 6.38 (1H, s), 9.60 (1H, s).	419	E	C	B
76		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.12 (3H, d), 1.32 (6H, d), 1.72 (6H, s), 1.84-1.91 (2H, m), 1.92-2.04 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.91 (1H, q), 4.00-4.08 (2H, m), 6.62 (1H, s), 9.30 (1H, s).	389	適用不可	適用不可	C
77		(400 MHz, DMSO-d) δ ppm 0.92 (3H, d), 1.18 (6H, d), 1.59 (6H, s), 3.60-3.70 (1H, m), 4.80 (1H, d), 6.20 (1H, s), 7.49 (2H, t), 7.78-7.85 (2H, m), 11.30 (1H, s).	399	A	A	B 1
78		(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 (6H, s), 1.73 (6H, s), 1.84-1.92 (2H, m), 1.92-2.01 (2H, m), 3.32-3.41 (2H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.64-3.69 (2H, m), 4.00-4.08 (2H, m), 6.61 (1H, s), 9.30 (1H, s).	419	適用不可	適用不可	C

10

20

30

40

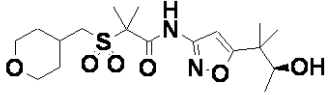
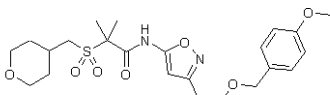

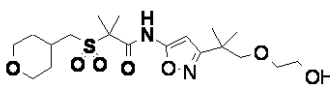
79		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.33 (6H, s), 1.41-1.53 (2H, m), 1.72 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.33-2.48 (1H, m), 2.90 (2H, d), 3.36 (3H, s), 3.37-3.46 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.56-3.62 (2H, m), 3.90-4.00 (2H, m), 6.35 (1H, s), 9.33 (1H, s).</p>	447	B	C	B
80		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.55 (3H, d), 1.30 (6H, d), 1.40-1.52 (2H, m), 1.71 (6H, s), 1.80-1.90 (2H, m), 2.33-2.47 (1H, m), 2.93 (2H, d), 3.30 (3H, s), 3.37-3.50 (3H, m), 3.90-3.98 (2H, m), 6.65 (1H, s), 9.05 (1H, s).</p>	417	B	B	B
81		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.57 (6H, s), 1.73 (6H, s), 1.80-1.89 (2H, m), 1.89-2.02 (2H, m), 3.30-3.50 (5H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 3.98-4.12 (2H, m), 6.31 (1H, s), 9.65 (1H, s).</p>	405	適用不可	適用不可	C
82		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.33 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.93-2.15 (4H, m), 2.74-2.85 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.26-3.40 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.47-3.55 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.56-3.62 (2H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 6.31 (1H, s), 9.42 (1H, s).</p>	510	G	C	B

10

20

30

【 0 2 2 5 】

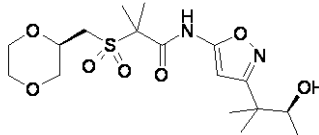
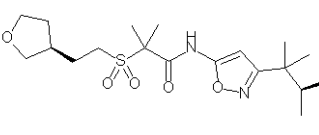
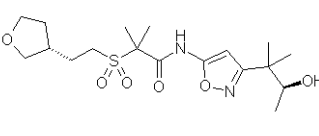
83		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.11-1.15 (3H, d), 1.30-1.36 (6H, d), 1.40-1.53 (2H, m), 1.72 (6H, s), 1.81-1.88 (2H, m), 2.31-2.47 (1H, m), 2.93 (2H, d), 3.38-3.46 (2H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 6.70 (1H, s), 9.10 (1H, s).</p>	403	適用不可	適用不可	C
84		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.35 (6H, s), 1.45-1.55 (2H, m), 1.8 (6H, s), 1.85-1.92 (2H, m), 2.35-2.50 (1H, m), 2.95 (2H, d), 3.40-3.50 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.95-4.02 (2H, m), 4.5 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.9 (2H, d), 7.25 (2H, d), 9.4 (1H, s)</p>	509	B	C	B
85		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.33 (6H, s), 1.74 (6H, s), 1.92-2.13 (4H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.25-3.37 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.52-3.57 (2H, m), 3.65-3.70 (2H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 6.30 (1H, s), 9.48 (1H, s).</p>	496	適用不可	適用不可	C
86		<p>(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.32 (6H, s), 1.43-1.53 (2H, m), 1.71 (6H, s), 1.80-1.88 (2H, m), 2.30-2.47 (1H, m), 2.89 (2H, d), 3.36-3.45 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.52-3.58 (2H, m), 3.65-3.72 (2H, m), 3.89-3.99 (2H, m), 6.32 (1H, s), 9.35 (1H, s).</p>	433	適用不可	適用不可	C

10

20

30

40

87		<p>(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.15 (3 H, d, J=6.40 Hz), 1.29 (6 H, s), 1.75 (6 H, d, J=2.59 Hz), 2.97 (1 H, dd, J=14.62, 3.50 Hz), 3.27 - 3.42 (2 H, m), 3.44 - 3.70 (4 H, m), 3.80 (1 H, dd, J=11.42, 2.74 Hz), 3.91 (1 H, q, J=6.40 Hz), 4.11 - 4.29 (1 H, m), 6.34 (1 H, s), 9.66 (1 H, s)</p>	405	H	A	M
88		<p>(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.17 (3 H, d, J=6.40 Hz), 1.30 (6 H, s), 1.42 - 1.64 (1 H, m), 1.73 (6 H, s), 1.81 - 2.18 (4 H, m), 2.23 - 2.44 (1 H, m), 2.94 - 3.13 (2 H, m), 3.39 (1 H, dd, J=8.53, 6.40 Hz), 3.69 - 3.98 (4 H, m), 6.36 (1 H, s), 9.40 (1 H, s)</p>	403	I	A	N
89		<p>(250 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 1.16 (3 H, d, J=6.40 Hz), 1.28 (6 H, s), 1.44 - 1.60 (1 H, m), 1.75 (6 H, s), 1.85 - 2.16 (4 H, m), 2.22 - 2.40 (1 H, m), 2.96 - 3.11 (2 H, m), 3.38 (1 H, dd, J=8.60, 6.47 Hz), 3.67 - 3.97 (4 H, m), 6.35 (1 H, s), 9.42 (1 H, s)</p>	403	I	A	N

10

20

30

^a 不純物が存在

^b ESI+ / - イオンモード、Zorbax Eclipse XDB-C8、5 μ m 4.6 \times 150 mmカラム、勾配：5% Bから5% B (0分から2分)、5% Bから90% B (2分から7分)、90% Bから95% B (7分から9分)、95% Bから5% B (9分から9.3分)、5% Bから5% B (9.3分から10.0分)。流速：1.5 mL / 分。A = (水 + 0.1% ギ酸) B = (アセトニトリル + 0.1% ギ酸)。ダイオードアレイ検出器

【0227】

生物学的特性の評価

式 I の化合物の生物学的特性を、以下に記載のアッセイを用いて評価する。

【0228】

A. ヒトCB1およびCB2受容体結合：

実験方法：

CB2膜は購入し、ヒトCB2受容体cDNA (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) で安定的に形質移入されたHEK293 EBNA細胞から生成する。ヒトCB1受容体およびG16cDNAで安定的に共形質移入されたHEK細胞からCB1膜を単離する。50 mM Tris、pH 7.5、2.5 mM EDTA、5 mM MgCl₂、0.8% 無脂肪酸ウシ血清アルブミン

40

50

を含有するアッセイ緩衝液中で、室温で4時間膜調製物をシンチレーションビーズ (Ysi - Poly - 1 - lysine SPAビーズ、GE Healthcare) に結合させる。非結合膜をアッセイ緩衝液中で洗浄により取り除く。一穴当たり15 µgの膜 (CB2) または一穴当たり2.5 µgの膜 (CB1) および一穴当たり1mgのSPAビーズという量で、膜ビーズ混合物を96穴のアッセイプレートに加える。1 × 10⁻⁵ M ~ 1 × 10⁻¹⁰ Mの範囲の用量反応濃度で、最終的に0.25% DMSOとなるように、化合物を膜ビーズ混合物に加える。1.5 nM (CB2) または2.5 nM (CB1) の最終濃度で、³H - CP55940 (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences) を添加することにより競合反応を開始させる。この反応物を室温で18時間インキュベートし、TopCount NXTプレートリーダー上で読む。全結合および非特異性結合を、1.25 µM Win55212 (Sigma) の不在下および存在下で測定する。各化合物に対するIC50値を、XLFit4.1.4パラメタロジスティックモデルを用いて、放射標識リガンドの受容体への特異結合を50%阻害する化合物の濃度として計算する。Cheng - Prusoff方程式を用いて、IC50値を阻害定数 (Ki) 値に変換する。

【0229】

B. cAMP合成のCB2R媒介による調節：

以下の実験方法に従い、本発明の化合物のCB2アゴニストまたはインバースアゴニスト活性を評価する。上述の結合アッセイにより、CB2に結合することが判明したが、本アッセイでは、cAMP合成のCB2R媒介による調節を示さないことが判明した化合物を、CB2アンタゴニストであると推定する。

【0230】

実験方法：

ヒトCB2R (Euroscreen) を発現するCHO細胞を、一穴当たり5000個の細胞という密度で384穴プレートにプレATINGし、37 °Cで一晩インキュベートする。培地を除去後、1mM IBMX、0.25% BSAおよび10 µM Forskolinを含有する刺激緩衝液中で希釈した試験化合物で、細胞を処置する。アッセイは、37 °Cで30分間インキュベートする。細胞を溶解し、製造者のプロトコールに従い、Discover X - XS cAMPキットを用いてcAMP濃度を測定する。この設定において、アゴニストは、フォルスコリン誘発性cAMP生成を減少させることになり、その一方でインバースアゴニストは、フォルスコリン誘発性cAMP生成をさらに増加させることになる。アゴニストのEC50を以下の通り計算する。1 µM CP55940により阻害されるcAMPのレベルと比較した、フォルスコリンにより生成されるcAMPの最大量を100%と定義する。各試験化合物のEC50値を、フォルスコリン刺激によるcAMP合成の50%が阻害される濃度として測定する。4 - パラメタロジスティックモデル (XLFit4.0のモデル205) を用いてデータを解析する。

【0231】

C. cAMP合成のCB1R媒介による調節：

以下の実験方法に従い、本発明の化合物のCB1アゴニストまたはインバースアゴニスト活性を評価する。上述の結合アッセイによりCB1に結合することが判明したが、本アッセイでは、cAMP合成のCB1R媒介による調節を示さないことが判明した化合物は、CB1アンタゴニストであると推定する。

【0232】

実験方法：

ヒトCB1R (Euroscreen) を発現するCHO細胞を、一穴当たり5000個の細胞という密度で384穴プレートにプレATINGし、37 °Cで一晩インキュベートする。培地を除去後、1mM IBMX、0.25% BSAおよび10 µM Forskolinを含有する刺激緩衝液中で希釈された試験化合物で、細胞を処置する。アッセイは、37 °Cで30分間インキュベートする。細胞を溶解し、製造者のプロトコールに従い、Discover X - XS cAMPキットを用いてcAMP濃度を測定する。この

設定において、アゴニストは、フォルスコリン誘発性 cAMP 生成を減少させることになり、その一方でインバースアゴニストは、フォルスコリン誘発性 cAMP 生成をさらに増加させることになる。アゴニストの EC50 を以下の通り計算する。1 μ M CP55940 により阻害される cAMP のレベルと比較した、フォルスコリンにより生成される cAMP の最大量を 100% と定義する。各試験化合物の EC50 値を、フォルスコリン刺激による cAMP 合成の 50% が阻害される濃度として測定する。4 - パラメータロジスティックモデル (X L f i t 4 . 0 のモデル 2 0 5) を用いてデータを解析する。

【0233】

アゴニスト活性を有する化合物

上述のアッセイの使用を介して化合物は、アゴニスト活性を示し、したがって、疼痛の治療、ならびに炎症の治療に特によく適していることが判明している。好ましい本発明の化合物は、CB2 (< 500 nM) および CB1 (> 20000) の範囲の活性を有することになる。

【0234】

治療目的の使用

上述のアッセイにより実証可能なように、本発明の化合物は、CB2 受容体作用の調節に有用である。この事実により、これらの化合物は、CB2 受容体作用により媒介される、または CB2 受容体作用の調節により恩恵を受けることになる病状および状態の治療における治療目的での使用を有する。

本発明の化合物は、CB2 受容体作用を調節するので、これら化合物は、非常に有用な抗炎症性および免疫抑制性の活性を有し、これらは、病状および状態の治療のために、薬剤として、特に以下に記載の医薬組成物の形態で、患者に使用することができる。

前に述べたように、CB2 アゴニストであるこれらの化合物は、疼痛の治療にも使用することができる。

【0235】

本発明によるアゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニスト化合物は、炎症過程を伴う以下の病状または適応症の治療のための薬剤として、患者に使用することができる：

(i) 肺疾患：例えば、喘息、気管支炎、アレルギー性鼻炎、肺気腫、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、ハト愛好家疾患 (pigeon fancier's disease)、農夫肺、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、アレルギー性喘息 (アトピー性または非アトピー性) ならびに運動誘導性気管支収縮、職業性喘息、ウイルス性または細菌性の喘息悪化、他の非アレルギー性喘息および「喘鳴幼児症候群 (wheezing-infant syndrome)」などの喘息、じん肺症、例えばアルミニウム肺症、炭粉症、石綿症、石灰症、チロシス (ptilosis)、鉄沈着症、ケイ肺症、タバコ症および綿肺症など、

(ii) リウマチ性疾患または自己免疫性疾患または筋骨格疾患：すべての形態のリウマチ性疾患、特に関節リウマチ、急性リウマチ熱およびリウマチ性多発筋痛症、反応性関節炎、リウマチ性軟部組織疾患、他の原因による炎症性軟部組織疾患、変性関節疾患 (関節症) の関節炎の症状、腱炎、滑液包炎、変形性関節症、外傷性関節炎、任意の原因の膠原病、例えば、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、スチル病、フェルティエ症候群および骨粗鬆症ならびに他の骨吸収疾患、

(iii) アレルギー性疾患：すべての形態のアレルギー反応、例えば、血管神経性浮腫、枯草熱、虫刺され、薬剤、血液製剤、造影剤などに対するアレルギー反応、アナフィラキシーショック (アナフィラキシー)、蕁麻疹、血管神経性浮腫および接触性皮膚炎、

(iv) 血管系疾患：結節性汎動脈炎、結節性多発動脈炎、結節性動脈周囲炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、巨細胞性動脈炎、アテローム性動脈硬化症、再灌流障害および結節性紅斑、

(v) 皮膚疾患：例えば皮膚炎、乾癬、日焼け、火傷、湿疹、

(vi) 腎疾患：例えばネフローゼ症候群、およびすべての種類の腎炎、例えば、糸球体

10

20

30

40

50

腎炎など、膵炎 (pancreatitis)、

(vii) 肝臓疾患：例えば急性肝細胞崩壊、様々な原因の急性肝炎、例えば、ウイルス性、毒性、薬剤誘導性および慢性侵襲性、ならびに / または慢性間欠性の肝炎、

(viii) 消化器系疾患：例えば炎症性腸疾患、過敏性腸症候群、限局性腸炎 (クローン病疾患)、潰瘍性大腸炎、胃炎、アフタ性潰瘍、セリアック病、限局性回腸炎、胃食道逆流症、

(ix) 神経保護：例えば、脳卒中、心停止、肺のバイパス、外傷性脳損傷、脊椎損傷などの後の神経変性の治療、

(x) 眼疾患：アレルギー性角膜炎、ぶどう膜炎または虹彩炎、結膜炎、眼瞼炎、視神経炎、脈絡膜炎、緑内障および交感性眼炎、

(xi) 耳鼻咽喉 (ENT) 部位の疾患：例えば耳鳴、アレルギー性鼻炎または枯草熱、接触湿疹、感染などに起因する外耳炎、および中耳炎、

(xii) 神経疾患：例えば脳浮腫、特に腫瘍関連性脳浮腫、多発性硬化症、急性脳脊髄炎、髄膜炎、急性脊椎損傷、外傷、認知症、特に変性認知症 (老年痴呆、アルツハイマー病、パーキンソン病およびクロイツフェルト / ヤコブ病、ハンチントン舞蹈病、ピック病、運動ニューロン疾患を含む)、脳血管性痴呆 (多発硬化性認知症を含む) ならびに頭蓋内占拠性病変に伴う認知症、感染症および関連する状態 (HIV 感染を含む)、ギランバレー症候群、重症筋無力症、脳卒中および様々な形態のてんかん、例えば、点頭痙攣など。

(xiii) 血液疾患：後天性溶血性貧血、再生不良性貧血および特発性血小板減少症、

(xiv) 腫瘍性疾患：急性リンパ性白血病、ホジキン病、悪性リンパ腫、リンパ肉芽腫症、リンパ肉腫、固形悪性腫瘍、広範な転移、

(xv) 内分泌系疾患：内分泌性眼疾患、内分泌性眼窩症、甲状腺クリーゼ、ドゥケルヴァン甲状腺炎、橋本甲状腺炎、パセドウ氏病、肉芽腫性甲状腺炎、リンパ腫性甲状腺腫、グレイヴズ病、1型糖尿病 (インスリン依存性糖尿病)、

(xvi) 器官および組織の移植ならびに移植片対宿主病、

(xvii) 重篤なショック状態、例えば、敗血症性ショック、アナフィラキシーショックおよび全身性炎症反応症候群 (SIRS)、

(xviii) 急性疼痛、例えば歯痛、手術前後、術後の疼痛、傷害痛、筋肉痛、やけどの皮膚の痛み、日焼け、三叉神経痛、日焼け、消化管または子宮、大腸の痙攣、

(xix) 内臓痛、例えば慢性骨盤痛、膵炎、消化性潰瘍、間質性膀胱炎、腎仙痛、アングィナ、月経困難症、月経、婦人科痛、過敏性腸症候群 (IBS)、非潰瘍消化不良、非心臓胸痛、心筋虚血に伴う疼痛、

(xx) 神経障害性疼痛例えば腰痛、非ヘルペス神経痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経損傷、後天性免疫不全症候群 (AIDS) 関連神経障害性疼痛、頭部外傷、有痛性傷害性単ニューロパチー (painful traumatic mononeuropathy)、毒素および化学療法誘導性疼痛、幻肢痛、有痛性多発ニューロパチー、視床症候群、脳卒中後中枢性疼痛、中枢神経系損傷、術後痛、断端痛、反復運動による疼痛、乳房切除後症候群、多発性硬化症、神経根引き抜き、開胸術後症候群に誘発される疼痛、痛覚過敏および異痛症に伴う神経障害性疼痛、

(xxi) 例えば変形性関節症、関節リウマチ、リウマチ性疾患、腱鞘炎、痛風、外陰部痛、筋膜疼痛 (筋肉の損傷、線維筋痛)、腱炎、変形性関節症、若年性関節炎、椎骨炎、痛風性関節炎、乾癬性関節炎、筋骨格性疼痛、線維筋痛、捻挫および筋挫傷、交感神経依存性痛、筋炎、片頭痛に伴う疼痛、歯痛、インフルエンザおよび感冒などの他のウイルス感染、リウマチ熱、全身性エリテマトーデスなどの障害により誘発される、またはこれらに伴う炎症性 / 侵害受容性疼痛、

(xxii) リンパ性白血病、ホジキン病、悪性リンパ腫、悪性リンパ肉芽腫症、リンパ肉腫；固形悪性腫瘍、広範な転移などの腫瘍により誘発される、またはこれらに伴う癌性疼痛、

(xxiii) 頭痛、例えば、群発性頭痛、前兆のあるまたは無い片頭痛、緊張型頭痛、

10

20

30

40

50

異なる原因による頭痛など、予防薬および急性の使用を含めた頭痛障害、

(x x i v) 経皮的冠動脈形成術に続く再狭窄、急性および慢性疼痛、アテローム性動脈硬化症、再灌流障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、熱傷、外傷に続く多臓器傷害、壊死性腸炎ならびに血液透析、白血球フェレーシスおよび顆粒球輸血に伴う症候群、サルコイドーシス、歯肉炎、発熱、火傷、捻挫または骨折に伴う外傷により起こる浮腫、脳浮腫および血管性浮腫、糖尿病、例えば糖尿病性脈管障害、糖尿病性ニューロパチー、糖尿病性網膜症、後毛細管抵抗 (p o s t c a p i l l a r y r e s i s t a n c e) または膵島炎に伴う糖尿病の症状 (例えば高血糖症、多尿、タンパク質尿ならびに亜硝酸塩およびカリクレインの尿中排泄量の増加) を含めた様々な他の病状または状態。

【 0 2 3 6 】

他の適応症として、てんかん、敗血症性ショック、例えば、抗血液減少性および/または抗血圧性薬剤などとして、癌、敗血症、骨粗鬆症、前立腺肥大および過活動膀胱、そう痒症、白斑症、一般的消化器疾患、呼吸器、尿生殖器、消化器または血管領域における内臓運動能 (v i s c e r a l m o t i l i t y) の障害、傷、火傷、組織損傷および手術後の発熱、そう痒症に伴う症候群が挙げられる。

【 0 2 3 7 】

ヒトの治療に有用であることに加えて、これらの化合物は、哺乳動物、げっ歯類などを含めたペットの動物、外来動物および家畜の獣医学上の治療にも有用である。

上述の疾患および状態の治療のためには、治療有効量は一般的に、本発明の化合物の投与量当たり、体重 1 k g 当たり、約 0 . 0 1 m g ~ 約 1 0 0 m g の範囲、好ましくは、投与量当たり、体重 1 k g 当たり約 0 . 1 m g ~ 約 2 0 m g の範囲である。例えば、7 0 k g の人への投与に対して、投与量の範囲は、本発明の化合物の投与量当たり、約 0 . 7 m g ~ 約 7 0 0 0 m g 、好ましくは投与量当たり約 7 . 0 m g ~ 約 1 4 0 0 m g である。最適な投薬レベルおよびパターンを決定するために、所定の投与量のある程度の最適化が必要となることもある。有効成分は、1日1~6回投与してもよい。

【 0 2 3 8 】

一般的投与および医薬組成物

医薬品として使用する場合、本発明の化合物は通常、医薬組成物の形態で投与される。このような組成物は、医薬品分野で周知の手順を用いて調製することができ、少なくとも1つの本発明の化合物を含む。本発明の化合物はまた、単独で投与するか、または本発明の化合物の安定性を強化し、特定の実施形態においてこれらを含む医薬組成物の投与を促進させ、溶解性または分散性を向上させ、抑制活性を増強し、補助的治療などをもたらすアジュバントと組み合わせ投与してもよい。本発明による化合物は、これらだけで使用するか、または本発明による他の活性物質と一緒に、さらに他の薬理活性物質とも一緒に使用してもよい。一般的に、本発明の化合物は、治療上または医薬として有効量で投与するが、診断または他の目的のためにより低い量で投与してもよい。

【 0 2 3 9 】

本発明の化合物の投与は、純粋な形態で、または適切な医薬組成物で、医薬組成物の投与の許容される形式のいずれかを用いて行うことができる。したがって、投与は、例えば、経口、口腔内 (例えば、舌下) 、経鼻、非経口、局所、経皮、経膈または経腸で、固体、半固体、凍結乾燥粉末、または液体剤形の形態で、例えば、錠剤、坐剤、丸剤、軟質の弾性ゼラチンカプセルおよび硬質ゼラチンカプセル、散剤、溶液剤、懸濁剤またはエアゾール剤など、好ましくは正確な投与量の簡単な投与に適した単位剤形であってよい。医薬組成物は、従来医薬としての担体または添加剤および本発明の化合物を前記/ある活性薬剤として一般的に含むことになり、加えて、他の医薬用薬剤、医薬品、担体、アジュバント、賦形剤、ビヒクルまたはこれらの組合せを含んでもよい。このような薬学的に許容される添加剤、担体または添加物ならびに様々な方式または投与のための医薬組成物を生成する方法は、当業者には周知である。最新技術は、最新技術をより良く記載するために、その全体が、それぞれ本明細書中に参考として組み込まれている、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. Gennaro (ed), Lippincott W

10

20

30

40

50

illiams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed), American Pharmaceutical Ass'n, 2000, H.C. Ansel and N.G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5th ed., Lea and Febiger, 1990において証明されている。

【0240】

当業者であれば予想されるように、ある特定の医薬製剤において利用されている本発明の化合物の形態（例えば、塩）は、製剤が効力を発揮するために必要とされる適切な物理的特徴（例えば、水溶性）を有するように選択されることになる。

口腔内（舌下）投与に適した医薬組成物として、味のついた基剤、通常スクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどの中に本発明の化合物を含むロゼンジ、ならびに、不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの中にこの化合物を含むトローチが挙げられる。

10

【0241】

非経口投与に適した医薬組成物は、本発明の化合物の無菌水溶性調製物を含む。これらの製剤は、静脈内に投与するのが好ましいが、皮下、筋肉内または皮内注射を用いて、投与することもできる。注射用医薬製剤は一般的に、注射用無菌生理食塩水、リン酸緩衝食塩水、油性懸濁剤または当分野で知られている他の注射用担体をベースとし、一般的に無菌で、血液と等圧の状態である。したがって注射用医薬製剤は、1, 3 - ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液、不揮発性油、例えば合成のモノグリセリドまたはジグリセリドなど、脂肪酸、例えばオレイン酸などを含めた、無毒性の非経口的に許容可能な賦形剤または溶媒中の無菌注射液剤または懸濁剤として提供してもよい。このような注射用医薬製剤は、適切な分散剤または硬化剤および懸濁剤を用いて、既知の技術に従い調合される。注射用組成物は、0.1 ~ 5% w/wの本発明の化合物を一般的に含有することになる。

20

【0242】

化合物の経口投与のための固形製剤として、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。このような経口投与に対して、本発明の化合物（複数可）を含有する薬学的に許容される組成物は、通常使用される任意の添加剤、例えば、医薬品グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルカン、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピルなどを組み込むことによって形成される。このような固体医薬製剤は、当分野で周知のように、いくつもの機序により消化管に薬剤の長時間作用するまたは持続する送達をもたらす製剤を含んでもよく、これらの製剤として、小腸のpH変化に基づく剤形からの、pH感受性放出、錠剤またはカプセル剤の緩徐な崩壊、製剤の物理的特性に基づく胃での滞留、腸管の粘膜内層への剤形の生体接着、または剤形からの活性薬剤の酵素による放出が挙げられるが、これらに限らない。

30

化合物の経口投与のための液体剤形として、乳剤、微乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が挙げられ、例えば、水、生理食塩水、水性ブドウ糖、グリセロール、エタノールなどの担体に入れた医薬としてのアジュバントを含有してもよい。これら組成物はまた、追加のアジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤および芳香剤などを含有することができる。

40

【0243】

化合物の局所投与用の剤形として、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤、眼軟膏、点眼剤または点耳剤、浸透性ドレッシングおよびエアゾール剤が挙げられ、適切な従来の添加剤、例えば保存剤、薬剤の浸透を補助する溶媒ならびに緩和性の軟膏剤およびクリーム剤を含有し得る。局所的な適用は、通常の医学的考察に応じて、1日1回または1回より多くてもよい。さらに、本発明に好ましい化合物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所使用を介して鼻腔内用の形態で投与することができる。製剤はまた、従来の相容性担体、例えば、クリームまたは軟膏基剤およ

50

びローション用のエタノールまたはオレイルアルコールなどを含有し得る。このような担体は、製剤の約1%～約98%まで存在してもよく、より一般的にこれらは、製剤の約80%までを形成することになる。

【0244】

経皮投与もまた可能である。経皮投与に適した医薬組成物は、塗布された者の表皮に長時間密接に接触したままであるように適応させた分散パッチとして提示することができる。経皮デリバリーシステムの形態で投与するためには、用量の投与は、もちろん、投与計画を通して間欠的というよりも持続的であることになる。このようなパッチは、本発明の化合物を、緩衝されていてよい水溶液中に適切に含有するか、接着剤の中に溶解および/または分散させているか、またはポリマー中に分散させて適切に含有している。活性化合物の適切な濃度は、約1%～35%、好ましくは約3%～15%である。

10

【0245】

吸入による投与のため、本発明の化合物は、エアゾールスプレー剤の形態で、噴射剤ガスを必要としないポンプスプレー装置から、または適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、テトラフルオロエタン、ヘプタフルオロプロパン、二酸化炭素、または他の適切な気体などを使用して、加圧パックもしくはネブライザーから送達されるのが便利である。いずれにせよ、エアゾールスプレー剤投与単位は、得られた計量式吸入器(MDI)が、再現性のある、制御された方法で本発明の化合物を投与するために使用されるよう、計量された量を送達するバルブを提供することによって決定してもよい。このような吸入器、ネブライザー、またはアトマイザー装置は、例えば、本明細書により参照され、それぞれその全体が本明細書中に参考として組み込まれている、PCT国際公開第97/12687号(特に、市販のRESPIMAT(登録商標)ネブライザーの基礎となっている図6)、国際公開第94/07607号、国際公開第97/12683号および国際公開第97/20590号など、従来技術において既知である。

20

直腸投与は、化合物が、低融点、水溶性または不溶性の固体、例えば脂肪、ココアバター、グリセリン処理ゼラチン、水素添加植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物またはポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどと混和されている単位投与量座剤を利用することで達成することができる。活性化合物は通常、多くの場合、約0.05～10質量%と微量成分であり、残りの部分が基剤成分である。

30

【0246】

すべての上記医薬組成物において、本発明の化合物は、許容可能な担体または添加剤と共に調合される。使用される担体または添加剤はもちろん、組成物のもう一方の成分と相容性であるという意味で許容可能でなければならず、患者に有害であってはならない。担体または添加剤は、固体もしくは液体、または両方であることができ、本発明の化合物と共に、単位投与組成物として、例えば0.05%～95質量%の活性化合物を含有できる錠剤として調合されることが好ましい。このような担体または添加剤は、不活性充填剤または賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、溶解遅延剤、再吸収促進剤、吸収剤および着色剤を含む。適切な結合剤として、デンプン、ゼラチン、天然の糖、例えばグルコースまたはラクトースなど、トウモロコシ甘味料、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなど、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。滑沢剤として、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。崩壊剤としては、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどが挙げられる。

40

【0247】

薬学的に許容される担体および添加剤は、すべての前述の添加剤などを包含する。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057777

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TEGLEY C M ET AL: "Discovery of novel hydroxy-thiazoles as HIF-alpha prolyl hydroxylase inhibitors: SAR, synthesis, and modeling evaluation" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 18, no. 14, 15 July 2008 (2008-07-15), pages 3925-3928, XP022852865 ISSN: 0960-894X [retrieved on 2008-06-13] table 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/057777

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008014199 A	31-01-2008	AR 062125 A1	15-10-2008
		CA 2657247 A1	31-01-2008
		CL 21992007 A1	07-03-2008
		EP 2081905 A2	29-07-2009
		JP 2009544755 T	17-12-2009
		US 2008039464 A1	14-02-2008
WO 2008039645 A	03-04-2008	AR 062937 A1	17-12-2008
		AU 2007300295 A1	03-04-2008
		CA 2664310 A1	03-04-2008
		CL 27502007 A1	16-05-2008
		CN 101516839 A	26-08-2009
		EA 200900403 A1	30-10-2009
		EP 2074084 A1	01-07-2009
		KR 20090069318 A	30-06-2009
		US 2008081822 A1	03-04-2008
		UY 30606 A1	02-05-2008

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 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 37/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/16 (2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 5/00 (2006.01)	A 6 1 P 5/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	C S P
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 261/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/42 (2006.01)	C 0 7 D 261/14	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
	A 6 1 K 31/454	

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(72)発明者 バルトロツィ アレッサンドラ

アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8 7 7 - 0 3 6 8 リッジフィールド リッジバリー ロード 9 0 0 ピーオーボックス 3 6 8 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド内

(72)発明者 ヒッキー ユージーン リチャード

- アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 リーター ドリス
- アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ウー リーフェン
- アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 ジンデル レニー
- アメリカ合衆国 コネチカット州 06877-0368 リッジフィールド リッジバリー ロ
ード 900 ピーオーボックス 368 ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティ
カルズ インコーポレイテッド内
- (72)発明者 イースト スティーブン ピーター
- イギリス オーエックス14 4エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトン
パーク 114
- (72)発明者 エルマン モニカ
- イギリス オーエックス14 4エスエイ オックスフォードシャー アービンドン ミルトン
パーク 114

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03

4C063 AA01 AA03 BB01 BB07 BB08 CC41 CC51 CC73 CC78 CC82
DD10 DD26 DD41 DD51 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 GA02 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14
ZA01 ZA08 ZA33 ZA34 ZA36 ZA45 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67
ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
ZB26 ZC02