

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6167465号
(P6167465)

(45) 発行日 平成29年7月26日(2017.7.26)

(24) 登録日 平成29年7月7日(2017.7.7)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 498/04	(2006.01)	C07D 498/04	103
C07D 513/04	(2006.01)	C07D 513/04	CSP
C07D 519/00	(2006.01)	C07D 519/00	325
A61K 31/4245	(2006.01)	C07D 519/00	301
A61K 31/4439	(2006.01)	A61K 31/4245	

請求項の数 13 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-515410 (P2015-515410)
(86) (22) 出願日	平成25年5月23日(2013.5.23)
(65) 公表番号	特表2015-522556 (P2015-522556A)
(43) 公表日	平成27年8月6日(2015.8.6)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/001521
(87) 国際公開番号	W02013/182274
(87) 国際公開日	平成25年12月12日(2013.12.12)
審査請求日	平成28年5月20日(2016.5.20)
(31) 優先権主張番号	12170840.8
(32) 優先日	平成24年6月5日(2012.6.5)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁(EP)
(31) 優先権主張番号	61/655,544
(32) 優先日	平成24年6月5日(2012.6.5)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	504238862 アレス トレイディング ソシエテ アノニム スイス ツェーハー 1170 オーボンヌ ザース アンデュストリエル ド ルーリエッタ
(74) 代理人	100092093 弁理士 辻居 幸一
(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 祐男
(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治

最終頁に続く

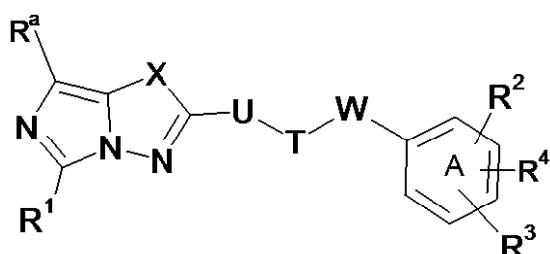
(54) 【発明の名称】イミダゾーオキサジアゾール及びイミダゾーチアジアゾール誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、若しくは薬学的に許容されるその溶媒和物、互変異性体、塩、水和物又は立体異性体(すべての割合のその混合物であってもよい)。

【化1】



(I)

(式中、

Xは、O又はSを表し、

Uは、

(i) C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキル、ハロゲン、CNから独立に選択される1又は2個の基によって置換されていてよいフェニル環(ii) C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキル、ハロゲン、CNから独立に選択される1又は2個の基によって置換されていてよい、1個の窒素原子を含み、N、O又はS

から独立に選択される 2 個までの追加のヘテロ原子を含んでもよい 5 又は 6 員不飽和又は芳香族複素環系、

(i i i) 1 個の単結合

から選択され、

T は、 - N R⁵ - 、 - N R⁵ C O - 、 - C O N R⁵ 、 - N R⁵ - C O - N R⁵ 、 - C O - を表し

W は、

(i) 1 ~ 2 個の H 原子が、フェニル環、ハロゲン、C N、C F₃ によって置換されていてよい直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i i) 1 個の C H₂ 基が、3 ~ 7 員飽和炭素環によって置換されている直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i i i) 1 個の C H₂ 基が、

- フェニル環 A と縮合していてよいフェニル環、

- 1 若しくは 2 個の窒素原子を含有する 5 若しくは 6 員飽和複素環系、又は

- 飽和 6 員炭素環と縮合していてよく、若しくはフェニル環 A と縮合していてよい、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員芳香族複素環系

によって置換されており、

- T に結合していない別の C H₂ 基が、 - O - 又は N R⁵ によって置換されていてよい直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i v) 1 個の単結合、

から選択され、

R⁵ は、H 又は直鎖若しくは分枝 C₁ - C₆ - アルキルであり、

R¹ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキルを表し、

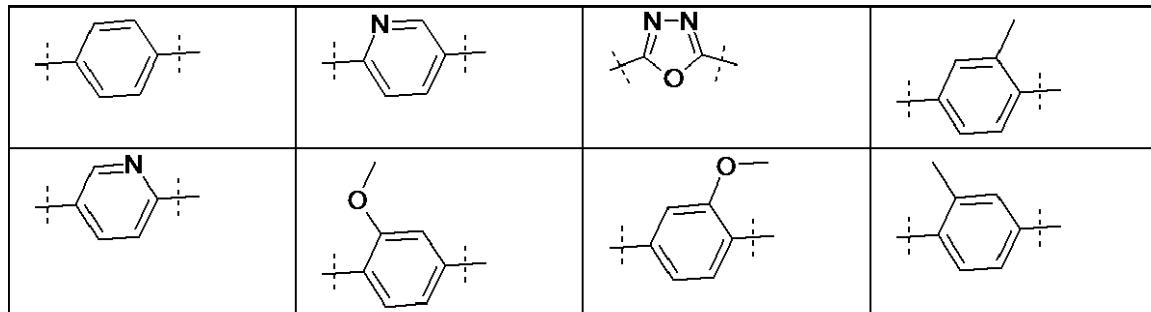
R^a は、H、C N、ハロゲン、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシを表し、

R²、R³、R⁴ は、C N、ハロゲン、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシから互いに独立に選択される)

【請求項 2】

U が、単結合又は以下の基の一つから選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物。

【表 1】



【請求項 3】

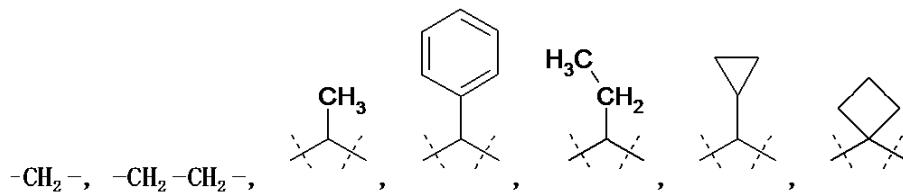
W が、

20

30

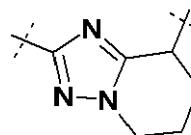
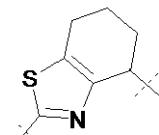
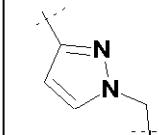
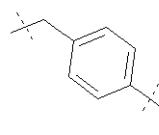
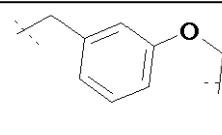
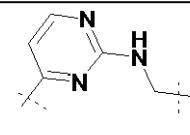
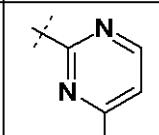
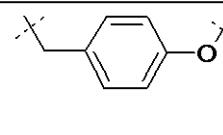
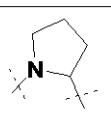
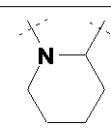
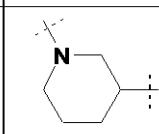
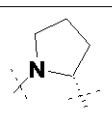
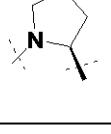
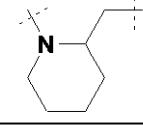
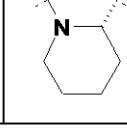
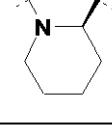
40

【化 2】



若しくは

【表 2】

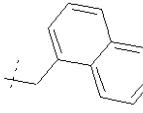
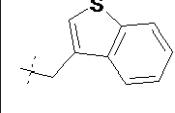
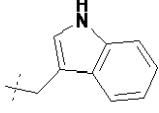
10

20

30

から選択され、又は基 W - A が、

【表 3】

		
---	---	---

を表す、請求項 1 又は 2 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物。

【請求項 4】

以下の群から選択される化合物。

【表4】

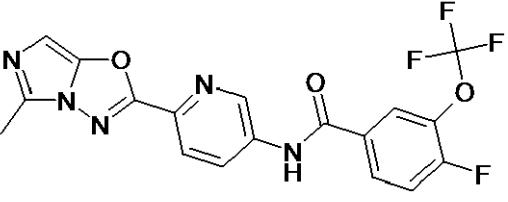
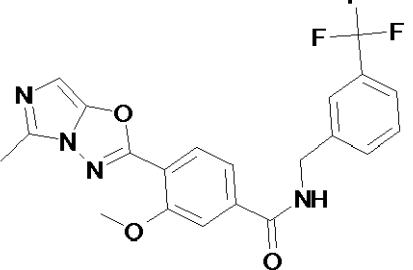
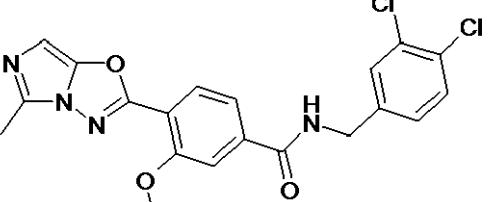
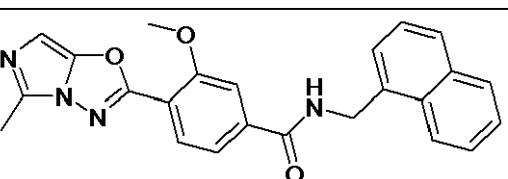
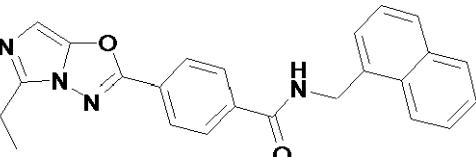
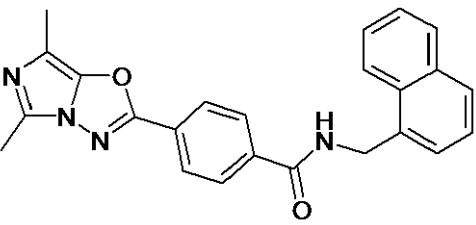
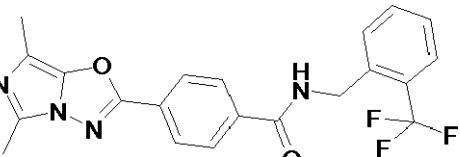
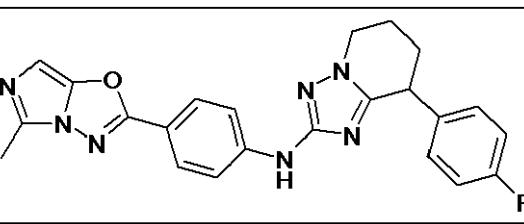
10

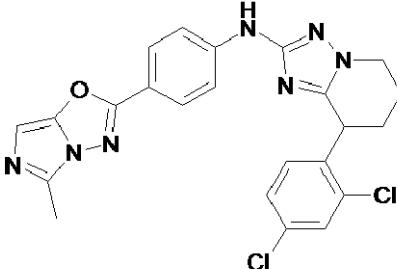
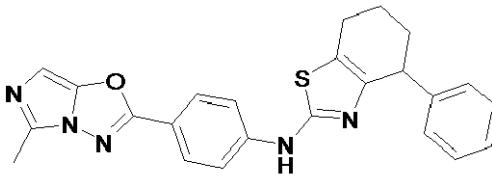
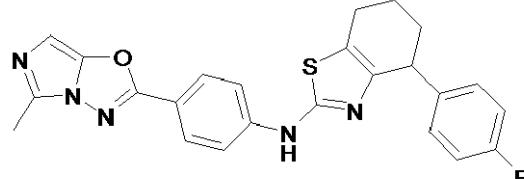
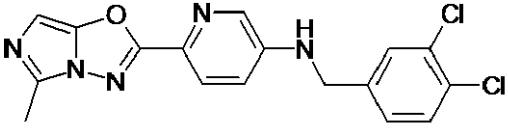
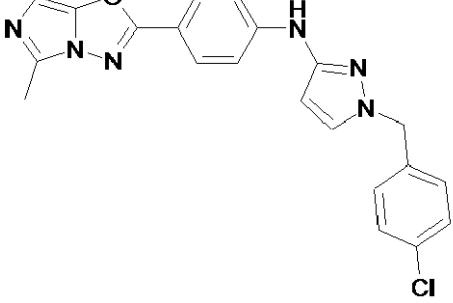
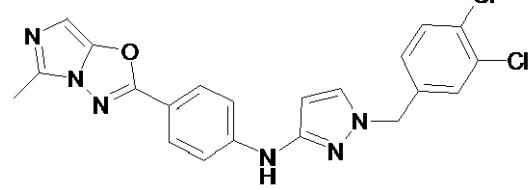
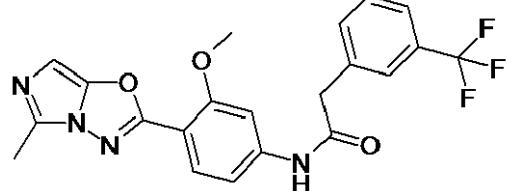
20

30

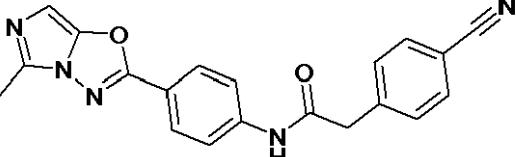
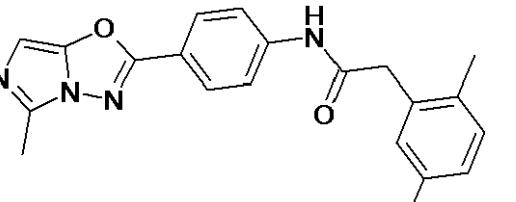
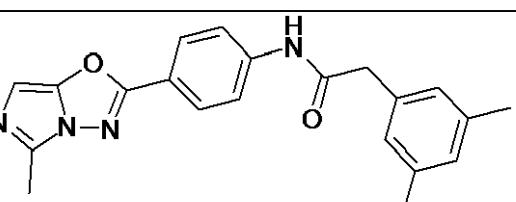
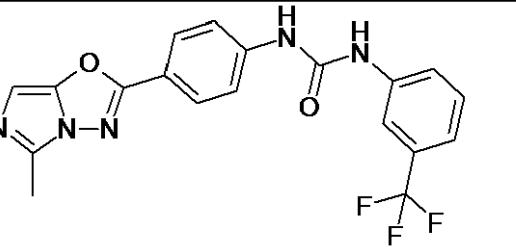
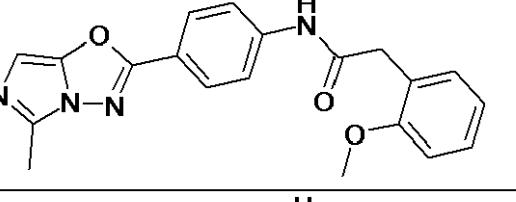
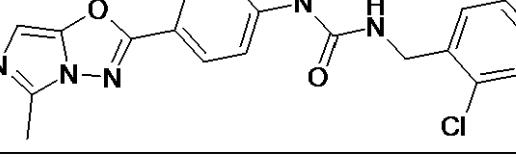
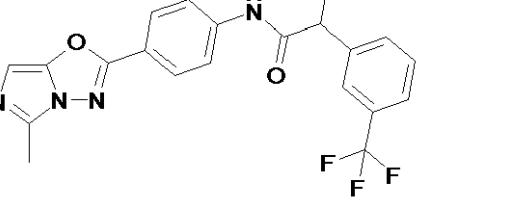
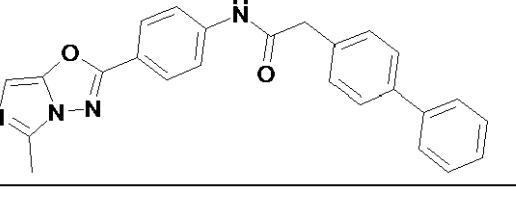
40

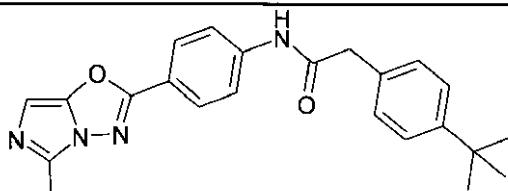
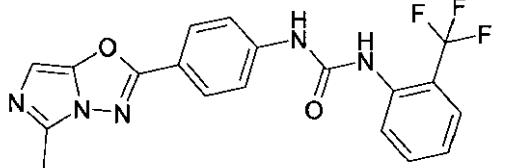
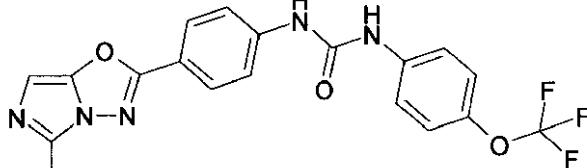
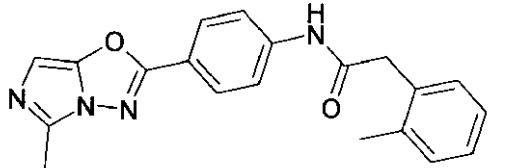
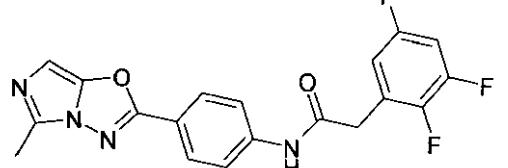
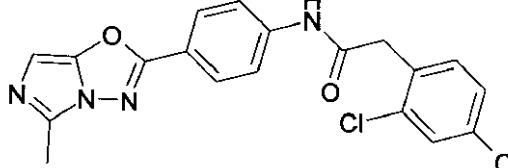
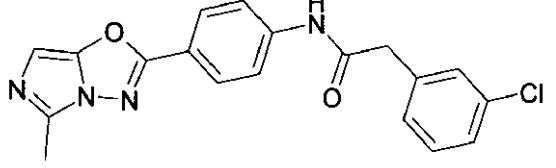
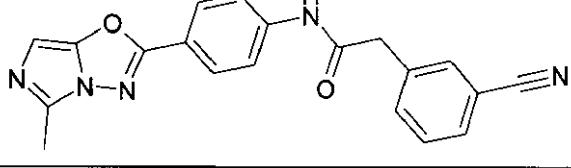
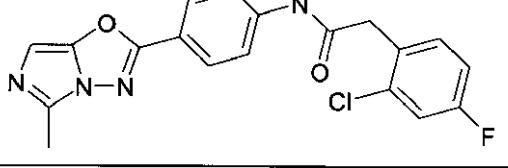
8		
9		10
10		
11		20
12		
13		30
14		
15		40

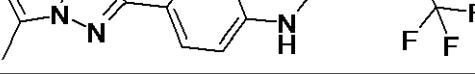
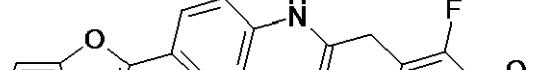
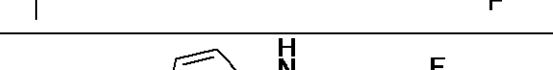
16		
18		10
19		
20		20
21		
22		30
23		
24		40

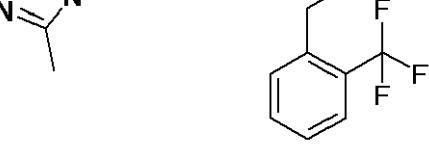
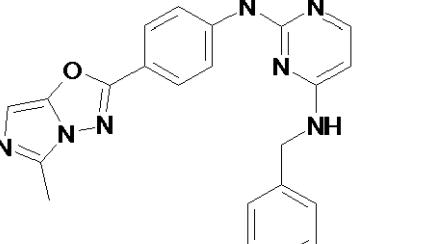
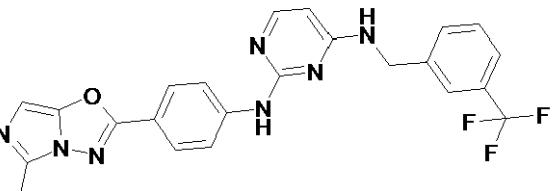
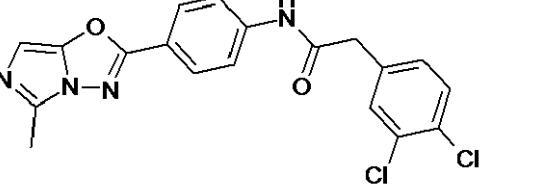
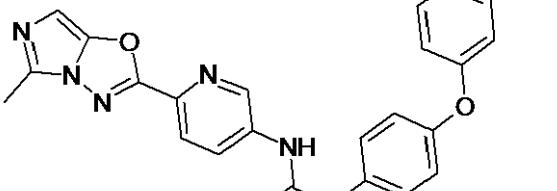
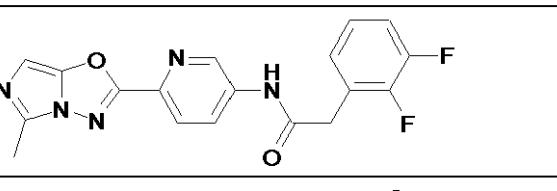
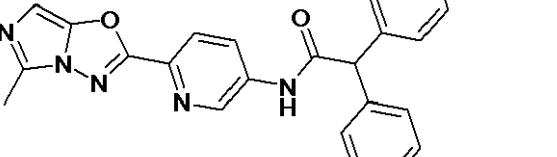
25		
26		10
27		
28		20
29		30
30		
31		40

32		
33		10
34		
35		20
36		
37		30
38		40
39		

49		
50		10
51		
52		20
53		
54		30
55		
56		40

57		
58		10
59		
60		20
61		
62		30
63		
64		40
65		

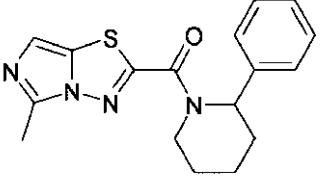
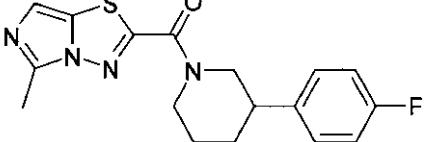
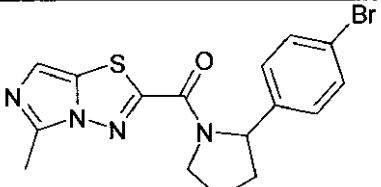
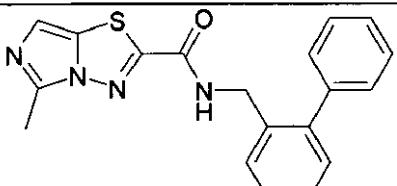
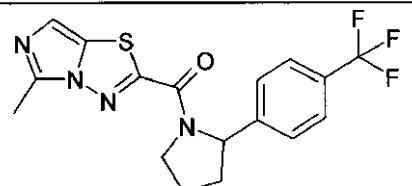
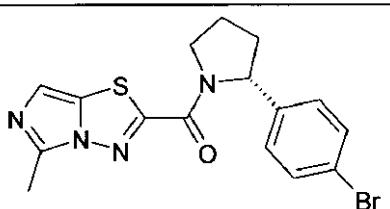
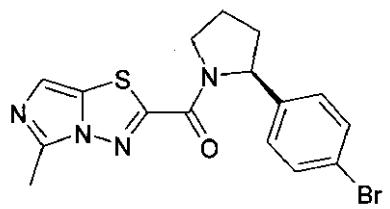
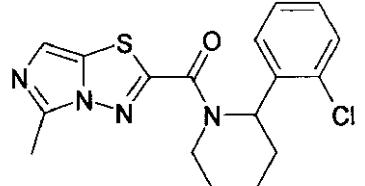
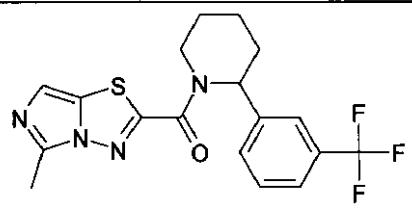
66		
67		10
68		
69		20
70		
71		30
72		
73		40

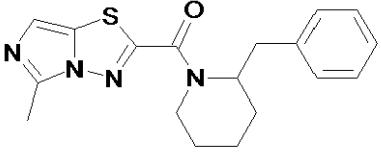
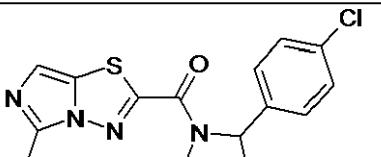
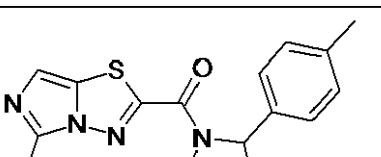
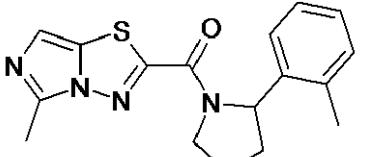
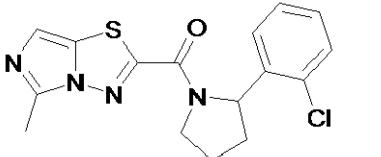
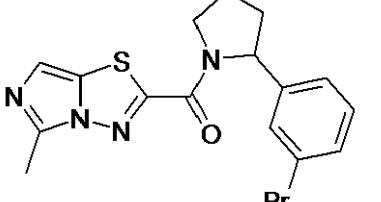
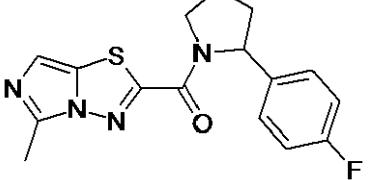
74		10
75		
76		20
77		
78		30
79		
80		40

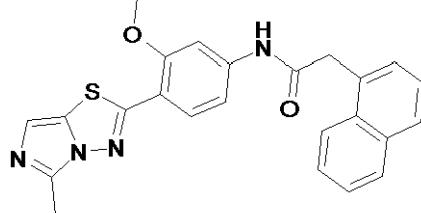
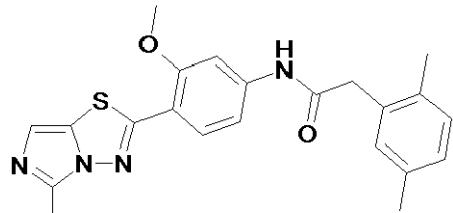
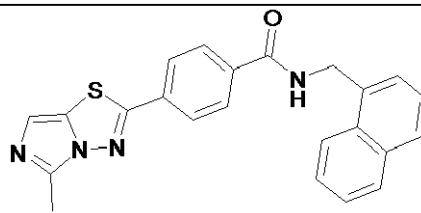
81		
82		10
83		
84		20
85		
86		30
87		
88		40
89		

90		
91		10
92		
93		20
94		
95		30
96		
97		40
98		

99		
100		10
101		
102		20
103		
104		30
105		
106		40
107		

108		
109		10
110		
111		20
112		
113		30
114		
115		40
116		

117		
118		10
119		
120		20
121		
122		30
123		
124		40

125		
126		10
127		
128		20

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、若しくは薬学的に許容されるその溶媒和物、互変異性体、塩、水和物又は立体異性体 (全ての割合のその混合物を含む) を含む医薬組成物。

【請求項 6】

神経変性疾患及び関連疾患の治療又は予防における使用のための、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

神経変性疾患が、アルツハイマー病、軽度認識障害、脳アミロイド血管症及び / 又はダウン症候群から選択される、請求項 6 に記載の医薬組成物。

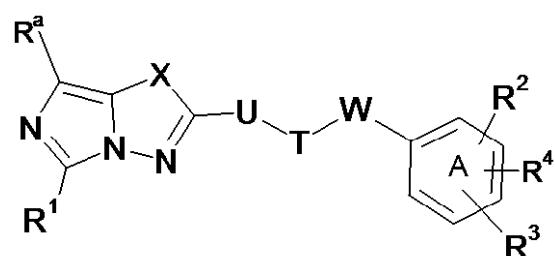
【請求項 8】

(a) 有効量の式 (I) の化合物、及び / 若しくは薬学的に使用できるその溶媒和物、塩、水和物又は立体異性体 (全ての割合のその混合物を含む)、並びに

(b) 有効量のさらなる薬剤活性成分

の別々のパックからなるキット。

【化 1】



(I)

(式中、

30

40

50

X は、O 又は S を表し、

U は、

(i) C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキル、ハロゲン、CN から独立に選択される 1 又は 2 個の基によって置換されていてよいフェニル環

(i i) C₁ - C₆ - アルコキシ、C₁ - C₆ - アルキル、ハロゲン、CN から独立に選択される 1 又は 2 個の基によって置換されていてよい、1 個の窒素原子を含み、N、O 又は S から独立に選択される 2 個までの追加のヘテロ原子を含んでもよい 5 又は 6 員不飽和又は芳香族複素環系、

(i i i) 1 個の単結合

から選択され、

T は、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-CONR⁵、-NR⁵-CO-NR⁵、-CO-を表し

W は、

(i) 1 ~ 2 個の H 原子が、フェニル環、ハロゲン、CN、CF₃ によって置換されていてよい直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i i) 1 個の CH₂ 基が、3 ~ 7 員飽和炭素環によって置換されている直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i i i) 1 個の CH₂ 基が、

- フェニル環 A と縮合していてよいフェニル環、

- 1 若しくは 2 個の窒素原子を含有する 5 若しくは 6 員飽和複素環系、又は

- 飽和 6 員炭素環と縮合していてよく、若しくはフェニル環 A と縮合していてよい、N、O 及び S から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員芳香族複素環系

によって置換されており、

- T に結合していない別の CH₂ 基が、-O- 又は NR⁵ によって置換されていてよい直鎖又は分枝 C₁ - C₆ - アルキレン、

(i v) 1 個の単結合、

から選択され、

R⁵ は、H 又は直鎖若しくは分枝 C₁ - C₆ - アルキルであり、

R¹ は、1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキルを表し、

R^a は、H、CN、ハロゲン、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシを表し、

R²、R³、R⁴ は、CN、ハロゲン、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1 ~ 3 個の H 原子がハロゲンで置換されていてよい 1 ~ 6 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシから互いに独立に選択される)

【請求項 9】

請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物の少なくとも一つを含有する医薬組成物。

。

【請求項 10】

炎症性疾患又は免疫障害の治療において使用される少なくとも 1 種のさらなる薬剤を追加的に含有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

少なくとも 1 種のさらなる免疫調節剤を追加的に含有する、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

以下の縮合環系の形成を含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を生成するための方法。

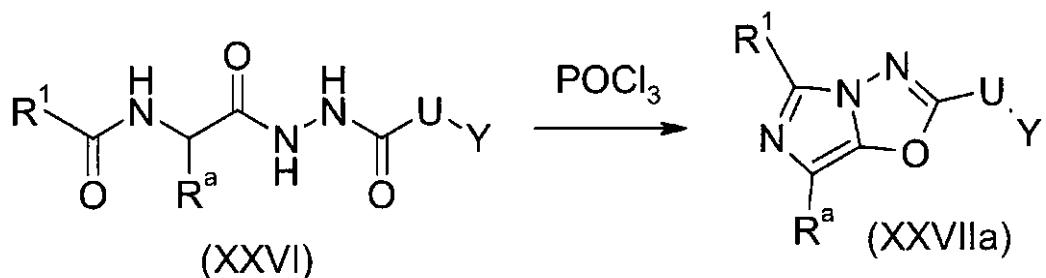
10

20

30

40

【化 3】



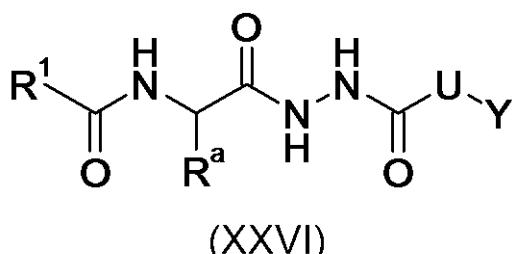
(式中、Yは、ハロゲン又は保護アミノ基である)

10

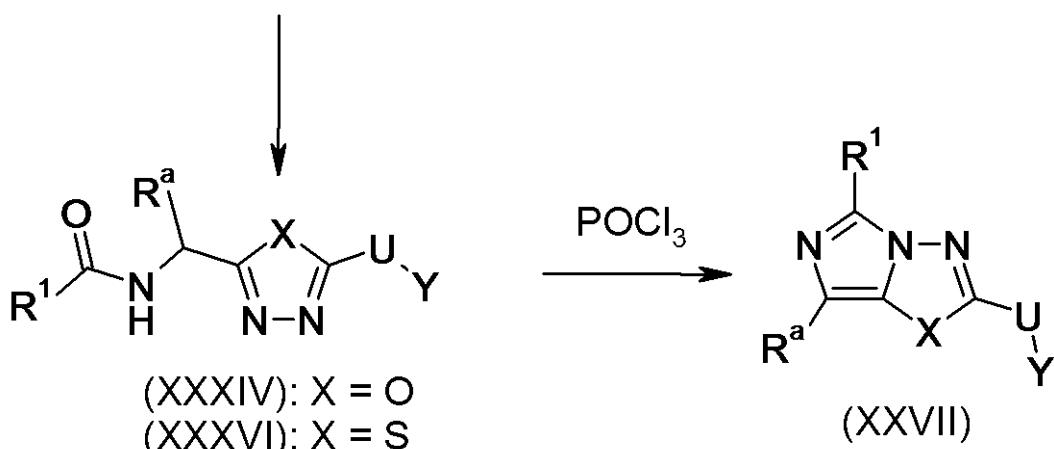
【請求項 13】

以下の縮合環系の形成を含む、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を生成するための方法。

【化 4】



20



30

(式中、Yは、ハロゲン又は保護アミノ基である)

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

[0 0 0 1]

本発明は、アミロイド - ベータ低下薬として有用なイミダゾ - オキサジアゾール及びイミダゾ - チニアジアゾール誘導体を提供する。本発明はさらに、このような化合物を調製するための方法、前記化合物を含む医薬組成物及び、アミロイド症並びに、限定はされないがアルツハイマー病及びダウン症候群を含む神経変性病の治療におけるそれらの使用に関する。

40

【背景技术】

[0002]

アルツハイマー病（AD）は、記憶、認知、及び行動の安定性が失われることを特徴とする進行性の神経変性障害である。ADは、65歳超の集団の6～10%及び85歳超の集団の最大で50%までを苦しめている。ADは、認知症の主因であり、また心臓血管病及び癌に次いで死亡の第三の主因である。現在のところ、ADの有効な治療はなく、その

50

治療はコリンエステラーゼ阻害剤、ドネペジル (A r i c e p t (登録商標)、P f i z e r)などの対症薬を使用することに限られている。米国におけるA Dに関連した総正味費用は、年間 1 0 0 0 億ドルを越える。

A Dは、脳の辺縁及び皮質領域における特異的病変の存在によって病理学的に特徴付けられる。これら病変には、過リン酸化タウタンパク質からなる細胞内の神経原線維のもつれ及び、アミロイド斑(老人斑)の形態のアミロイド-ベータペプチドの線維凝集体の細胞外沈着が含まれる。アミロイド斑の主成分は、種々の長さ(39~42個のアミノ酸)のアミロイド-ベータ(A-ベータ、Aベータ又はA)ペプチドである。そのバリエントであるA 1~42(Aベータ1~42、A 42)ペプチドは、A D脳における主な病原性種であると考えられ、アミロイド斑形成の核として作用し得る。別のバリエントはA 1~40(Aベータ1~40、A 40)ペプチドである。

【0003】

A 産生を増加させ、A Dの早発型家族型をもたらすベータ-アミロイド前駆タンパク質(ベータ-APP、-APP又はAPP)、プレセニリン-1(PS-1)及びプレセニリン-2(PS-2)遺伝子において突然変異を識別することにより、A Dの「アミロイドカスケート仮説」(Hardy, 2006 *Curr Alzheimer Res.* 3(1):71-73; Tanzi and Beiträram, 2005 *Cell* 120, 545-555)及びA 産生を標的にする治療アプローチが強く支持されてきた。限定はされないが、ダウン症候群(DS)、軽度認識障害(MCI)、脳アミロイド血管症(CAA)、封入体筋炎(IBM)及び加齢黄斑変性症を含む他の疾患におけるA ペプチドの役割についての新たなデータが存在する。従って、A 低下薬は、A ペプチドが関わる様々な病理の治療のために有益であり得る。

A ペプチドは、APPのタンパク質分解処理後に生成される。A ペプチドの生成は、-部位APP開裂酵素1(BACE-1)及び-セクレターゼと呼ばれる少なくとも二つのタンパク質分解活動によって調節される。APPは、A 領域のN末端(Met-Asp結合)でBACE-1によって最初に開裂されて、可溶性APP(sAPP)の分泌及び12kDaの膜結合カルボキシ末端フラグメント(CTF)の保持をもたらす。後者は、-セクレターゼによって後に開裂されて、様々な長さのA ペプチド及びAPP細胞内領域(AICD)を生成する。

【0004】

BACE-1は、触媒活性部位を含有する大きな細胞外領域、単一膜貫通領域及び短い細胞質尾部を含むI型膜貫通アスパラギン酸プロテアーゼである[Hussain et al. 1999 *Mol. Cell Neurosci.* 14(6): 419-427]。-セクレターゼ活性は、少なくとも、プレセニリン(PS)ヘテロダイマー、ニカストリン、前部咽頭欠損1(anterior pharynx-defective 1)(Aph-1)及びプレセニリンエンハンサー2(Pen-2)の4種の成分を含有するマルチタンパク質複合体にある。PSヘテロダイマーは、PSの細胞内タンパク質分解によって生成されるアミノ及びカルボキシ末端フラグメントからなり、触媒部位における2つのアスパルテートは、このヘテロダイマーの界面にある。

【0005】

A 産生を低下する治療アプローチには、限定はされないが、BACE-1及び-セクレターゼ活性の阻害又は調節が含まれる(Albert, 2009 *Prog Med Chem.* 48: 133-61; Beher, 2008 *Curr Top Med Chem.* 8: 34-37; Panza et al. 2011 *Curr Med Chem.* 18(35): 5430-5447)。しかし、他のタンパク質の膜内タンパク質分解において-セクレターゼが果たす基本的役割のために、-セクレターゼ阻害剤の臨床開発は、メカニズムに基づく毒性によって妨げられた(Schor, 2011 *Ann Neurol.* 69: 237-239)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

A 産生を減少してA D治療に新たな道を開く新規の化合物への強いニーズが存在する。このような新規の化合物を提供することが本発明の目的である。

【発明を実施するための形態】

10

20

30

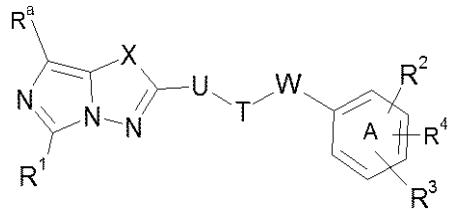
40

50

【0007】

本発明は、式(I)の化合物並びに、全ての割合の混合物を含む、薬学的に許容されるそれらの誘導体、溶媒和物、互変異性体、塩、水和物及び立体異性体を提供する。

【化1】



(I)

(式中、

Xは、O又はSを表し、

Uは、

(i) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロゲン、CNから独立に選択される1又は2個の基によって置換されてよいフェニル環(ii) $C_1 - C_6$ - アルコキシ、 $C_1 - C_6$ - アルキル、ハロゲン、CNから独立に選択される1又は2個の基によって置換されていてよい、1個の窒素原子を含み、N、O又はSから独立に選択される2個までの追加のヘテロ原子を含んでもよい5又は6員不飽和又は芳香族複素環系、

(iii) 1個の単結合

から選択され、

Tは、-NR⁵-、-NR⁵CO-、-CONR⁵、-NR⁵-CO-NR⁵、-CO-を表し

Wは、

(i) 1~2個のH原子が、フェニル環、ハロゲン、CN、CF₃によって置換されていてよい直鎖又は分枝C₁-C₆-アルキレン、(ii) 1個のCH₂基が、3~7員飽和炭素環によって置換されている直鎖又は分枝C₁-C₆-アルキレン、(iii) 1個のCH₂基が、

-フェニル環Aと縮合していてよいフェニル環、

-1若しくは2個の窒素原子を含有する5若しくは6員飽和複素環系、又は

-N、O及びSから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含有し、飽和6員炭素環と縮合していてよく、若しくはフェニル環Aと縮合していてよい5員芳香族複素環系によって置換されており、

-Tに結合していない別のCH₂基が、-O-又はNR⁵によって置換されていてよい直鎖又は分枝C₁-C₆-アルキレン、

(iv) 1個の単結合、

から選択され、

R⁵は、H又は直鎖若しくは分枝C₁-C₆-アルキルであり、R¹は、1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキルを表し、R^aは、H、CN、ハロゲン、1~3個のH原子がハロゲンで置換されていてよい1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1~3個のH原子がハロゲンで置換されていてよい1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシを表し、R²、R³、R⁴は、CN、ハロゲン、1~3個のH原子がハロゲンで置換されていてよい1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルキル、1~3個のH原子がハロゲンで置換されていてよい1~6個の炭素原子を有する直鎖又は分枝アルコキシから互いに独立に選択される)

【0008】

TにおけるR⁵のように、一つの置換基が一つの基で数回記載される場合、該置換基の

10

20

30

40

50

それぞれは、上述された意味を独立に有する。

本発明はさらに、

(a) 有効量の式(I)又は関連の式による化合物及び/又は、全ての割合の混合物を含む、薬学的に使用できるその誘導体、互変異性体、塩、溶媒和物及び立体異性体、並びに

(b) 有効量のさらなる薬剤活性成分

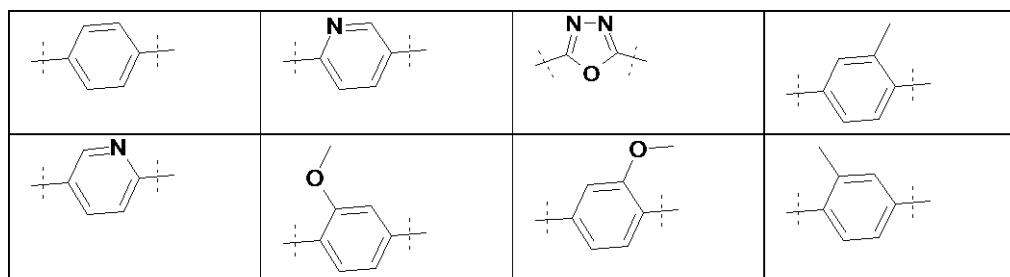
の別々のパックからなるセット又はキットに関する。

【0009】

好みの一実施形態において、式(I)の化合物におけるUは、以下の基から選択される。

10

【表1】



別の実施形態において、Uは、単結合である。

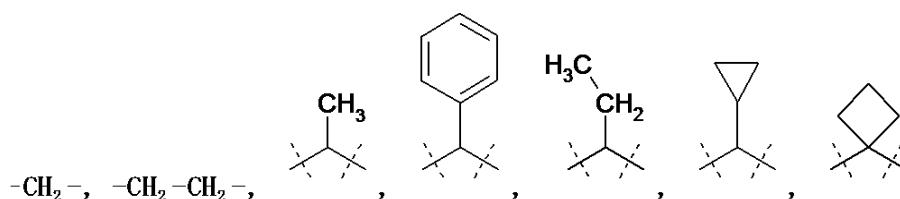
20

【0010】

別の実施形態において、式(I)におけるWは、以下の基の一つを表す。

-CH₂-CH₂-CH₂-、

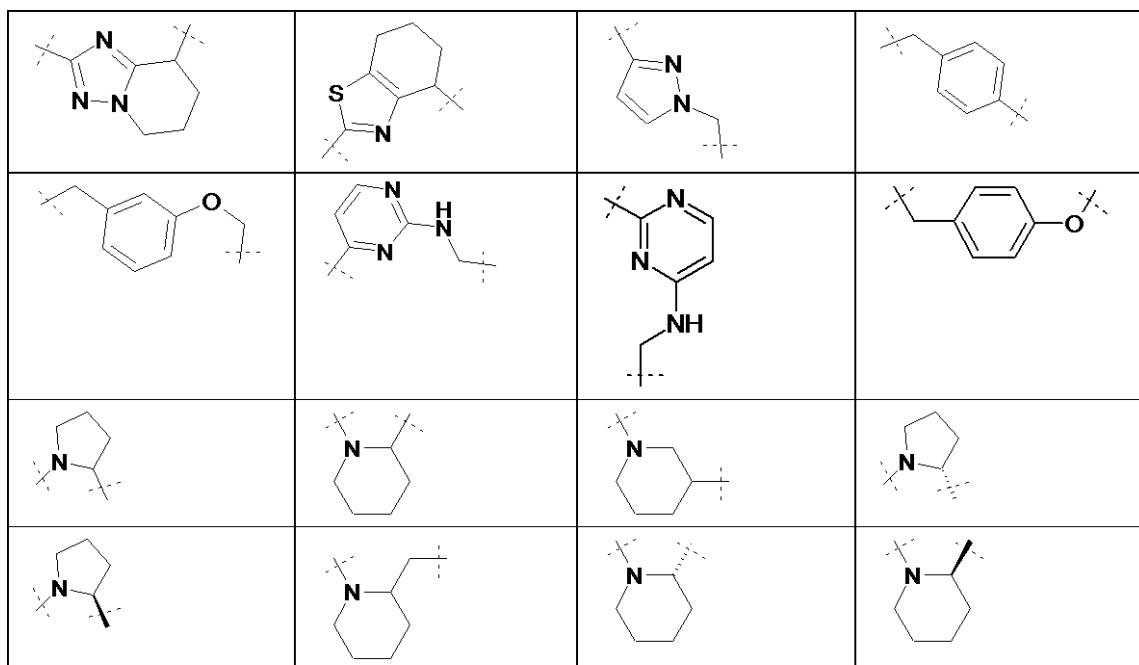
【化2】



30

又は

【表2】

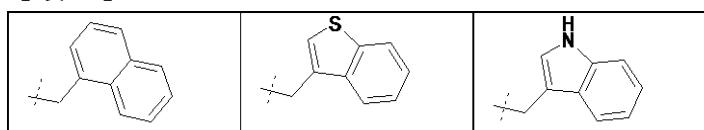


10

20

或いは、基W - Aは、以下の基の一つを表す。

【表3】



【0011】

本発明の好ましい化合物は、以下のものである。

【表4】

Ex. No	構造	
1		
2		10
3		
4		20
5		
6		30
7		
8		40

9		
10		10
11		
12		20
13		
14		30
15		
16		40

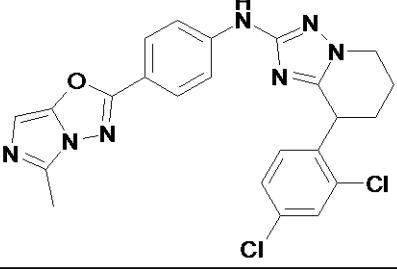
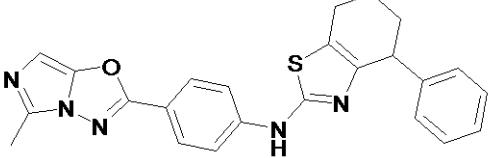
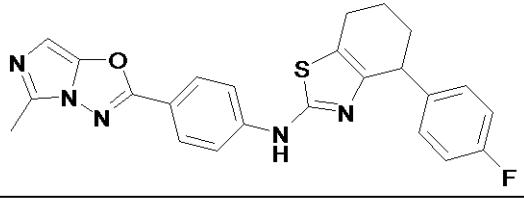
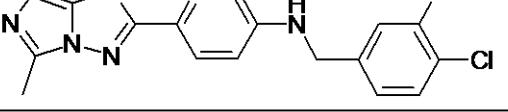
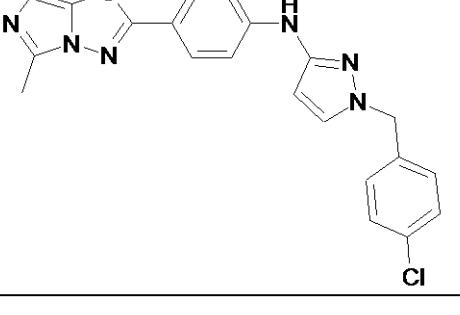
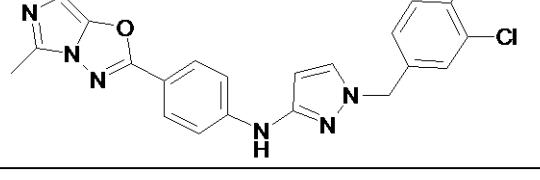
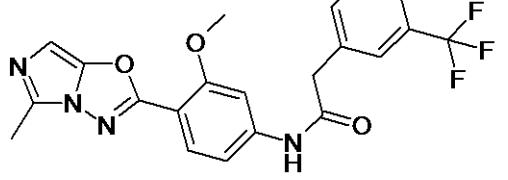
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	

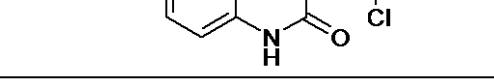
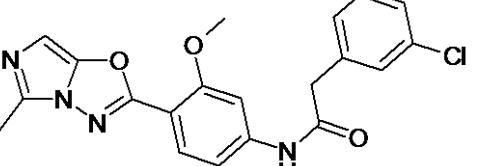
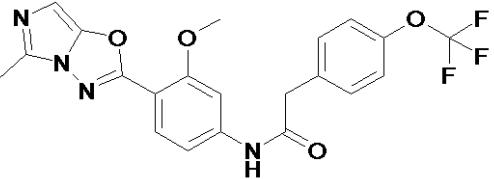
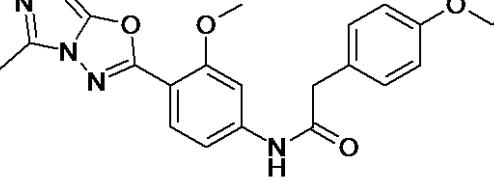
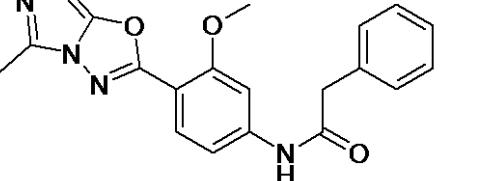
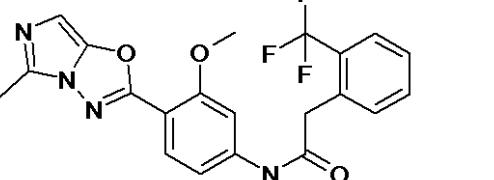
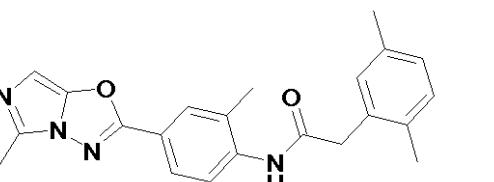
10

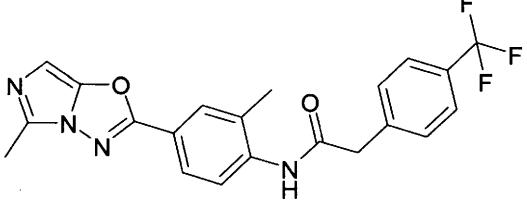
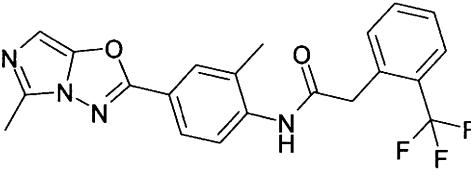
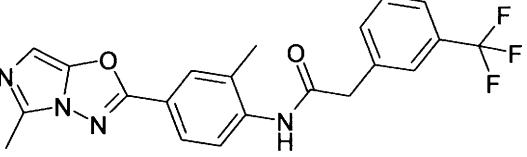
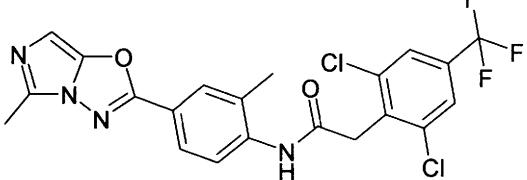
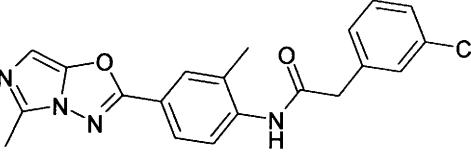
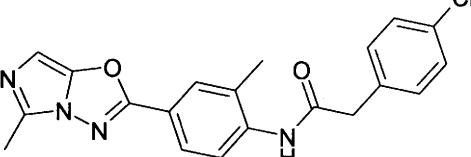
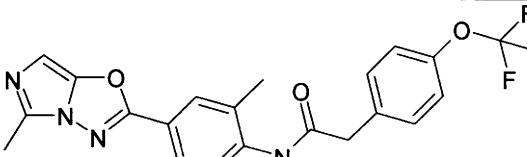
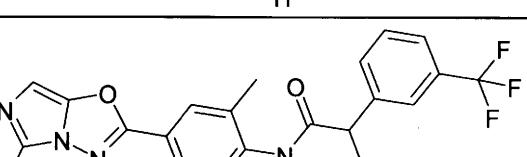
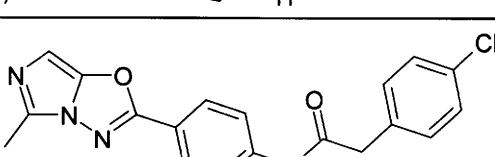
20

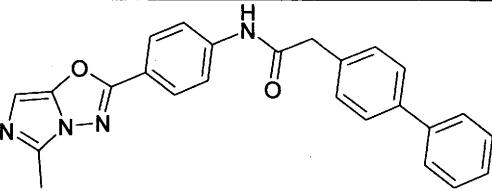
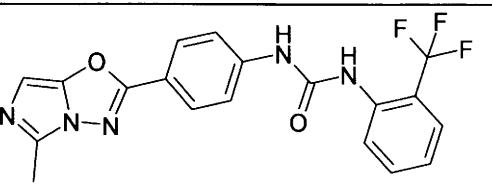
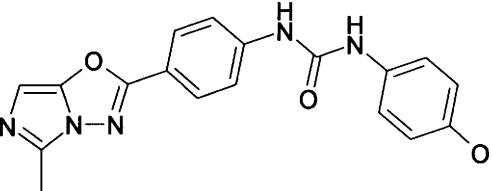
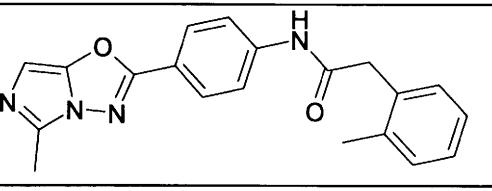
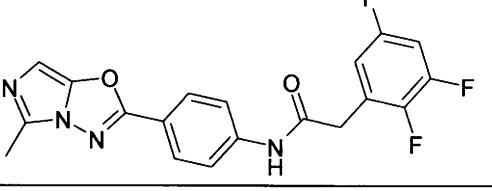
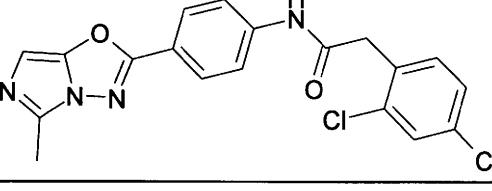
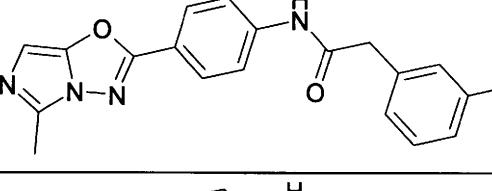
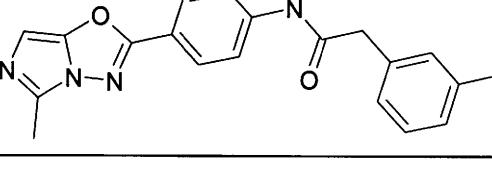
30

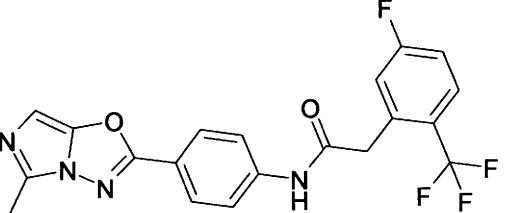
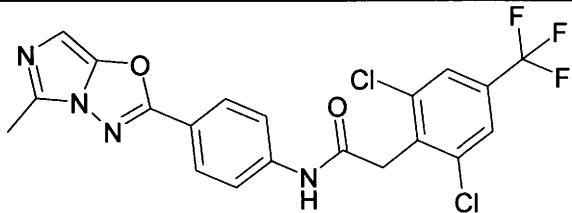
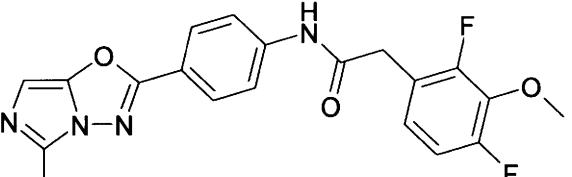
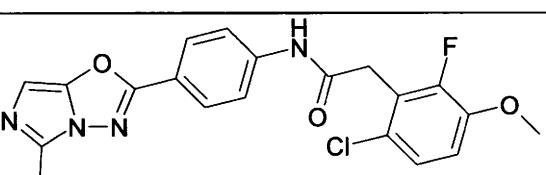
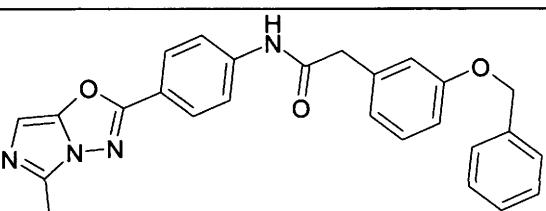
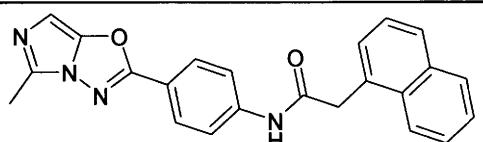
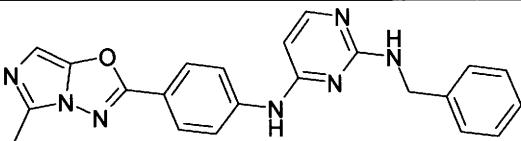
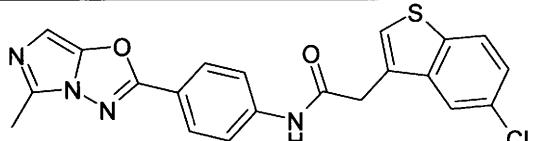
40

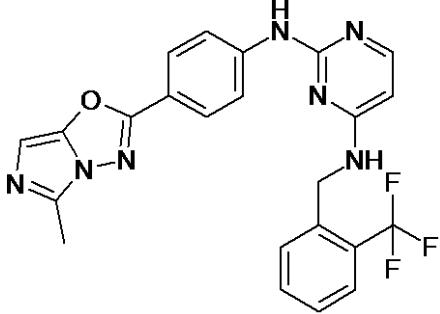
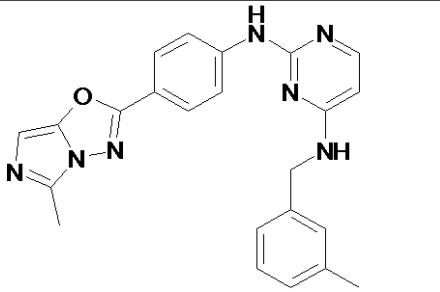
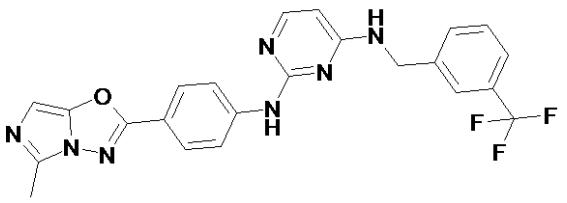
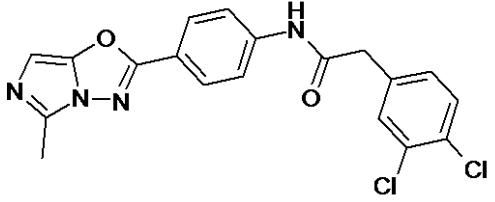
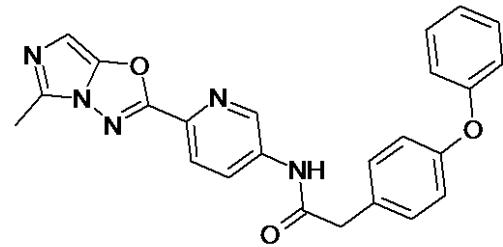
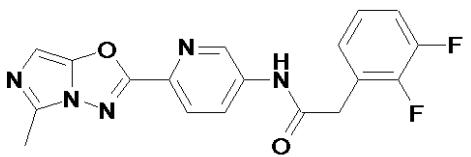
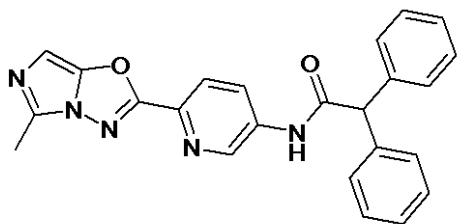
25		
26		10
27		
28		20
29		
30		30
31		40

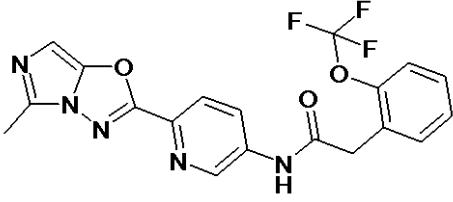
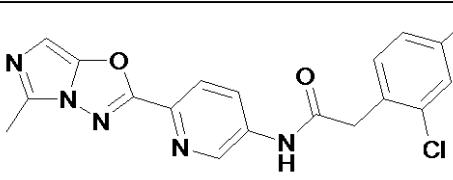
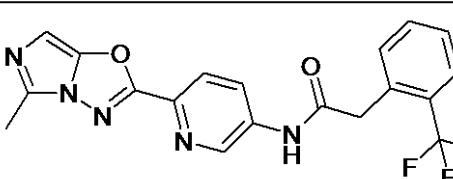
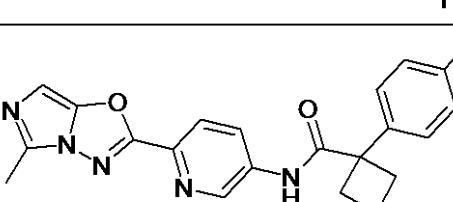
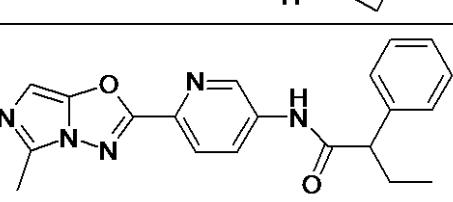
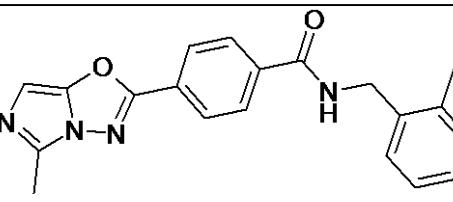
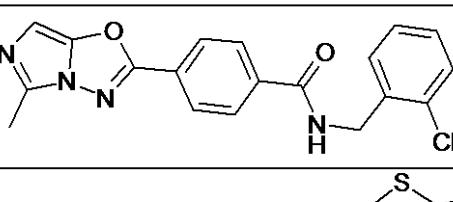
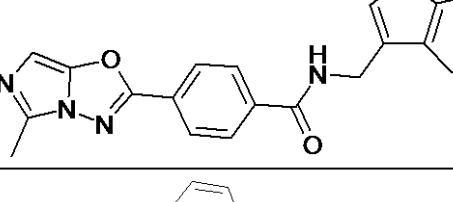
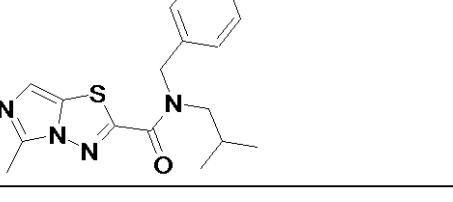
32		
33		10
34		
35		20
36		
37		30
38		

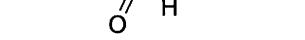
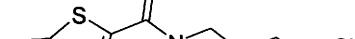
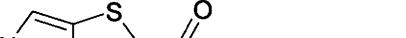
39		
40		10
41		
42		20
43		
44		30
45		
46		40
47		

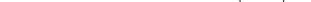
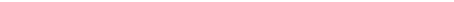
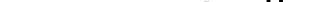
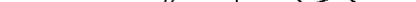
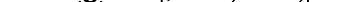
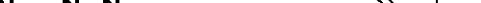
56		
57		10
58		
59		20
60		
61		30
62		
63		40
64		

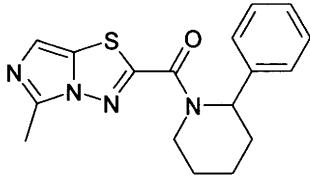
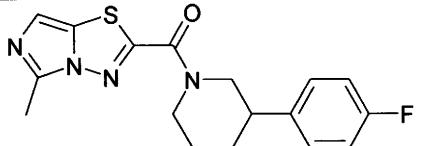
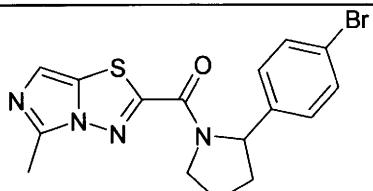
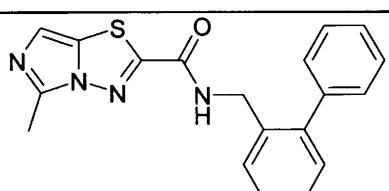
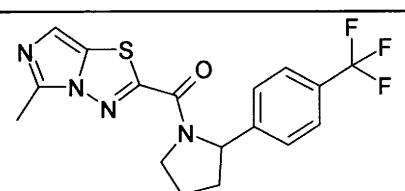
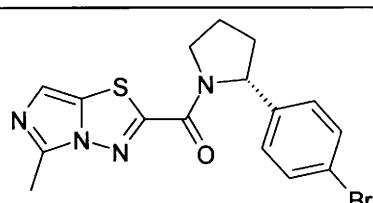
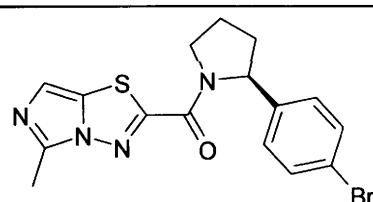
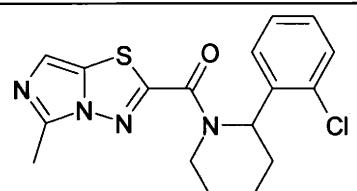
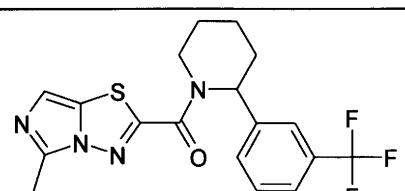
65		
66		10
67		
68		20
69		
70		30
71		
72		40
73		

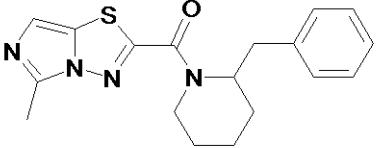
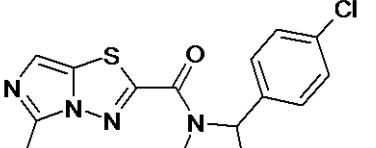
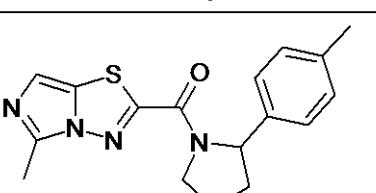
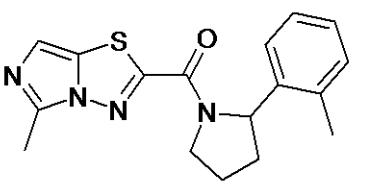
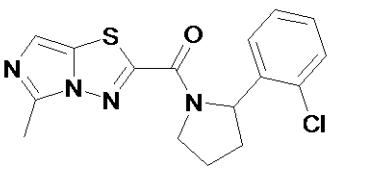
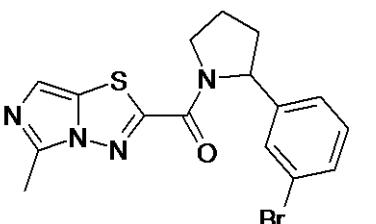
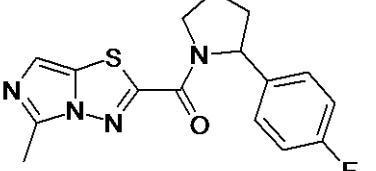
74		10
75		
76		20
77		
78		30
79		
80		40

81		
82		10
83		
84		20
85		
86		30
87		
88		40
89		

90		
91		10
92		
93		20
94		
95		30
96		
97		40
98		

99		
100		10
101		
102		20
103		
104		30
105		
106		40
107		

108		
109		10
110		
111		20
112		
113		30
114		
115		40
116		

117		
118		10
119		
120		20
121		
122		30
123		
124		40

125		
126		10
127		
128		20

【0012】

以下の略語は、それぞれ以下の定義を意味する。a q (水性)、h (時間)、g (グラム)、L (リットル)、mg (ミリグラム)、MHz (メガヘルツ)、μM (マイクロモル)、min (分)、mm (ミリメートル)、mmol (ミリモル)、mM (ミリモル)、m.p. (融点)、eq (当量)、mL (ミリリットル)、μL (マイクロリットル)、ACN (アセトニトリル)、BINAP (2,2'-ビス(ジスフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン)、BOC (tert-ブトキシカルボニル)、CBZ (カルボベンゾキシ)、CDC13 (重水素化クロロホルム)、CD3OD (重水素化メタノール)、CH3CN (アセトニトリル)、c-hex (シクロヘキサン)、DABAL-Me3 (ビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン付加物)、DCC (ジシクロヘキシリカルボジイミド)、DCM (ジクロロメタン)、dppf (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)、DIC (ジイソブロピルカルボジイミド)、DIEA (ジイソブロピルエチルアミン)、DMF (ジメチルホルムアミド)、DMSO (ジメチルスルホキシド)、DMSO-d6 (重水素化ジメチルスルホキシド)、EDC (1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミド)、ESI (エレクトロスプレーイオン化)、EtOAc (酢酸エチル)、Et2O (ジエチルエーテル)、EtOH (エタノール)、Fmoc (フルオレニルメチルオキシカルボニル)、HATU (ジメチルアミノ-([1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)-メチレン]-ジメチル-アンモニウムヘキサフルオロホスフェート)、HPLC (高速液体クロマトグラフィー)、i-PrOH (2-プロパノール)、K2CO3 (炭酸カリウム)、LC (液体クロマトグラフィー)、MDA (硫酸マグネシウム)、NMI (N-メチルイミダゾール)、MS (質量分析)、MTBE (メチルtert-ブチルエーテル)、Mt (4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)、MW (マイクロ波)、NBS (N-プロモスクシンイミド)、

N a H C O₃ (重炭酸ナトリウム)、N a B H₄ (水素化ホウ素ナトリウム)、N M M (N -メチルモルホリン)、N M R (核磁気共鳴)、P O A (フェノキシ酢酸)、P y (ピリジン)、P y B O P (登録商標) (ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシ-トリス-ピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、R T (室温)、R t (保持時間)、S F C (超臨界流体クロマトグラフィー)、S P E (固相抽出)、T 3 P (無水プロピルホスホン酸)、T B A F (テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド)、T B T U (2-(1-H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム (tetramethyluromium) テトラフルオロボレート)、T E A (トリエチルアミン)、T F A (トリフルオロ酢酸)、T H F (テトラヒドロフラン)、T L C (薄層クロマトグラフィー)、U V (紫外線)。

10

【0013】

一般に、本発明の式(I)及び関連の式によるイミダゾ-オキサジアゾール及びイミダゾ-チアジアゾール化合物は、容易に入手できる出発原料から調製することができる。このような出発原料が市販されていない場合、それらは、標準の合成技術によって調製することができる。一般に、式(I)及び関連の式の任意の個別の化合物の合成経路は各分子の特定の置換基によって決まり、このような要素は当業者によって理解される。例において後に記載される以下の一般的方法及び手順は、式(I)及び関連の式の化合物を調製するために使用することができる。以下のスキームに描かれる反応条件、例えば温度、溶媒、又は共試薬は、例としてのみ与えられるものであって、限定的なものではない。一般的又は好ましい実験条件(即ち、反応温度、時間、試薬のモル、溶媒など)が与えられる場合、特に指定のない限り、他の実験条件も使用することができることは理解されよう。最適な反応条件は使用される特定の反応物又は溶媒と共に変化してよいが、このような条件は所定の最適化手順を使用して当業者が決めることができる。全ての保護及び脱保護方法について、Philip J. Kocienski, in "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994及び、Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 3rd Edition 1999を参照されたい。

20

【0014】

R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、T、U、W及びXの性質に応じて、様々な合成方法を、式(I)の化合物の合成のために選択することができる。以下のスキームに図示された方法において、R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、T、U、W及びXは、特に指定のない限り、本明細書で上記に定義されたとおりである。

30

【0015】

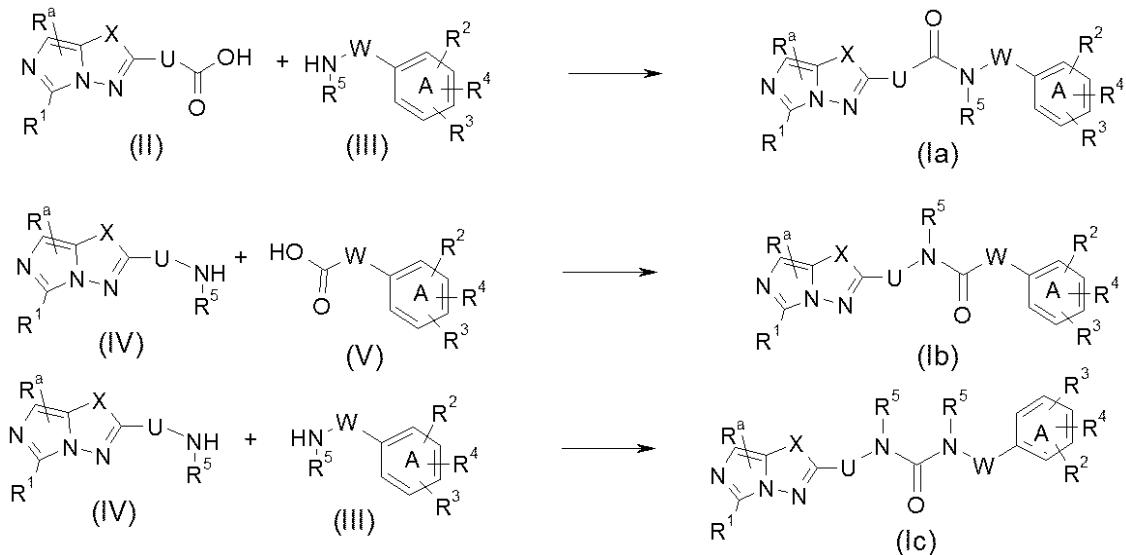
R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、U、W及びXが上記に定義され、Tが-C O N R⁵-である式(Ia)の化合物は、当業者によく知られているカップリング条件を使用して、R¹、R^a、U及びXが上記に定義された式(II)のカルボン酸及びR²、R³、R⁴、R⁵、A及びWが上記に定義されたアミン(III)から調製することができる。或いは、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、A、U、W及びXが上記に定義され、Tが-N R⁵ C O-である式(Ib)の化合物は、当業者によく知られている結合条件を使用して、R¹、R^a、U及びXが上記に定義された式(IV)のアミン及びR²、R³、R⁴、A及びWが上記に定義されたカルボン酸(V)から調製することができる(スキーム1)。

40

【0016】

スキーム1

【化3】



標準のカップリング剤、例えば HATU、EDC、T3P 又はクロロギ酸イソブチルを、30 分から数時間までの間、約 0 から 100 までの範囲の温度で、DCM、DCE、THF 又は DMF などの好適な溶媒中において DIEA、TEA 又は NMM などの塩基の存在下で又はその非存在下で使用することができる。或いは、カルボン酸誘導体 (II) 又は (V) は、数時間の間、約 0 から RT までの範囲の温度において、好ましくは RT において、DCM、THF 又は DMF などの好適な溶媒中において、ピリジン、TEA 又は DIEA などの塩基の存在下で、当業者によく知られている条件及び方法を使用して、対応する塩化アシルに変換し、それぞれアミン (III) 又は (IV) と結合して、それぞれ式 (Ia) 及び (Ib) の化合物を提供することができる。他方では、カルボン酸誘導体 (II) 又は (V) は、数時間の間、約 0 から 100 までの範囲の温度において、DCE 中の AlMe₃ 又は THF 中のビス (トリメチルアルミニウム) -1, 4- ジアザビシクロ (2.2.2) オクタン付加物の存在下で又はその非存在下で、対応するアルキルエステル、例えばメチルエステルに変換し、それぞれ、アミン誘導体 (III) 又は (IV) と結合し、それぞれ、式 (Ia) 及び (Ib) の化合物を提供することができる。或いは、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、A、U、W 及び X が上記に定義されており、T が -NR⁵CONR⁵- である式 (Ic) の化合物は、当業者によく知られている結合条件を使用して、R¹、R^a、U 及び X が上記に定義された式 (IV) のアミン及び R²、R³、R⁴、R⁵、A 及び W が上記に定義されたアミン (III) から調製することができる (スキーム 1)。一般的な反応条件において、限定はされないが、アミン (III) を、CDI と反応させ、続いてアミン (IV) を添加する。或いは、アミン (III) から導かれたイソシアネートは、市販されており、アミン (IV) との反応に直接使用することができる。

【0017】

R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、U、W 及び X が上記に定義されており、T が -NR⁵- である式 (Ic) の化合物は、金属触媒クロスカップリング反応、例えばブッバルトクロスカップリング反応によって、R¹、R^a、U 及び X が上記に定義されており、Hal が I、Br、Cl などのハロゲン又はスルホン酸エステルである中間体 (VII)、及び R²、R³、R⁴、R⁵、R^a、A 及び W が上記に定義されたアミン (III) から調製することができる (スキーム 2)。一般的な手順において、それだけには限定されないが、中間体 (VII) 及びアミン (III) を、リガンドとしてのキサントホスと共に、塩基、例えば Cs₂CO₃、及び触媒量のパラジウム触媒、例えば Pd₂dba₃ の存在下で、好適な溶媒、例えばジオキサン中で加熱する。

【0018】

スキーム2

10

20

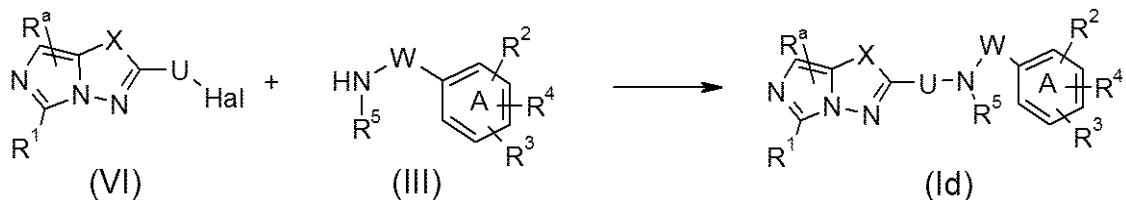
30

30

40

50

【化4】



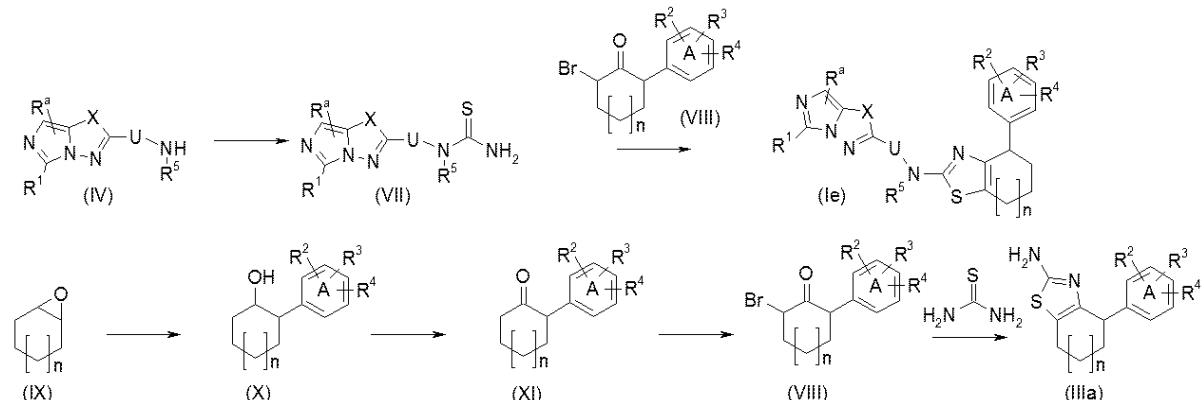
【0019】

R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、U及びXが上記に定義されており、Tが-NR⁵-であり、Wがチアゾール含有二環であり、n=0~2である式(Ie)の化合物は、R¹、R⁵、R^a、U及びXが上記に定義されたチオウレア(VII)、及びR²、R³、R⁴、A及びnが上記に定義された-ハロケトン(VIII)から調製することができる(スキーム3)。チオウレア(VII)は、当業者によく知られている条件、例えば限定はされないが、1,1'-チオカルボニルジ-2-(1H)-ピリドンとの反応及び続いてのメタノール性アンモニアの添加を使用してアミン(IV)から調製される。-ハロケトン(VIII)は、当業者に知られている多数の方法、例えば、限定はされないが、エポキシド(IX)への求核付加、アルコール(X)酸化及び続いての得られるケトン(XI)の-O-臭素化によって-ブロモケトン(VIII)を得るという3ステップの方法によって容易に作成することができる。或いは、-ブロモケトン(VIII)を、先にスキーム2において描かれた中間体(VI)と結合することができる2-アミノチアゾール含有二環(IIa)に変換することができる。

【0020】

スキーム3

【化5】



【0021】

R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、U及びXが上記に定義されており、Tが-NR⁵-であり、Wがトリアゾール含有二環であり、n=0~2である式(Ie)の化合物は、スキーム4に描かれたとおり調製することができる。ヨウ化メチルによるチオウレア(VII)のアルキル化は、メチルイソチオウレア(VIII)を得る。R¹、R⁵、R^a、U及びXが上記に定義された中間体(VII)を、標準の方法を使用して、官能化されたカルボン酸、例えば、R²、R³、R⁴、A及びnが上記に定義された酸(XII)に結合して、アシルチオウレア(XIII)を得る。ヒドラジンによる中間体(XIV)の処理は、式(XIV)のトリアゾールを提供する。トリアゾール(XIV)は、アセトンなどの溶媒中のヒューニッヒ塩基及びヨウ化ナトリウムを使用する、又はDMF中の無機塩基、例えば炭酸カリウム若しくはセシウム、及びヨウ化カリウムを使用する分子内アルキル化を受けて、式(Ie)の二環式トリアゾールを得る。

式(Ie)の化合物の合成に必要な官能化されたカルボン酸(XII)は、当業者にとって標準の文献方法を使用して得ることができる。一つの変形において、容易に入手できるフェニル酢酸(XV)を、塩基性条件下で、クロロヨードアルカンでモノアルキル化して

10

20

30

40

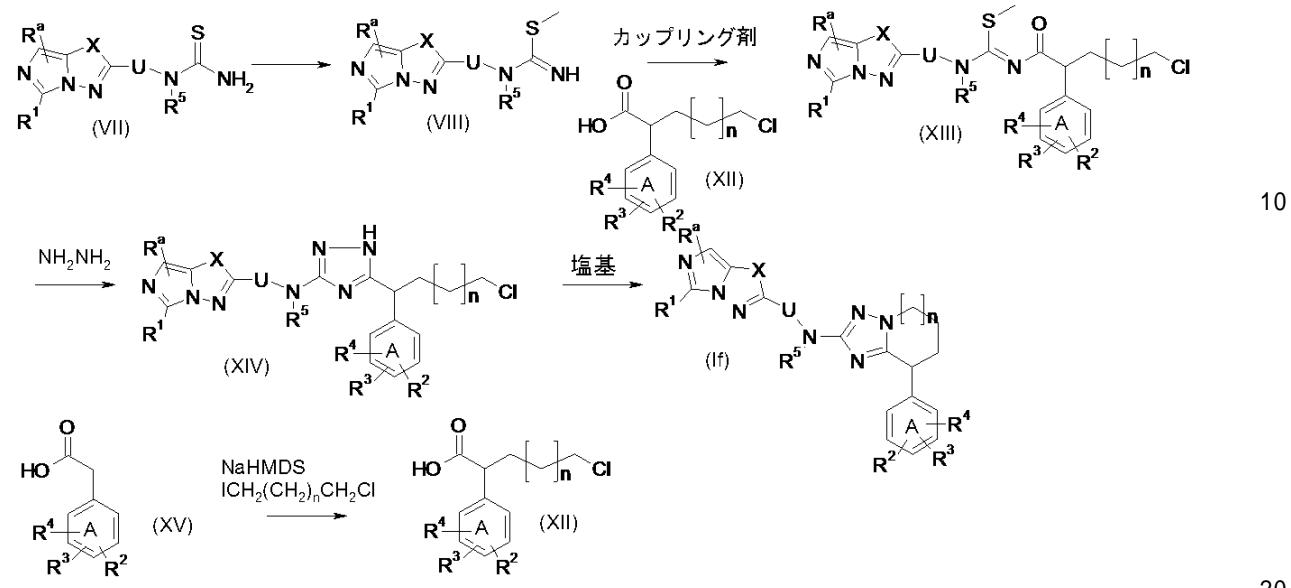
50

官能化された酸 (XII) を得ることができる (スキーム 4)。

【0022】

スキーム4

【化6】



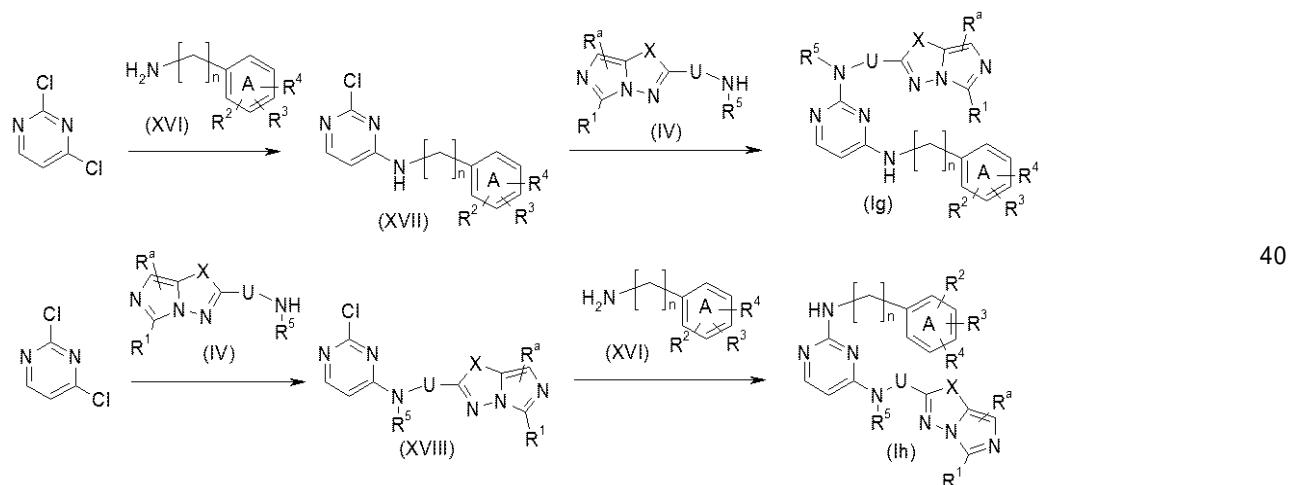
【0023】

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^a, \text{A}, \text{U}$ 及び X が上記に定義されており、 T が $-\text{N}\text{R}^5-$ であり、 W が置換されたピリミジンであり、 $n = 0 \sim 2$ である式 (Ig) 及び (Ih) の化合物は、スキーム 5 に描かれたとおり調製することができる。 $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^a, \text{A}$ 及び n が上記に定義された式 (XVII) の化合物による 2,4-ジクロロピリミジンのアミノ化は、 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応条件又は金属触媒結合条件のいずれかを使用して、式 (IV) のアミンとさらに反応して、式 (Ig) の化合物を得ることができる中間体 (XVII) をもたらす。或いは、式 (IV) のアミンの 2,4-ジクロロピリミジンへの添加は、式 (XVII) のアミンとさらに反応して式 (Ih) の化合物を得ることができる中間体 (XVII) を提供する。

【0024】

スキーム5

【化7】



【0025】

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^a, \text{A}, \text{W}$ 及び X が上記に定義されており、 U がオキサジアゾールであり、 T が $-\text{N}\text{R}^5-$ である式 (Ii) の化合物は、スキーム 6 に描かれたとおり調製することができる。 R^1, R^a 及び X が上記に定義されており、 ALK が単純なアルキ

10

20

30

40

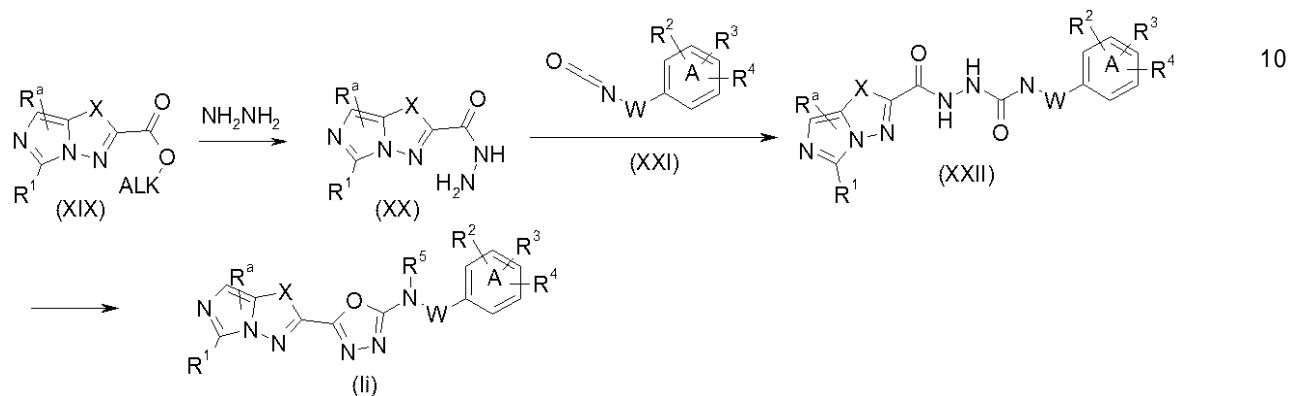
50

ル、例えばメチル又はエチル基である中間体 (XIX) のヒドラジンによる処理は、アシルヒドラゾン (XX) を提供する。R²、R³、R⁴、A 及びWが上記に定義されたイソシアネート (XXI) の添加は、0 から 120 までの範囲の温度において、限定はされないが、PPh₃ / CCl₄ / NEt₃ 又は Tf₂O / NMI 又は TSCl / DMAp の存在下で環化をうける中間体 (XXII) をもたらす。

【0026】

スキーム6

【化8】

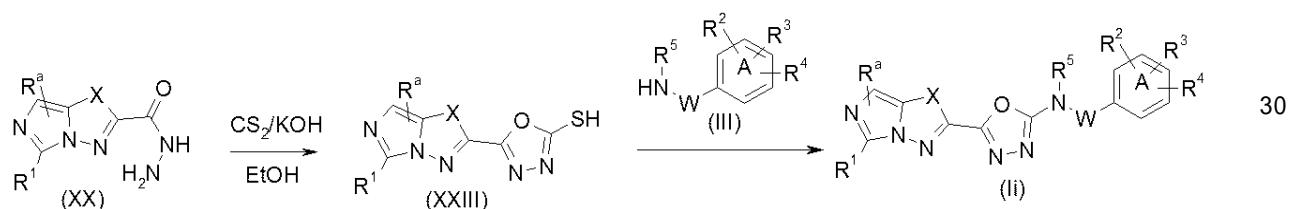


或いは、R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、W及びXが上記に定義されており、Uがオキサジアゾールであり、Tが-NR⁵-である式(Ii)の化合物は、スキーム7に描かれたとおり調製することができる。アシルヒドラゾン (XX) のCS₂による環化は、[1,3,4]オキサジアゾール-2-チオール (XXIII) をもたらす。アミン (III) の添加は、式(Ii)の化合物を提供する。

【0027】

スキーム7

【化9】

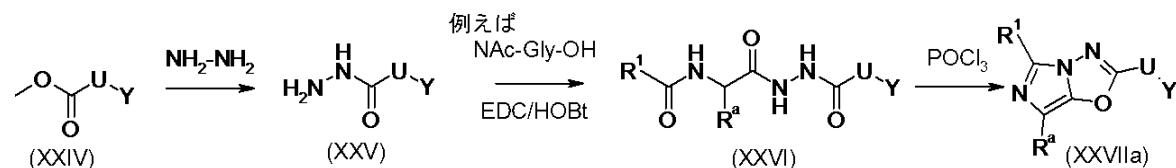


R¹、R^a及びUが上記に定義されており、X = O であり、YがCl、Br 又はIなどのハロゲン、-COOALK 又は保護アミノ基、例えば限定はされないが-NHCOOCH₂Ph であるイミダゾオキサジアゾール中間体 (XXVIIa) は、当業者に知られている方法に従って調製することができる。Yがハロゲン、例えばCl、Br 又はIである場合、Uは単結合ではない。一般的な合成経路及び条件は、スキーム8～10に描かれており、例において以下に記載されている。一つの選択肢がスキーム8に示されている。U及びYが上記に定義されたエステル (XXIV) のヒドラジンによる処理は、アシルヒドラゾン (XXV) を提供する (スキーム8)。得られるアシルヒドラゾン (XXV) のN-保護アミノ酸、例えば限定はされないがN-アセチルグリシンによるカップリングは、中間体 (XXVII) を与える。中間体 (XXVII) は、溶媒としてのMeCN中の過剰なPOCl₃の存在下で環化をうけ、中間体 (XXVIIa) を与える。

【0028】

スキーム8

【化10】



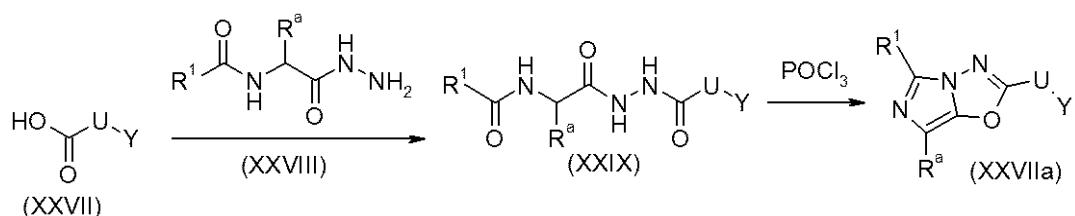
【0029】

代わりの方法として、U及びYが上記に定義された式（XXVII）のカルボン酸を、当業者によく知られている条件、例えば限はされないがT3Pを使用してアシリヒドラゾン（XXVII）と結合させて、中間体（XXIX）を得ることができる。中間体（XXIX）は、溶媒としてのMeCN中の過剰な POCl_3 による環化をうけて中間体（XXVIIa）を与える。

【0030】

スキーム9

【化11】



他方では、N-保護アミノエステル（XXX）、例えば限はされないがN-（tert-ブトキシカルボニル）グリシンメチルエステルのヒドラジンによる処理は、アシリヒドラゾン（XXXI）を提供する。U及びYが上記に定義されたカルボン酸（XXVII）とのそのカップリングは、0~120の範囲の温度における $\text{Tf}_2\text{O}/\text{NMI}$ 又はAPTS/TFAによる処理によってオキサジアゾール（XXXII）をもたらす中間体（XXXII）を与える。（XXXII）のアミン脱保護、及び続いての R^1COO Hなどのカルボン酸とのカップリングは、中間体（XXXIV）を与える。最終的な環化が、溶媒としてのMeCN中の過剰な POCl_3 で達成され、 R^1 、 R^a 及びUが上記に定義されており、X=Oであり、YがCl、Br又はIなどのハロゲン、-COOH、-COOAlk又は保護アミノ基、例えば限はされないが-NHC(=O)CH₂Phである中間体（XXVIIa）が得られる。

或いは、ローソン試薬による中間体（XXXII）の処理は、チアジアゾール（XXXV）の形成をもたらす。（XXXV）のアミン脱保護、及び続いての R^1COO Hなどのカルボン酸とのカップリングは、中間体（XXXVI）を与える。最終的な環化が、溶媒としてのMeCN中の過剰な POCl_3 で達成され、 R^1 、 R^a 及びUが上記に定義されており、X=Sであり、YがCl、Br又はIなどのハロゲン、-COOH、-COOAlk又は保護アミノ基、例えば限はされないが-NHC(=O)CH₂Phである中間体（XXVIIb）が得られる。

【0031】

スキーム10

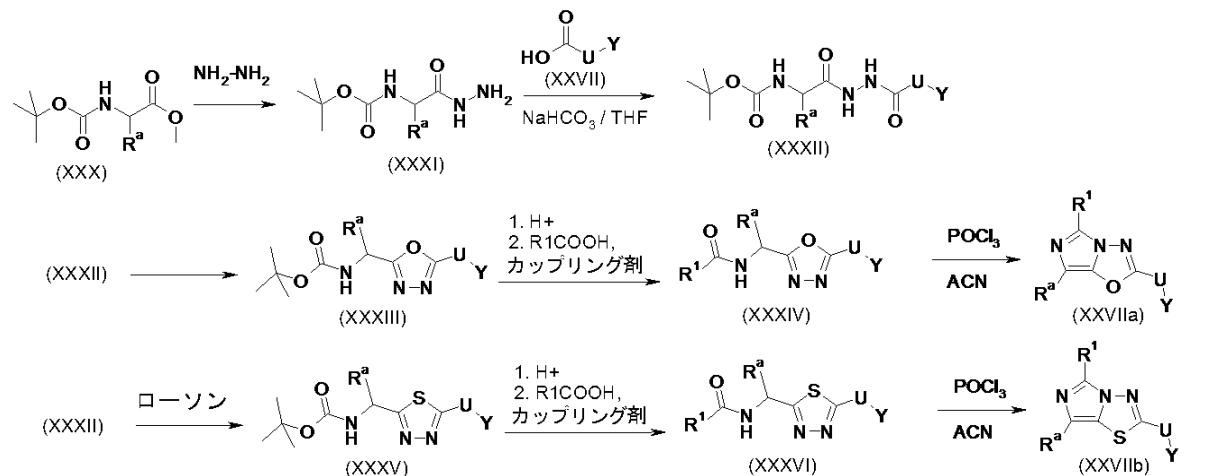
10

20

30

40

【化12】



【0032】

以下に選択された式 (XXVIIa) のアミド誘導体 :

- 2 - (5 - ブロモ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール、塩酸塩
 3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン
 2 - メチル - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン
 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン
 6 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン
 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル
 3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル
 4 - (5 - エチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル
 4 - (5, 7 - ジメチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル
 2 - (4 - ブロモ - フェニル) - 5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール
- 20

を調製する方法は、例により詳細に記載されている。

【0033】

以下に選択された式 (XXVIIb) のアミド誘導体 :

- 5 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル
 5 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸
 3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン
 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル
 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン
 を調製する方法は、例により詳細に記載されている。
- 40

【0034】

式(II)～(XXXVI)の化合物は、市販元から得ることができ、又は例において以下に記載されるものなどの手順、若しくは当業者によく知られている通常の手順を使用して既知の化合物から調製することができる。

【0035】

R¹、R²、R³、R⁴、R^a、A、T、U、W、X及びYが上記に定義された式(II)～(XXXVI)の化合物は、例において以下に記載されるものなどの好適な相互変換手順、又は当業者によく知られている通常の相互変換手順を使用して、それぞれ、式(II)～(XXXVI)の別の化合物に変換することができる。

上記の一般合成法の組が、式(I)による化合物及び/又は式(I)の化合物の合成に必要な中間体を得るために適用できない場合、当業者によって知られている好適な調製の方法が使用されるべきである。

【0036】

本発明の化合物は、適切な溶媒の蒸発からの結晶化によって溶媒分子と会合した状態で単離することができる。塩基性中心(basic center)を含有する、式(I)の化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、通常の方法で調製することができる。例えば、遊離塩基の溶液を、そのまま又は好適な溶液中において好適な酸で処理して、得られる塩を、濾過によって又は反応溶媒の真空下の蒸発によってのいずれかで単離することができる。薬学的に許容される塩基付加塩は、酸性中心を含有する式(I)の化合物の溶液を、好適な塩基で処理することによって、類似の方法で得ることができる。塩の両方のタイプを、イオン交換樹脂技術を使用して形成又は相互変換することができる。

【0037】

使用される条件に応じて、反応時間は一般的に数分及び14日の間であり、反応温度は約-30及び140の間、通常は-10及び90の間、特に約0及び70の間である。

式(I)の化合物はさらに、式(I)の化合物を、それらの官能誘導体の一つから、加溶媒分解剤又は水素化分解剤による処理によって遊離することによって得ることができる。

【0038】

加溶媒分解又は水素化分解のために好ましい出発原料は、式(I)に一致するが、1個以上の遊離アミノ及び/又はヒドロキシル基の代わりに対応する保護アミノ及び/又はヒドロキシル基を含有するもの、好ましくは、N原子に結合しているH原子の代わりにアミノ保護基を有するもの、特にHN基の代わりにR'-N基を有するもの(この中で、R'はアミノ保護基を示す)、及び/又はヒドロキシル基のH原子の代わりにヒドロキシル保護基を有するもの、例えば式(I)に一致するが、-COOH基の代わりに-COO R"基(この中で、R"はヒドロキシル保護基を示す)を有するものである。

複数の(同一又は異なる)保護アミノ及び/又はヒドロキシル基が、出発原料の分子中に存在することも可能である。存在する保護基が互いに異なる場合、それらは多くの場合に選択的に開裂され得る。

【0039】

用語「アミノ保護基」は、一般用語で知られており、化学反応に対してアミノ基を保護(遮断)するために好適であるが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に除去することが容易である基に関する。このような基を代表するものは、特に、非置換又は置換アシル、アリール、アラルコキシメチル又はアラルキル基である。アミノ保護基は、所望の反応(又は連続反応)後に除去されるので、それらのタイプ及びサイズは、そのうえ重要ではないが、好ましいのは、1～20、特に1～8個の炭素原子を有するものである。用語「アシル基」は、本方法に関連して最も広い意味で理解されるべきである。それは、脂肪族、芳香脂肪族(araliphatic)、芳香族又は複素環式カルボン酸又はスルホン酸、及び、特に、アルコキシ-カルボニル、アリールオキシカルボニル、特別にアラルコキシカルボニル基から導かれるアシル基を含む。このようなアシル基の例は、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニル及びブチリル；アラルカノイル、例えばフェニルア

10

20

30

40

50

セチル；アロイル、例えばベンゾイル及びトリル；アリールオキシアルカノイル、例えば P O A；アルコキシカルボニル、例えばメトキシ-カルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、B O C (tert-ブトキシ-カルボニル)、及び2-ヨードエトキシカルボニル；アラルコキシカルボニル、例えば C B Z (「カルボ-ベンズ-オキシ」)、4-メトキシベンジルオキシカルボニル及び F M O C；及びアリール-スルホニル、例えば M t r である。好ましいアミノ保護基は、B O C 及び M t r 、さらに C B Z、F m o c、ベンジル及びアセチルである。

【0040】

用語「ヒドロキシル保護基」は、一般用語で同様に知られており、化学反応に対してヒドロキシル基を保護するために好適であるが、分子中の他の場所で所望の化学反応が実施された後に除去することが容易である基に関する。このような基を代表するのは、上述された非置換又は置換アリール、アラルキル又はアシリル基、さらに同様にアルキル基である。ヒドロキシル保護基の性質及びサイズは、それらが所望の化学反応又は連続反応の後に再び除去されるので重要ではないが；好ましいのは、1~20、特に1~10個の炭素原子を有する基である。ヒドロキシル保護基の例は、とりわけ、ベンジル、4-メトキシベンジル、p-ニトロ-ベンゾイル、p-トルエンスルホニル、tert-ブチル及びアセチルであり、ここで、ベンジル及びtert-ブチルは特に好ましい。

【0041】

用語「化合物の溶媒和物」は、それらの相互引力によって形成する化合物への不活性溶媒分子の付加 (adduction) を意味するものと解釈される。溶媒和物は、例えば、一又は二水和物又はアルコレートである。

式 (I) の化合物は、使用される保護基に応じて、例えば、強酸を使用して、有利には、T F A 又は過塩素酸を使用して、同様に、他の強い無機酸、例えば塩酸又は硫酸、強い有機カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸、又はスルホン酸、例えばベンゼン-若しくはp-トルエンスルホン酸を使用して、それらの官能誘導体から遊離する。追加の不活性溶媒の存在は可能であるが、常に必要ではない。好適な不活性溶媒は、好ましくは有機の、例えばカルボン酸、例えば酢酸、エーテル、例えば T H F 又はジオキサン、アミド、例えば D M F、ハロゲン化炭化水素、例えば D C M、さらに同様にアルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール、及び水である。上述された溶媒の混合物は、さらに好適である。T F A は、好ましくは、さらなる溶媒を添加することなく過剰に使用され、過塩素酸は、好ましくは9:1の割合で酢酸及び70%過塩素酸の混合物の形態で使用される。開裂のための反応温度は、有利には約0及び約50 の間、好ましくは15及び30 (R T) の間である。

B O C、O B u t 及び M t r 基は、例えば、好ましくは15~30 で D C M 中の T F A を使用して、又はジオキサン中の約3~5 N の H C l を使用して開裂することができ、F M O C 基は、15~30 で D M F 中のジメチルアミン、ジエチルアミン又はピペリジンの約5~50% 溶液を使用して開裂することができる。

【0042】

水素化分解的に (Hydrogenolytically) (例えば、C B Z、ベンジル又はそのオキサジアゾール誘導体からのアミジノ基の遊離) 除去することができる保護基は、例えば、触媒 (例えば、貴金属触媒、例えば、有利には支持体、例えば炭素上のパラジウム) の存在下での水素による処理によって開裂することができる。本明細書で好適な溶媒は、上記に示されたもの、特に、例えば、アルコール、例えばメタノール若しくはエタノール、又はアミド、例えば D M F である。水素化分解は、一般的には約0及び100 の間の温度並びに約1及び200バールの間の圧力、好ましくは20~30 及び1~10バールで実施される。C B Z 基の水素化分解は、20~30 で、例えば、メタノール中の5~10% P d / C 上で、又はメタノール / D M F 中の P d / C 上のギ酸アンモニウム (水素の代わりに) を使用して成功する。

【0043】

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トル

10

20

30

40

50

エン若しくはキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、トリ-フルオロ-メチルベンゼン、クロロホルム若しくはDCM；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール若しくはtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)若しくはジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチル若しくはモノエチルエーテル若しくはエチレングリコールジメチルエーテル(ジグリム)；ケトン、例えばアセトン若しくはブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン(NMP)若しくはジメチル-ホルムアミド(DMF)；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸若しくは酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタン若しくはニトロベンゼン；エステル、例えばEtoAc、又は前記溶媒の混合物である。

【0044】

エステルは、例えば、0及び100の間の温度で、水、水/THF、水/THF/エタノール又は水/ジオキサン中のLiOH、NaOH又はKOHを使用して鹹化することができる。さらに、エステルは、例えば、酢酸、TFA又はHCLを使用して加水分解することができる。

【0045】

遊離アミノ基は、有利には、-60及び+30の間の温度において、DCM若しくはTHFなどの不活性溶媒中で及び/又はトリエチルアミン若しくはピリジンなどの塩基の存在下で、さらに、アシル塩化物若しくは無水物を使用して通常の方法でアシル化させる又は、非置換若しくは置換ハロゲン化アルキルを使用してアルキル化させる又は、CH₃-C(=NH)-OEtと反応させることができる。

本明細書を通して、脱離基という用語は、好ましくはCl、Br、I又は反応的に修飾されたOH基、例えば、活性化されたエステル、イミダゾリド又は1~6個の炭素原子を有するアルキルスルホニルオキシ(好ましくはメチルスルホニルオキシ若しくはトリフルオロメチルスルホニルオキシ)又は6~10個の炭素原子を有するアリールスルホニルオキシ(好ましくはフェニル-若しくはp-トリルスルホニルオキシ)を意味する。

一般的なアシル化反応におけるカルボキシル基の活性化のためのこのタイプのラジカルは、文献(例えば、標準的な研究、例えばHouben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgartにおける)に記載されている。

活性化されたエステルは、有利には、例えばHOBut又はN-ヒドロキシスクシンイミドの添加によってin situで形成される。

【0046】

用語「薬学的に使用できる誘導体」は、例えば、式Iの化合物の塩及びいわゆるプロドラッグ化合物を意味するものと解釈される。

用語「プロドラッグ誘導体」は、例えば、アルキル又はアシル基、グルクロニド又はオリゴペプチドのような糖で修飾されており、生体中で急速に開裂して活性化合物を形成する式Iの化合物を意味するものと解釈される。

これらには、例えばInt. J. Pharm. 115, 61-67 (1995)に記載された本発明による化合物の生分解性ポリマー誘導体も含まれる。

式(I)は、光学活性形態(立体異性体)、鏡像体、ラセミ体、ジアステレオマー並びにこれらの化合物の水和物、塩及び溶媒和物も包含する。

一つの特定の実施形態において、2個以上のキラル中心が存在する場合、式(I)の化合物は、一つのジアステレオ異性体として得られる。

「ジアステレオ異性体」は、式(I)の化合物中に存在するキラル中心のそれぞれが、他に対して相対的に定義されることを意味する。

【0047】

同一の化学構造中に二回以上出現する全てのラジカル及び表示は、互いに独立している

10

20

30

40

50

。

反応は、好ましくは不活性溶媒中で実施される。

好適な不活性溶媒の例は、炭化水素、例えばヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエン又はキシレン；塩素化炭化水素、例えばトリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルム又はDCM；アルコール、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-プロパノール、n-ブタノール又はtert-ブタノール；エーテル、例えばジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、THF (THF) 又はジオキサン；グリコールエーテル、例えばエチレングリコールモノメチル又はモノエチルエーテル又はエチレングリコールジメチルエーテル (ジグリム)；ケトン、例えばアセトン又はブタノン；アミド、例えばアセトアミド、ジメチルアセトアミド又はジメチルホルムアミド (DMF)；ニトリル、例えばアセトニトリル；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド (DMSO)；二硫化炭素；カルボン酸、例えばギ酸又は酢酸；ニトロ化合物、例えばニトロメタン又はニトロベンゼン；エステル、例えばEtOAc、又は前記溶媒の混合物である。

【0048】

薬学塩及び他の形態

前記式(I)の化合物は、それらの最終的な非塩形態で使用することができる。他方では、本発明は、それらの薬学的に許容される塩の形態でのこれらの化合物の使用にも関し、これらは、当技術分野で知られている手順によって種々の有機及び無機の酸及び塩基から導くことができる。式Iの化合物の薬学的に許容される塩形態は、大部分について通常の方法によって調製される。式Iの化合物が、酸性中心、例えばカルボキシル基を含有する場合、好適な塩の一つは、化合物を好適な塩基と反応させて対応する塩基付加塩を得ることによって形成することができる。このような塩基は、例えば、水酸化カリウム及び水酸化ナトリウムを含むアルカリ金属水酸化物；アルカリ土類金属水酸化物、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化カルシウム；並びに種々の有機塩基、例えばピペリジン、ジエタノールアミン及びN-メチル-グルカミン (メグルミン)、ベンザチン、塩素、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ベネタミン、ジエチルアミン、ピペラジン、リシン、L-アルギニン、アンモニア、トリエタノールアミン、ベタイン、エタノールアミン、モルホリン及びトロメタミンである。塩基性中心を含有する特定の式Iの化合物の場合、酸付加塩は、これらの化合物を、薬学的に許容される有機及び無機酸、例えば水素ハロゲン化合物、例えば塩化水素又は臭化水素、他の鉱酸及び対応するそれらの塩、例えば硫酸塩、硝酸塩、又はリン酸塩など、並びにアルキル-及びモノアリールスルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩及びベンゼンスルホン酸塩、並びに他の有機酸及び対応するそれらの塩、例えば炭酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩などで処理することによって形成することができる。従って、式Iの化合物の薬学的に許容される酸付加塩には、次のもの：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼン-スルホン酸塩 (ベシル酸塩)、重硫酸塩、亜硫酸水素塩、臭化物、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カブリン酸塩、カブリル酸塩、塩化物、クロロ安息香酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ケイ皮酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、グルコール酸塩、フマル酸塩、ガラクテル酸塩 (粘液酸から)、ガラクツロン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、半コハク酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタン-スルホン酸塩、ヨウ化物、イセチオニン酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、オレイン酸塩、パモ酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、フタル酸塩が含まれるが、これは制限を意味するものではない

10

20

30

40

50

。塩の両方のタイプを、好ましくはイオン交換樹脂技術を使用して形成又は相互変換することができる。

【0049】

さらに、式Iの化合物の塩基塩には、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、銅塩、鉄(III)塩、鉄(II)塩、リチウム塩、マグネシウム塩、マンガン(II)塩、マンガン(III)塩、カリウム塩、ナトリウム塩及び亜鉛塩が含まれるが、これは制限を意味するよう意図されていない。上述された塩の中で、好ましいのは、アンモニウム；アルカリ金属塩ナトリウム及びカリウム、並びにアルカリ土類金属塩カルシウム及びマグネシウムである。薬学的に許容される有機無毒性塩基から導かれる式Iの化合物の塩には、第一級、第二級及び第三級アミン、天然の置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えばアルギニン、ベタイン、カフェイン、クロロプロカイン、コリン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン(ベンザチン)、ジシクロヘキシルアミン、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-ジエチル-アミノ-エタノール、2-ジメチル-アミノ-エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-エチルモルホリン、N-エチルピペリジン、グルカミン、グルコサミン、ヒスチジン、ヒドロバミン、イソプロピルアミン、リドカイン、リシン、メグルミン(N-メチル-D-グルカミン)、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ポリアミン樹脂、プロカイン、ブリン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリメチルアミン、トリプロピルアミン及びトリス(ヒドロキシ-メチル)-メチルアミン(トロメタミン)の塩が含まれるが、これは制限を表すことを意図されていない。

10

20

【0050】

塩基性N2含有基を含有する本発明の式Iの化合物は、(C1-C4)-アルキルハロゲン化物、例えばメチル、エチル、イソプロピル及びtert-ブチルクロリド、プロミド及びヨージド；ジ(C1-C4)アルキル硫酸塩、例えばジメチル、ジエチル及びジアミル硫酸塩；(C10-C18)アルキルハロゲン化物、例えばデシル、ドデシル、ラウリル、ミリスチル及びステアリルクロリド、プロミド及びヨージド；並びにアリール-(C1-C4)アルキルハロゲン化物、例えばベンジルクロリド及びフェネチルプロミドなどの薬剤を使用して四級化することができる。式Iの水溶性及び油溶性化合物の両方とも、このような塩を使用して調製することができる。

好ましい上述された薬学塩には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ベシル酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、半コハク酸塩、馬尿酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、イセチオニ酸塩、マンデル酸塩、メグルミン、硝酸塩、オレイン酸塩、ホスホン酸塩、ピバル酸塩、リン酸ナトリウム、ステアリン酸塩、硫酸塩、次サリチル酸塩、酒石酸塩、チオリノゴ酸塩、トシリ酸塩及びトロメタミンが含まれるが、これは制限を意味するよう意図されていない。

30

【0051】

式(I)の塩基性化合物の酸付加塩は、通常の方法で遊離塩基形態を、十分な量の所望の酸と接触させて塩の形成を引き起こすことによって調製される。遊離塩基は、通常の方法で塩形態を、塩基と接触させて遊離塩基を単離することによって再生することができる。遊離塩基形態は、特定の物理的性質、例えば極性溶媒中の可溶性に關して、対応するそれらの塩形態と、ある点で異なるが；本発明の目的について、塩は、その他の点ではそれぞれのそれらの遊離塩基形態と一致する。

40

記載のとおり、式Iの化合物の薬学的に許容される塩基付加塩は、金属又はアミン、例えばアルカリ金属及びアルカリ土類金属又は有機アミンと共に形成される。好ましい金属は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムである。好ましい有機アミンは、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチル-D-グルカミン及びプロカインである。

式Iの酸性化合物の塩基付加塩は、通常の方法で、遊離酸形態を十分な量の所望の塩基と接触させて塩の形成を引き起こすことによって調製される。遊離酸は、通常の方法で、塩形態を酸と接触させて遊離酸を単離することによって再生することができる。遊離酸形

50

態は、特定の物理的性質、例えば極性溶媒中の可溶性に関して、対応するそれらの塩形態と、ある点で異なるが；本発明の目的について、塩は、その他の点ではそれらの遊離酸形態と一致する。

【0052】

式(I)の化合物が、薬学的に許容されるこのタイプの塩を形成し得る2個以上の基を含有する場合、式Iは多重塩も包含する。一般的な多重塩形態には、例えば、酒石酸水素塩、二酢酸塩、二フマル酸塩、ジメグルミン、ニリン酸塩、ニナトリウム及び三塩酸塩が含まれるが、これは制限を意味するよう意図されていない。

上記に記載されたものに関して、特に、塩の形態が活性成分の遊離形態又は先に使用された活性成分の任意の他の塩形態と比較して改善された薬物動態学的性質を活性成分に与える場合、用語「薬学的に許容される塩」は、この関連性において、式Iの化合物をその塩の一つの形態で含む活性成分を意味するものと解釈されることは理解されよう。活性成分の薬学的に許容される塩形態はまた、それが先には有さなかった所望の薬物動態学的性質を初めてこの活性成分に提供し得る、さらには体内のその治療効果に関して、この活性成分の薬力学に肯定的な影響を有し得る。

【0053】

式(I)の化合物は、それらの分子構造のために対掌性であり得、従って種々の鏡像異性形態で存在し得る。それゆえ、それらは、ラセミ体で又は光学活性形態で存在し得る。本発明による化合物のラセミ体又は立体異性体の薬学的活性は異なることがあるので、鏡像異性体を使用することが望ましい場合がある。これらの場合、最終製品又は中間体は、当業者に知られている化学的若しくは物理的手段によって鏡像異性化合物に分離することができ、又は合成においてそのまま使用することもできる。

【0054】

ラセミアミンの場合、ジアステレオマーを、光学活性分割剤との反応によって混合物から形成する。好適な分割剤の例は、光学活性酸、例えば酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、好適なN-保護アミノ酸（例えばN-ベンゾイルプロリン若しくはN-ベンゼンスルホニルプロリン）、又は種々の光学活性カンファースルホン酸の(R)及び(S)形態である。同様に有利であるのは、光学活性分割剤（例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン、三酢酸セルロース若しくは、炭水化物の他の誘導体又は、シリカゲル上に固定されたキラルに誘導体化されたメタクリレートポリマー）を用いるクロマトグラフ鏡像体分割である。この目的に適する溶離液は、水性又はアルコール溶媒混合物、例えば、82:15:3の割合のヘキサン/イソプロパノール/アセトニトリルである。

【0055】

一般的方法

本発明の化合物は、プログラムAutonorm(v1.0.1.1)に使用された基準に従って名付けた。

式(I)による化合物は、液相及び固相化学プロトコールの両方又は混合溶液及び固相プロトコールを用いて、いくつかの合成アプローチによって容易に入手できる出発原料から調製することができる。合成経路の例は、例において以下に記載されている。

以下の実験的記述に使用される市販の出発原料は、特に指定のない限り、Aldrich、Sigma、ACROS又はABC Rから購入した。

【0056】

¹H NMR分析を、BRUKER NMR、モデルDPX-300MHz FT-NMR又はBruker Avance III 400MHzを使用して実施した。重水素化溶媒の残留シグナルを、内部基準として使用した。化学シフト(δ)を、残留溶媒シグナル(DMSO-d₆中の¹H NMRでδ=2.50、CDCl₃中でδ=7.26)に対してppmで記録する。s(一重線)、d(二重線)、t(三重線)、q(四重線)、br(広幅線)、quint(五重線)

以下に記載された例に提供されたMSデータは、方法A:LC/MS Waters

10

20

30

40

50

ZMD (ESI) 又は

方法B : Micromass ZQ、単一四重極LC/MS (ESCI)

のいずれかを使用して得られた。

HPLC分析は、次のとおりに得られた。

方法A : カラム : - Waters Xterra MS 5 μ m C18、100 \times 4.6 mm。ACN / 10 mMの重炭酸アンモニウム (4分後に95%ACN) 及び2 mL / 分の流速で溶離。

方法B : カラム : - Phenomenex Luna 5 μ m C18 (2)、100 \times 4.6 mm、ACN / 水 / 0.1%ギ酸 (3.5分後に100%ACN) 及び2 mL / 分の流速で溶離。

10

【0057】

HPLC分析は、次のとおりに得られた。

方法A : カラム : - Waters Xterra MS 5 μ m C18、100 \times 4.6 mm。ACN / 10 mMの重炭酸アンモニウム (4分後に95%ACN) 及び2 mL / 分の流速で溶離。

方法B : カラム : - Phenomenex Luna 5 μ m C18 (2)、100 \times 4.6 mm、ACN / 水 / 0.1%ギ酸 (3.5分後に100%ACN) 及び2 mL / 分の流速で溶離。化合物の検出は、Micromass ZQ、単一四重極LC-MS装置によった。

方法C : カラム : - Phenomenex、Gemini NX、3 μ m C18、150 \times 4.6 mm。ACN / 10 mM重炭酸アンモニウム (9分後に100%ACN) 及び1 mL / 分の流速による溶離。

20

方法D : カラム : - Supelco、Ascentis (登録商標) Express C18又はHichrom Halo C18、2.7 μ m C18、150 \times 4.6 mm、ACN / 水 / 0.1%ギ酸 (9分後に100%ACN) 及び1 mL / 分の流速で溶離。

方法E : カラム : - Hichrom ACE 3 C18 - AR混合モードカラム、2.7 μ m C18、100 \times 4.6 mm、ACN / 水 / 0.1%ギ酸 (12分後に100%ACN) 及び1 mL / 分の流速で溶離。

方法F : カラム : Waters Xbridge (商標) C8、(50 \times 4.6 mm)、3.5 μ m；100 : 0 : 0.1%から0 : 100 : 0.05%までのH₂O : CH₃CN : TFAの8分勾配及び2.0 mL / 分の流速。

30

分析方法(A~F)は、以下の文書で概略が記載されたプロトコール及びデータの表で参照される。全ての方法についての紫外線検出 (maxplot)。

【0058】

質量分析計直結分取HPLC (MD Autoprep) 精製を、特に指定のない限り、Sunfire Prep C18 OBDカラム19 \times 100 mm 5 μ mを備えたWaters製質量分析計直結自動精製Fractionlynxを用いて実施した。全ての精製を、ACN / H₂O又はACN / H₂O / HCOOH (0.1%)の勾配を用いて実施した。

【0059】

40

分取HPLC :

或いは、Waters Fractionlynx分取HPLCシステム (2525ポンプ、2996 / 2998 UV / VIS検出器、2767リキッドハンドラー)を使用する逆相HPLCを使用して化合物を精製した。Waters 2767リキッドハンドラーは、オートサンプラー及びフラクションコレクターの両方として機能した。

化合物の分取精製に使用されるカラムは、10 um 19 \times 150 mmでのWaters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl又はWaters Xbridge Phenylであった。

適切に集中させた勾配を、酸性又は塩基性いずれかの条件下のアセトニトリル及びメタノール溶媒系に基づいて選択した。使用される標準の勾配は、1分かけて5%ACNから2

50

0 %、1分保持、5分かけて80%ACN、4分保持であった。続いて1分の100%ACN及び初期条件における1.5分の再平衡。20mL/分の流速を使用した。

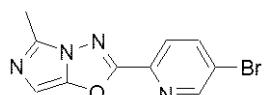
【0060】

マイクロ波化学反応を、Biotage製の単一モードマイクロ波反応器Emrys(商標)Optimiser又はInitiator(商標)Sixtyで実施した。

【0061】

中間体1：2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール、塩酸塩

【化13】



10

ステップ1：5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド

5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸メチルエステル(107g、495mmol)を、窒素雰囲気下で25~26においてEtOH(2L)に溶解した。ヒドラジン水和物(123mL、2475mmol)を、反応混合物に添加し、25で48時間攪拌した(TLCによって反応完了を確かめた)。反応混合物を濃縮して、白色固体(74.6g、収率70%)として沈殿した粗生成物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく、そのまま次ステップのために使った。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.99(t, J = 4.3Hz, 1H), 8.74(dd, J = 2.4, 0.7Hz, 1H), 8.23(dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 7.92(dd, J = 8.4, 0.7Hz, 1H), 4.59(d, J = 4.4Hz, 2H). LC/MS(方法A): 218.0 (M+H)⁺.

20

【0062】

ステップ2：N-[2-[N'--(5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニル)-ヒドラジノ]-2-オキソエチル]-アセトアミド

アセチルアミノ酢酸(54.2g、463mmol)を、DMF(500mL)中に懸濁し、次いでジ-イミダゾール-1-イル-メタノン(82.6g、509mmol)を少しづつ添加した。混合物を、ガス発生が観察されなくなるまで(1時間)室温で反応させた。溶液が得られた。DMF(500mL)中の5-ブロモ-ピリジン-2-カルボン酸ヒドラジド(50g、231mmol)の懸濁液に、それを20分かけて一滴ずつ添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。沈殿が一晩で発生し、混合物を濾過して取り除いた。白色固体をMTBE(100mL)で洗浄し、真空下で乾燥して最終的に純粋な期待の中間体(27g、収率37%)が得られた。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 10.67(d, J = 1.4Hz, 1H), 10.19(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.93(dd, J = 2.3, 0.7Hz, 1H), 8.40(dd, J = 8.4, 2.3Hz, 1H), 8.32(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.07(dd, J = 8.4, 0.7Hz, 1H), 3.93(d, J = 5.8Hz, 2H), 1.98(s, 3H). LC/MS(方法A): 317.2 (M+H)⁺.

30

【0063】

ステップ3：2-(5-ブロモ-ピリジン-2-イル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール、塩酸塩

N-[2-[N'--(5-ブロモ-ピリジン-2-カルボニル)-ヒドラジノ]-2-オキソエチル]-アセトアミド(26g、86mmol)を、イートン試薬(260mL)に少しづつ添加した。得られた粘稠な混合物を、110に7時間加熱し、この後、LC/MSが、オキサジアゾール：イミダゾオキサジアゾールの約1:2混合物を示した。反応物を25に冷却し、K₂CO₃50%の溶液(800mL)に一滴ずつ添加した。添加したとき、強いガス発生が起きた。濃い混合物を、水(800mL)で希釈し、DCM(2×800mL)で抽出した。有機層を合わせ、MgSO₄上で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥させて、茶色の固体(16.2g)として表題化合物及びその開環形態の混合物が得られた。この茶色の固体をMeCN(320mL)中に溶解した。POCl₃(5.07mL、55mmol)を一滴ずつ添加し、混合物をET=90に加熱した。LC/MSによると、環化は3.5時間以内に完了した。反応混合物をRTに冷却し、アセトニトリル(約200mL)を蒸発させた。得られた懸濁液を濾過した。固体をEtOAc(

40

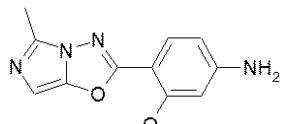
50

25 mL)で洗浄し、次いで真空下で終夜乾燥させた。最終的に、紫色の固体を、期待の化合物の塩酸塩として単離した(12.5 g、収率46%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.81 (s, 3H).LC/MS (方法A): 281.1 (M+H)⁺.

【0064】

中間体2:3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

【化14】



10

ステップ1:2-メトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジド

窒素下のクロロホルム(50 mL)中の2-メトキシ-4-ニトロ安息香酸(10 g、50.7 mmol)の懸濁液に、塩化チオニル(12 mL、162 mmol)をゆっくり添加し、次いでDMF(4滴)を添加した。25で16時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を0に冷却し、MeOH(50 mL)でゆっくりと希釈し、次いでヒドラジン水和物(35%水溶液、13.6 mL、152 mmol)で希釈した。反応混合物を密封し、25で6時間攪拌した。得られた沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥して、表題化合物及びメチルエステルの混合物として黄色の固体を得た。この固体にMeOH(50 mL)を添加し、次いでヒドラジン水和物(35%水溶液、13.6 mL、152 mmol)を添加した。80で24時間後、得られた沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥して表題化合物(7.3 g、収率69%)を得た。LC/MS (方法B): 212 (M+H)⁺。

20

【0065】

ステップ2:N-(2-(2-(2-メトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジル)-2-オキソエチル)アセトアミド

DMF(30 mL)中のN-アセチルグリシン(6.9 g、59.8 mmol)の懸濁液に、CDI(10.1 g、62.4 mmol)を、20分かけて少しづつ添加した。30分後、DMF(50 mL)中の2-メトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジド(6.3 g、29.6 mmol)を添加した。25で16時間後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を2M水性HCl中に希釈して沈殿を得、この沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥して表題化合物(2.6 g、収率28%)を得た。LC/MS (方法B): 311 (M+H)⁺。

30

【0066】

ステップ3:2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール

MeCN(50 mL)中のN-(2-(2-(2-メトキシ-4-ニトロベンゾヒドラジル)-2-オキソエチル)アセトアミド(2.9 g、9.35 mmol)の懸濁液に、塩化ホスホリル(8.7 mL、93.5 mmol)を添加した。90で6時間後、反応物を25に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を氷水でクエンチし、飽和水性Na₂CO₃溶液を使用して塩基性化し、次いでEtOAcを使用して抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮して表題化合物(2.3 g、収率90%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d): 7.99-7.92 (m, 3 H); 6.49 (s, 1 H); 4.13 (s, 3 H); 2.60 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 275 (M+H)⁺.

40

【0067】

ステップ4:3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

THF(10 mL)/EtOH(10 mL)/水(3 mL)中の2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾ

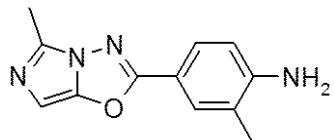
50

ール (2.3 g、8.4 mmol)、鉄粉 (2.2 g、4.2 mmol) 及び塩化アンモニウム (670 mg、12.6 mmol) のスラリーを調製した。この反応物を窒素下で密封し、90℃に1時間急速に加熱した。次いで、反応物を、セライトパッドを通して濾過し、MeOH (100 mL) で洗浄し、真空中で濃縮した。粗生成物を EtOH に溶解し、希薄な水性 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、濾過した。次いで、有機相を水、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して淡黄色粉末 (1.4 g、収率 68%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 6.39 (s, 1 H); 6.34 (d, J = 1.95 Hz, 1 H); 6.29 (dd, J = 8.57, 1.94 Hz, 1 H); 6.14 (s, 2 H); 3.83 (s, 3 H); 2.40 (s, 3 H).

【0068】

中間体 3 : 2 - メチル - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5,1-b] [1,2,4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン

【化15】



ステップ1 : 3 - メチル - 4 - ニトロベンゾヒドラジド

EtOH (100 mL) 中のメチル 3 - メチル - 4 - ニトロベンゾエート (10 g、51 mmol) の懸濁液に、ヒドラジン水和物 (55% 水溶液、8.50 mL、150 mmol) を一度に添加した。90℃で48時間後、反応物を0℃に冷却した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、さらに5分間攪拌した。得られた沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、次いで真空下で乾燥して白色固体 (7.78 g、収率 78%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.02 (s, 1 H); 8.04 (d, J = 8.45 Hz, 1 H); 7.92 (s, 1 H); 7.83 (dd, J = 8.44, 1.94 Hz, 1 H); 4.60 (s, 2 H); 2.54 (s, 3 H). LC/MS (方法B): 196 (M+H)⁺.

【0069】

ステップ2 : N - (2 - (2 - (3 - メチル - 4 - ニトロベンゾイル) ヒドラジニル) - 2 - オキソエチル) アセトアミド

窒素下の DCM (100 mL) 中の 3 - メチル - 4 - ニトロベンゾヒドラジド (7.78 g、40 mmol) の懸濁液に、EDC HCl (8.5 g、44 mmol) を添加し、次いでトリエチルアミン (18.76 mL、140 mmol) を添加した。15分後、N - アセチルグリシン (5.2 g、44 mmol) を添加し、反応物をさらに16時間攪拌した。反応混合物を DCM 及び水で希釈し、次いで 1 M 水性 NaOH で塩基性化し、DCM を用いて抽出した。次いで、水相を濃い水性 HCl で酸性化した。得られた沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、次いで Et₂O で洗浄し、次いで真空下で乾燥して黄色の固体 (4.95 g、収率 42%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.61 (s, 1 H); 10.09 (s, 1 H); 8.22 (t, J = 5.95 Hz, 1 H); 8.18-8.03 (m, 1 H); 7.96 (s, 1 H); 7.93-7.85 (m, 1 H); 3.82 (d, J = 5.93 Hz, 2 H); 2.51 (s, 3 H); 1.88 (s, 3 H). LC/MS (方法B): 295 (M+H)⁺.

【0070】

ステップ3 : 5 - メチル - 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロフェニル) イミダゾ [5,1-b] [1,2,4] オキサジアゾール

MeCN (12 mL) 中の N - (2 - (2 - (3 - メチル - 4 - ニトロベンゾイル) ヒドラジニル) - 2 - オキソエチル) アセトアミド (0.95 g、3.2 mmol) の懸濁液に、塩化ホスホリル (1.5 mL、16.1 mmol) を一滴ずつ添加した。110℃で2時間後、反応物を25℃に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を氷水でクエンチし、飽和水性 Na₂CO₃ 溶液を用いて塩基性化し、次いで DCM を用いて抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮した。得られた粗残渣を、クロマトグラフィー (シリカゲル、DCM / MeOH) によって精製し、

得られた固体を、Et₂Oで摩碎して黄色の固体(0.72g、収率86%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.18 (t, J = 3.94 Hz, 2 H); 8.08 (dd, J = 8.54, 1.91 Hz, 1 H); 6.57 (s, 1 H); 2.61 (s, 3 H); 2.47 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 259 (M+H)⁺.

【0071】

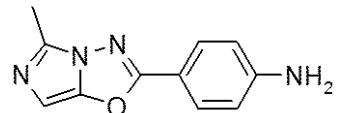
ステップ4: 2-メチル-4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

酢酸(19mL)及びEtOH(19mL)中の5-メチル-2-(3-メチル-4-ニトロフェニル)イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール(1.90g、7.4mmol)の懸濁液に、鉄粉(325メッシュ、1.62g、29.4mmol)を少しづつ(発熱)添加した。3時間後、反応物は25℃に冷え、セライトで濾過され、減圧下で濃縮された。残渣をEtOAc及び水で希釈し、飽和水性Na₂CO₃溶液で塩基性化し、次いでEtOAcを用いて抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。得られた粗残渣をEt₂Oで摩碎して、黄色の固体(1.4g、収率83%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.61-7.54 (m, 2 H); 6.73 (d, J = 8.36 Hz, 1 H); 6.42 (s, 1 H); 5.89 (s, 2 H); 2.40 (s, 3 H); 2.13 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 229 (M+H)⁺.

【0072】

中間体4; 4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

【化16】



ステップ1: N-(2-(2-(4-ニトロベンゾイル)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)アセトアミド

THF(40mL)中のN-アセチルグリシン(3.46g、20mmol)、4-ニトロフェニルヒドラジド(3.6g、20mmol)及びEDC HCl(7.6g、40mmol)に、トリエチルアミン(5.5mL、40mmol)を添加した。25℃で60時間後、反応混合物を、減圧下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル及び水性炭酸ナトリウム溶液の間で分液した。水溶液を酸性化し、得られた沈殿を濾過によって集め、水で洗浄し、50℃で乾燥して橙色粉末(4.4g、収率78%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.71 (s, 1 H); 10.11 (s, 1 H); 8.39-8.33 (m, 2 H); 8.23 (t, J = 5.94 Hz, 1 H); 8.13-8.06 (m, 2 H); 3.83 (d, J = 5.92 Hz, 2 H); 1.96-1.78 (m, 3 H).LC/MS (方法B): 281.0 (M+H)⁺.

【0073】

ステップ2: 5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール

アセトニトリル(40mL)中のN-(2-(2-(4-ニトロベンゾイル)ヒドラジニル)-2-オキソエチル)アセトアミド(4.45g、15.8mmol)及びオキシ塩化リン(20mL)を、3時間加熱還流した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を氷で処理し、水性水酸化ナトリウムで塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮して橙色の固体(2.7g、収率69%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 8.49-8.42 (m, 2 H); 8.35-8.30 (m, 2 H); 6.89 (s, 1 H); 2.57 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 245.0 (M-H)-.

【0074】

ステップ3: 4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

酢酸(10mL)中の5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール(1.90g、7.4mmol)の懸濁液に、鉄粉(325メッシュ、1.62g、29.4mmol)を少しづつ(発熱)添加した。3時間後、反応物は25℃に冷え、セライトで濾過され、減圧下で濃縮された。残渣をEtOAc及び水で希釈し、飽和水性Na₂CO₃溶液で塩基性化し、次いでEtOAcを用いて抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。得られた粗残渣をEt₂Oで摩碎して、黄色の固体(1.4g、収率83%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.61-7.54 (m, 2 H); 6.73 (d, J = 8.36 Hz, 1 H); 6.42 (s, 1 H); 5.89 (s, 2 H); 2.40 (s, 3 H); 2.13 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 229 (M+H)⁺.

酢酸(10mL)中の5-メチル-2-(4-ニトロフェニル)イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール(1.90g、7.4mmol)の懸濁液に、鉄粉(325メッシュ、1.62g、29.4mmol)を少しづつ(発熱)添加した。3時間後、反応物は25℃に冷え、セライトで濾過され、減圧下で濃縮された。残渣をEtOAc及び水で希釈し、飽和水性Na₂CO₃溶液で塩基性化し、次いでEtOAcを用いて抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。得られた粗残渣をEt₂Oで摩碎して、黄色の固体(1.4g、収率83%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7.61-7.54 (m, 2 H); 6.73 (d, J = 8.36 Hz, 1 H); 6.42 (s, 1 H); 5.89 (s, 2 H); 2.40 (s, 3 H); 2.13 (s, 3 H).LC/MS (方法B): 229 (M+H)⁺.

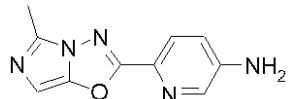
] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール (5 0 0 m g 、 2 . 0 5 m m o l) 及び鉄粉 (1 . 1 4 g 、 2 0 . 5 m m o l) を、 2 5 で 1 8 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、酢酸で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、水性炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、クロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、乾燥 (M g S O 4) し、減圧下で濃縮して黄色の固体 (2 0 0 m g 、 収率 4 5 %) として表題化合物を得た。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): 7.6 8 (2 H, d, J = 8.52 Hz), 6.68 (2 H, d, J = 8.55 Hz), 6.46-6.39 (1 H, s), 6.16 (2 H, s), 2.40 (3 H, s).LC/MS (方法B): 215.0 (M+H) ⁺ .

【 0 0 7 5 】

中間体 5 : 6 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン

10

【 化 1 7 】



ステップ 1 : 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドラジド

5 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸メチルエステル (1 0 4 g 、 5 7 1 m m o l) を、窒素雰囲気下で 2 5 ~ 2 6 において E t O H (1 . 0 L) に溶解した。ヒドラジン水和物 (1 4 1 m L 、 2 8 5 3 m m o l) を、反応混合物に添加し、 2 5 で 4 8 時間攪拌した (反応完了を L C / M S によって確かめた) 。橙色の懸濁液が得られた。濾過及び真空下の乾燥後、橙色の固体を、期待の表題化合物 (1 1 0 g 、 収率 1 0 0 %) として単離した。粗生成物を、さらに精製することなく次ステップにそのまま使った。 ¹H NMR (30 0 MHz, DMSO- d ⁶): 10.28 (s, 1H), 9.34 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 0.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H).LC/MS (方法A): 18 3.2 (M+H) ⁺ .

20

【 0 0 7 6 】

ステップ 2 : N - { 2 - [N ' - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソエチル } - アセトアミド

N - アセチルグリシン (9 0 g 、 7 6 8 . 6 m m o l) を、激しい攪拌下で 2 5 ~ 2 6 において D M F (0 . 7 L) 中に懸濁した。カルボニルジ - イミダゾール (1 3 7 . 1 g 、 8 4 5 m m o l) を、反応混合物に少しずつ添加した。得られた反応物を、 2 5 で 0 . 5 時間攪拌し、 D M F (0 . 7 L) 中の 5 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボン酸ヒドラジド (7 0 g 、 3 8 4 m m o l) の懸濁液に 3 0 分かけて添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌した (反応の完了を L C / M S によって確かめた) 。期待の化合物を、トルエン (2 . 1 L 、 3 0 v o l) の添加によって沈殿させた。得られた懸濁液を 2 5 で終夜攪拌し、沈殿を濾過によって集め、 E t O A c (2 5 m L) で洗浄した。粗生成物を、微細懸濁液が得られるまで 7 0 で終夜 M e O H (2 L) 中に懸濁し、白色固体 (7 7 g 、 収率 7 1 %) として沈殿させた。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO): 10.82 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 8.78 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.36 - 8.11 (m, 2H), 3.83 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H).LC/MS (方法A): 282.3 (M+H) ⁺ .

30

【 0 0 7 7 】

ステップ 3 : 5 - メチル - 2 - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - イル) - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール

N - { 2 - [N ' - (5 - ニトロ - ピリジン - 2 - カルボニル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソエチル } - アセトアミド (2 0 g 、 7 1 m m o l) を、イートン試薬 (1 5 0 m L) に少しずつ添加した。得られた粘稠な混合物を、 1 1 0 に 8 時間加熱し、この後、 L C / M S がオキサジアゾール : イミダゾオキサジアゾールの約 1 : 2 混合物を示した。反応物を 2 5 に冷却し、 K ₂ C O ₃ 5 0 % (8 0 0 m L) の溶液に一滴ずつ添加した。添加したとき、強いガス発生が起きた。濃い混合物を、水 (2 . 0 L) で希釈し、 D C M (3 × 7 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせ、 M g S O ₄ 上で乾燥し、濾過し、蒸発乾燥

40

50

させて黄色の固体(10.3g)として表題化合物及びその開環形態の混合物を得た。この材料をMeCN(200mL)に溶解した。POCl₃(3.75mL, 41mmol)を一滴ずつ添加し、混合物をET=90に加熱した。LC/MSによると環化は3時間30分以内に完了した。反応混合物をRTに冷却し、MeCN(約150mL)を蒸発させた。得られた懸濁液を、20%水性K₂CO₃溶液(100mL)の添加によってクエンチした。添加したとき、強い発泡が起きた。水性混合物を、DCM(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、蒸発乾燥させて茶色の固体を得、これをEtOAc/トルエン(20mL/20mL)の混合物中に懸濁した。懸濁液を濾過し、終夜真空下で乾燥して最終的に茶色の固体(7.3g、収率42%)として表題化合物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 9.62 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 2.76 (s, 3H). LC/MS(方法A): 246.1(M+H)⁺. 10

【0078】

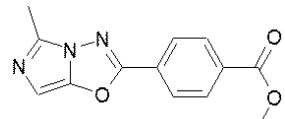
ステップ4: 6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イルアミン

30%AcOH(100mL)中の5-メチル-2-(5-ニトロ-ピリジン-2-イル)-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール(5.2g、21.2mmol)の懸濁液を、25において窒素雰囲気下で脱ガスした。活性炭上の10%パラジウム(750mg、0.35mmol)を添加し、反応物を25で18時間、水素化(P=20バール)した(反応の完了をLC/MSによって確かめた)。懸濁液をセライトパッド上で濾過し、30%水性酢酸(10mL)ですすぎ洗いをした。濾液を蒸発乾燥し、トルエンでストリッピング(3×100mL)し、次いで真空下で乾燥してベージュ色の固体を得た。粗生成物を、MeCN(50mL)中に懸濁し、濾過し、乾燥して最終的にベージュ色の固体(3.41g、収率75%)として期待の生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 300MHz) 8.07 (dd, J = 0.7, 2.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 0.7, 8.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.35 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). LC/MS(方法A): 216.0 (M+H)⁺. 20

【0079】

中間体6: 4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル 30

【化18】



ステップ1: ジメチルテレフタレート

テレフタル酸(20g、120mmol)を、窒素雰囲気下で25~26においてMeOH(200mL)中に溶解した。塩化チオニル(42.9g、361mmol)を10分かけてゆっくりと添加した。反応混合物を80に12時間加熱した(反応の完了をLC/MSによって確かめた)。反応混合物を25~26に冷却し、濃縮して白色固体(25g)として粗生成物を得た。粗生成物を、10%NaHCO₃溶液(50mL)中に溶解し、10分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、水(50mL)で洗浄し、乾燥して白色固体(19g、収率82%)として純粋な生成物を得た。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) 8.06 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). HPLC(方法F) Rt 3.68分(純度: 99.5%). 40

【0080】

ステップ2: 4-ヒドラジノカルボニル-安息香酸メチルエステル

ジメチルテレフタレート(19g、97mmol)を、窒素雰囲気下で25~26においてEtOH(200mL)中に溶解した。ヒドラジン水和物(5.39g、0.107mmol)を反応混合物に添加し、90で12時間攪拌した(反応の完了をTLCによって確かめた)。反応混合物を25~26に冷却し、濃縮して白色固体(20g、収率50)

100%)として粗生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく、そのまま次ステップのために使った。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.96 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 4.58 (b, 2H), 3.86 (s, 3H).LC/MS (方法A): 195.3 (M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 0.354分 (純度: 70.3%).

【0081】

ステップ3: 4 - [N' - (2 - アセチルアミノ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステル

4 - ヒドラジノカルボニル - 安息香酸メチルエステル (10g, 51mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において DCM (100mL) 中に溶解した。EDC HCl (8.98g, 56mmol)、HOBT (7.6g, 56mmol) 及びトリエチルアミン (26.0g, 257mmol) を添加し、15分間攪拌した。N - アセチルグリシン (6.63g, 56mmol) を、反応混合物に添加し、12時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を氷水 (50mL) でクエンチし、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、乾燥して薄茶色の固体 (12g、収率 95%) として粗生成物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく、次ステップのために直接使った。

【0082】

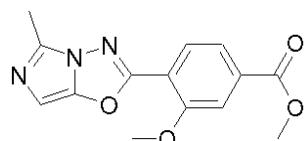
ステップ4: 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

4 - [N' - (2 - アセチルアミノ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステル (12.0g, 40mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において CH₃CN (120mL) 中に溶解した。POCl₃ (60mL) を、10分かけてゆっくりと添加し、反応混合物を、110 で 12 時間加熱した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を 25 ~ 26 に冷却し、濃縮して茶色の液体残渣 (20g) を得た。残渣を、氷水 (50mL) でクエンチし、固体 K₂CO₃ で塩基性化し、所望の化合物を CH₂Cl₂ (100mL × 2) で抽出した。CH₂Cl₂層を水 (100mL)、ブライン溶液 (50mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して茶色の固体として粗生成物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 メッシュ シリカゲル；溶離液：石油エーテル中の 40% EtOAc) で精製して黄色の固体 (3.1g、収率 30%) として生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.15 (s, 4H), 6.53 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).LC/MS (方法A): 258.0 (M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.35分 (純度: 97.2%).

【0083】

中間体7: 3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

【化19】



ステップ1: 4 - プロモ - 2 - メトキシ - 安息香酸ヒドラジド

4 - プロモ - 2 - メトキシ安息香酸 (30g、122.4mmol) を、MeOH (300mL) 中に溶解した。この溶液に、ヒドラジン水和物 (20.6mL、428mmol) を添加し、60 で 3 時間加熱した。反応混合物を RT に冷却し、減圧下で溶媒を除去した。粗製反応混合物を、水でクエンチし、10分間攪拌し、濾過して取り出しオフホワイトの固体 (28g、収率 94%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 9.22 (bs, 1H), 7.57-7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30-7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.52-4.51 (d, 2H), 3.86 (s, 3H).

【0084】

10

20

30

40

50

ステップ2：N - { 2 - [N ' - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソ - エチル } - アセトアミド

4 - ブロモ - 2 - メトキシ - 安息香酸ヒドラジド (28 g, 114.2 mmol) 、 N - アセチルグリシン (13.3 g, 114.2 mmol) 及びトリエチルアミン (31.6 mL, 284 mmol) を、 0 °C において THF 溶液 (300 mL) 中に導入した。この氷冷した溶液に、 T3P (79.8 g, EtOAc 中の 50%、 125.6 mmol) を、 一滴ずつ添加し、 反応混合物を 80 °C で 12 時間加熱した。完了したら、 反応混合物を室温に冷却し、 溶媒を真空中で除去した。粗材料を、 氷でクエンチし、 重炭酸ナトリウム溶液で中和した。得られた混合物を、 20 分間攪拌し、 濾過してオフホワイトの固体 (32 g、 収率 82%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 10.18 (b, 1H), 9.91 (bs, 1H), 8.17-8.14 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.59-7.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36-7.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79-3.77 (d, 2H), 1.85 (s, 3H).

【 0085 】

ステップ3：2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール

N - { 2 - [N ' - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - ベンゾイル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソ - エチル } - アセトアミド (21 g, 612 mmol) 及びオキシ塩化リン (27.9 mL, 306 mmol) の懸濁液を、 MeCN (200 mL) 中で 80 °C において 12 時間加熱した。反応が完了したら、 それを RT に冷却し、 有機溶媒を真空中で除去した。残りの液体を氷でクエンチし、 飽和炭酸カリウム溶液で中和して pH 9 にし、 濾過して薄茶色の固体 (16 g、 収率 85.1%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 7.82-7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53-7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H) 6.48 (s, 1H), 3.95 (s, 3H) 2.42 (s, 3H).

【 0086 】

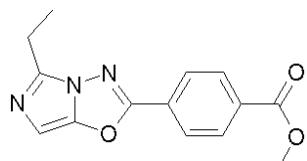
ステップ4：3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

MeOH (130 mL) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) - 5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール (13 g, 0.042 mol) の溶液に、 トリエチルアミン (14.6 mL, 0.1055 mol) を添加し、 一酸化炭素で脱ガスした。この脱ガスした混合物に、 DCM (3.44 g, 4.22 mmol) との 1, 1 - ビスジフェニルホスフィンフェロセンパラジウム (II) クロリド 1 : 1 複合体を添加し、 60 °C で 18 時間加熱した。混合物を、 RT に冷却し、 触媒を除去するためセライトベッドを通した。溶媒を減圧下で除去した。粗材料を MeOH (35 mL) 中の摩碎によって精製した。溶媒を濾過によって除去し、 生成物を吸引下で乾燥してオフホワイトの固体 (5.3 g、 収率 43.72%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): 8.06-8.04 (t, J = 0.9Hz, 1H), 7.72-7.69 (t, J = 7.5Hz, 2H) 6.50 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.50-2.48 (s, 3H). LC/MS (方法A) : 288 (M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 2.4 分 (純度： 98.7%).

【 0087 】

中間体 8 : 4 - (5 - エチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 2, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

【 化 20 】



ステップ1：4 - ブロモ安息香酸メチルエステル

DCM 及び MeOH (1 : 1, 500 mL) の無水混合物中の 4 - ブロモ安息香酸 (50

0 g、248.0 mmol)の氷冷した溶液に、塩化チオニル(55 mL、746.0 mmol)を一滴ずつ添加した。反応混合物を、0 で30分間攪拌し、次いで60 で5時間加熱した。反応混合物をRTに冷却後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を氷でクエンチし、固体重炭酸ナトリウムで中和した。生成物をEtOAc(3 x 250 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下で除去し、オフホワイトの固体(4.5 g、収率84%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.88-7.88 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 2H), 7.75-7.72 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

【0088】

ステップ2：4-ブロモ-安息香酸ヒドラジド

MeOH(500 mL)中のメチル4-ブロモ安息香酸メチルエステル(4.5 g、20.0 mmol)の攪拌している溶液に、ヒドラジン水和物(39.31 g、627.0 mmol)をRTで添加し、65 で12時間加熱した。反応混合物をRTに冷却後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジエチルエーテル(300 mL)でスラリーにした。固体を濾過し、吸引下で乾燥して取り出しオフホワイトの固体(4.0 g、収率93%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 9.84 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 4.49 (s, 2H).

【0089】

ステップ3：プロピオニルアミノ-酢酸tert-ブチルエステル

無水MeCN(500 mL)中のグリシンtert-ブチルエステル塩酸塩(50 g、298.0 mmol)の氷冷した懸濁液に、炭酸カリウム(82.33 g、596.6 mmol)を少しづつ添加した。混合物を同じ温度で30分間攪拌した。この混合物に、プロピオニルクロリド(41.55 g、449.0 mmol)を一滴ずつ添加し、同じ温度で30分間攪拌し続けた。反応混合物を65 で12時間加熱し、次いでRTに冷却し、濾過して取り除いた。濾液を減圧下で除去し、無色の液体(2.5 g)として表題化合物を得た。粗生成物を精製せずにそのまま次ステップのために使った。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.09-8.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.66 (t, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.3 (s, 9H) 1.0-0.96 (t, 3H).

【0090】

ステップ4：プロピオニルアミノ-酢酸

DCM(250 mL)中のプロピオニルアミノ-酢酸tert-ブチルエステル(2.5 g、133.0 mmol)の攪拌している溶液に、ジオキサン中のHCl(3 M、100 mL)を添加した。それを25 で12時間攪拌した。反応が完了したら、溶媒を減圧下で除去してオフホワイトの固体(2.1 g、収率94%)として表題化合物を得た。固体を精製することなく次ステップに持ち越した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.20-8.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08-8.06 (d, J = 5.1 Hz) 3.80-3.76 (m, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.21-1.15 (t, 3H).

【0091】

ステップ5：N-{2-[N'-(4-ブロモ-ベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソ-エチル}-プロピオニアミド

THF(150 mL)中の4-ブロモ-安息香酸ヒドラジド(12.8 g、59.0 mmol)、プロピオニルアミノ-酢酸(10 g、59.0 mmol)及びトリエチルアミン(20.8 mL、149.0 mmol)の混合物を、0 に冷却した。この反応混合物に、T3P(41.8 mL、EtOAc中の50% w/w、432.0 mmol)を一滴ずつ添加し、70 で12時間加熱した。反応が完了したら、反応混合物をRTに冷却した。溶媒を真空下で除去した。残渣を氷でクエンチし、固体重炭酸ナトリウムで中和し、EtOAc(3 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥した。溶媒を真空下で除去した。残渣をEt₂O(50 mL)と共に攪拌することによって精製し、濾過し、吸引下で乾燥してオフホワイトの固体(6 g、収率30%)として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.04 (s, 1H)

10

20

30

40

50

, 9.97 (s, 1H), 8.12-8.09 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 3.80-3.78 (d, 2H), 2.17-2.11 (t, 2H), 1.01-0.97 (t, 3H).

【0092】

ステップ6：2-(4-ブロモ-フェニル)-5-エチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール

MeCN (250 mL) 中の N-{2-[N'-(4-ブロモ-ベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソ-エチル}-プロピオニアミド (10 g, 30.0 mmol) の懸濁液に、オキシ塩化リン (14.7 mL, 152.0 mmol) を、RT で一滴ずつ添加した。この混合物を 90 °C で 12 時間加熱した。冷却後、反応混合物を RT にし、溶媒を減圧下で除去した。残渣を氷でクエンチし、固体炭酸カリウムで中和し、期待の化合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮して粗材料を得た。粗材料を、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 及び溶離液としての CHCl₃ / MeOH を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイトの固体 (3.2 g、収率 35%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97-7.95 (dd, J = 6.6, 1.9 Hz, 2H), 7.84-7.82 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 2.79 (m, 2H), 1.30-1.24 (t, 3H).

【0093】

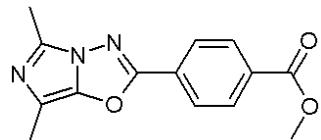
ステップ7：4-(5-エチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル

MeOH (50 mL) 中の 2-(4-ブロモ-フェニル)-5-エチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール (3.1 g, 10.6 mmol) 及びトリエチルアミン (3.7 mL, 26.0 mmol) の溶液を、一酸化炭素で脱ガスした。この反応混合物に、1,1-ビスジフェニルホスフィノフェロセン (ferrocine) パラジウム (II) クロリド (DCM (0.9 g, 1.0 mmol) との 1:1 複合体) を添加し、60 °C で 18 時間加熱した。RT に冷却後、反応混合物を、セライトパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣を Et₂O (50 mL) で精製した。固体を濾過し、吸引下で乾燥してオフホワイトの固体として表題化合物 (1.8 g、収率 64%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.14 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.39-1.27 (t, 3H). LC/MS (方法A): 272.0 (M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 2.6 分 (純度: 98.4%).

【0094】

中間体9：4-(5,7-ジメチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-安息香酸メチルエステル

【化21】



ステップ1：4-ヒドラジノカルボニル-安息香酸メチルエステル

ジメチルテレフタレート (19 g, 97 mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 °C において EtOH (200 mL) に溶解した。ヒドラジン水和物 (5.39 g, 107 mmol) を反応混合物に添加し、90 °C で 12 時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を 25 ~ 26 °C に冷却し、濃縮して白色固体 (20 g、収率 100%) として粗生成物を得た。粗生成物をさらに精製することなく、直接次ステップのために使った。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 9.96 (s, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 4.58 (b, 2H), 3.86 (s, 3H). LC/MS (方法A): 195.3 (M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 0.354 分 (純度: 70.3%).

【0095】

ステップ2：4-[N'-(2-アセチルアミノ-プロピオニル)-ヒドラジノカルボニ

10

20

30

40

50

ル] - 安息香酸メチルエステル

4 - ヒドラジノカルボニル - 安息香酸メチルエステル (13 g, 66 mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において DCM (100 mL) に溶解した。EDC HCl (14.05 g, 73 mmol)、HOBT (9.9 g, 73 mmol) 及びトリエチルアミン (20.2 g, 0.2 mol) を添加し、15 分間攪拌した。N - アセチルアラニン (9.60 g, 73 mmol) を反応混合物に添加し、12 時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を氷水 (50 mL) でクエンチし、15 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、乾燥して薄茶色の固体として粗生成物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく、次ステップのために直接使った (12.3 g、収率 90%)。

10

【0096】

ステップ3: 4 - (5,7 -ジメチル -イミダゾ [5,1 - b] [1,2,4] オキサジアゾール - 2 -イル) - 安息香酸メチルエステル

4 - [N' - (2 - アセチルアミノ - プロピオニル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステル (12.0 g, 40 mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において MeCN (120 mL) 中に溶解した。POCl₃ (60 mL) を、10 分かけてゆっくりと添加し、反応混合物を 110 で 12 時間加熱した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を、25 ~ 26 に冷却し、濃縮して茶色の液体残渣 (20 g) を得た。残渣を氷水 (50 mL) でクエンチし、固体炭酸カリウムで塩基性化し、DCM (100 mL × 2) で抽出した。DCM 層を、水 (100 mL)、ブライン溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮して茶色の固体として粗生成物を得た。粗生成物を、60 ~ 120 メッシュのシリカゲル及び溶離液としての石油エーテル中の 40% EtOAc を使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体 (3.1 g、収率 30%) として生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 8.12 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LC/MS (方法B): 272.0(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 2.61 分 (純度: 98.8%).

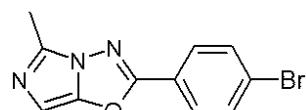
20

【0097】

中間体 10 : 2 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - メチル - イミダゾ [5,1 - b] [1,2,4] オキサジアゾール

【化22】

30



ステップ1: 4 - プロモ安息香酸メチルエステル

4 - プロモ安息香酸 (200 g, 994 mmol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において CH₃OH (3 L) 中に溶解した。SOCl₂ (591.5 g, 4.97 mol) を、30 分かけてゆっくりと添加した。反応混合物を 80 に加熱し 12 時間攪拌した (反応の完了を LC/MS によって確かめた)。反応混合物を 25 ~ 26 に冷却し、濃縮して白色固体 (250 g) として粗生成物を得た。粗生成物を、10% NaHCO₃ 溶液 (1 L) に溶解し、10 分間攪拌し、沈殿した固体を濾過し、水 (700 mL) で洗浄し、乾燥して白色固体 (194 g、収率 91%) として純粋な生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 7.88-7.84 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 2H), 3.84 (s, 3H). HPLC (方法F) Rt 4.4 分 (純度: 99.1%).

40

【0098】

ステップ2: 4 - プロモ - 安息香酸ヒドラジド

4 - プロモ安息香酸メチルエステル (200 g, 0.93 mol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において EtOH (2.5 L) 中に溶解した。ヒドラジン水和物 (232 g, 4.65 mol) を、反応混合物に添加し、90 で 12 時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を 25 ~ 26 に冷却し、濃縮して白色固体 (1

50

7.6 g、収率 88%) として粗生成物を得た。粗生成物を、さらに精製することなく、そのまま次ステップのために使った。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 9.84 (s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 4.42 (b, 2H).LC/MS (方法A): 217.0(M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.02分 (純度: 99.6%).

【0099】

ステップ3: N - { 2 - [N ' - (4 - プロモ - ベンゾイル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソ - エチル } - アセトアミド

4 - プロモ - 安息香酸ヒドラジド (175 g、0.81 mol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において DCM (3 L) 中に溶解した。EDC HCl (171 g、0.89 mol)、HOBT (120 g、0.89 mol) 及びトリエチルアミン (287 g、2.83 mol) を添加し、15分間攪拌した。N - アセチルグリシン (104.27 g、0.89 mol) を、反応混合物に添加し、12時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を、氷水 (1 L) でクエンチし、15分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、乾燥してオフホワイトの固体 (150 g、収率 59%) として生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 10.43 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 2H), 3.79 (b, 2H), 1.85 (s, 3H).LC/MS (方法A): 316.0(M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.09分 (純度: 99.7%).

【0100】

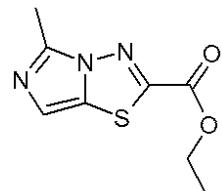
ステップ4: 2 - (4 - プロモ - フェニル) - 5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール

N - { 2 - [N ' - (4 - プロモ - ベンゾイル) - ヒドラジノ] - 2 - オキソ - エチル } - アセトアミド (100 g、0.317 mol) を、窒素雰囲気下で 25 ~ 26 において MeCN (1 L) 中に溶解した。POCl₃ (408 mL) を、10分かけてゆっくりと添加し、反応混合物を 110 に加熱し、12時間攪拌した (反応の完了を TLC によって確かめた)。反応混合物を、25 ~ 26 に冷却し、濃縮して茶色の液体残渣 (107 g) を得た。残渣を氷水 (750 mL) でクエンチし、固体炭酸カリウムで塩基性化し、DCM (1 L × 2) で抽出した。DCM 層を、水 (1 L) 、ブラインド溶液 (500 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥し、濃縮して茶色の固体として粗生成物を得た。粗生成物を、カラムクロマトグラフィー (60 ~ 120 メッシュのシリカゲル ; 溶離液: 40% EtOAc / 石油エーテル) によって精製して、黄色の固体 (47 g、収率 53%) として生成物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) 7.96-7.93 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).LC/MS (方法A): 280.0(M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.77 分 (純度: 99.6%).

【0101】

中間体 11: 5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化23】



ステップ1: ヒドラジノカルボニルメチル - カルバミン酸 tert - プチルエステル

N - (tert - プトキシカルボニル) グリシンメチルエステル (78.12 mL, 52.9 mmol) を、25 において MeOH (200 mL) 中に溶解し、その後、この溶液にヒドラジン水和物 100% の溶液 (77.1 mL, 15.86 mmol) を添加した。反応混合物を 80 に加熱し、この温度で 1 時間攪拌した (反応の完了を TLC によってモニターした)。反応混合物を RT に冷却し、MeOH を真空下で濃縮して残渣を得、これを DCM (700 mL) 中に再溶解した。有機相を水 (500 mL) 及び飽和 NaCl

10

20

30

40

50

溶液で洗浄した。期待の化合物を D C M (5 × 4 0 0 mL) で抽出した。合わせた有機物を Mg SO₄ で乾燥して蒸発後に白色固体 (7 6 g、収率 7 6 %) を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 8.95 (s, 1H), 6.93 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.47 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H). LC/MS (方法A): 216.0(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 1.02分 (純度: 99.5%).

【0102】

ステップ2: 5 - (T e r t - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

不活性雰囲気下で、T H F (3 0 0 mL) 中のヒドラジノカルボニルメチル - カルバミン酸 t e r t - プチルエステル (3 0 g、1 5 8 . 6 mm o l) 及び重炭酸ナトリウム (1 4 g、1 6 6 . 5 mm o l) の懸濁液を、0 に冷却し、温度を 6 0 未満に維持しながら、6 0 分かけて T H F (6 0 mL) 中の塩化エチルオキサリルの溶液 (1 8 . 6 3 mL、1 6 6 . 5 mm o l) で一滴ずつ処理した。反応混合物を 0 で 2 時間攪拌し、ゆっくりと温めて 2 5 において終夜攪拌した (反応の完了を T L C によって確かめた)。懸濁液を濾過し、ローソン試薬 (6 4 . 1 4 g、1 5 9 mm o l) を濾液に添加した。得られた溶液を、反応の完了まで、5 0 において 4 時間加熱した。反応物を、R T に冷却し、真空下で濃縮し、E t O A c (1 0 0 %) で溶離しながらアルミナ (ファストプラグ (fast plug)) 上で濾過して黄色の固体 (2 9 . 6 g、収率 6 5 %) を得、これを、さらに精製することなく直接使用した。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.94 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (方法A): 288.2 (M+H)⁺.

【0103】

ステップ3: 5 - [(アセチルアミノ) メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

窒素雰囲気下で、5 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 9 . 5 0 g、1 0 2 . 7 mm o l) を、A c O H (8 8 5 mL) に溶解した。それを、(L C / M S によって反応をモニターした) 反応の完了まで、1 1 5 において 2 4 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、2 日間攪拌した。それを真空下で濃縮し、M e C N (2 5 0 mL) の添加によって期待の化合物を沈殿させた。2 5 における摩碎の後、微細懸濁液が得られ、濾過によって単離し、ベージュ色の固体 (2 3 . 8 g、収率 1 0 0 %) として表題化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 8.91 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.32 (t, 3H). LC/MS (方法A): 230.2(M+H)⁺.

【0104】

ステップ4: 5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

5 - [(アセチルアミノ) メチル] - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (2 3 . 2 g、1 0 1 . 2 mm o l) を、M e C N (2 3 2 mL) 及びオキシ塩化リン (2 7 . 8 7 mL、3 0 3 . 6 mm o l) の混合物中に溶解した。反応混合物を、反応の完了まで 8 0 において 4 時間加熱した。それを室温に冷却し、真空下で濃縮した。得られた残渣を、E t O A c (3 0 0 mL) 中に溶解し、N a H C O₃飽和溶液 (5 0 0 mL) をゆっくりと pH 8 ~ 9 になるまで添加した。相を分離した。水相を、E t O A c (3 × 2 5 0 mL) で抽出し、合わせた有機物を、ブライン (3 0 0 mL) で洗浄し、M g S O₄ 上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮して黄色の固体 (2 0 . 5 6 g、収率 9 6 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 7.05 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.1 Hz, 3H). LC/MS (方法A): 212(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 1.32分 (純度: 97.9%).

【0105】

中間体 1 2 : 5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - 力

10

20

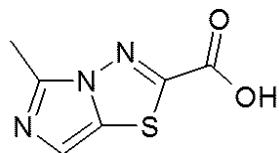
30

40

50

ルボン酸

【化24】

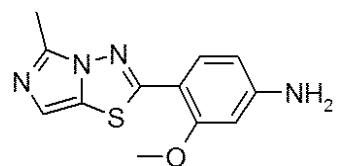


中間体11(20.5g、97.04mmol)を、THF(410mL)及びNaOH(194mL、C=1.00M、194.1mmol)の混合物中において室温で30分、鹼化した。反応が完了したら(反応はLC/MSによってモニターした)、それを真空中で濃縮し、水(150mL)を反応マスに添加した。水相をEtOAc(100mL)で洗浄し、次いでpH1に酸性化(HCl 1N、250mL)してベージュ色の固体を得、これをHCl塩として濾過して取り出した。それを真空中で乾燥してオフホワイトの固体(15.3g、収率72%)として表題化合物を得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 12.45(br s, 1H), 7.62(s, 1H), 2.30(s, 3H). 10

【0106】

中間体13: 3-メトキシ-4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

【化25】



20

ステップ1: tert-ブチル2-ヒドラジニル-2-オキソエチルカルバメート

MeOH(100mL)中のN-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシンメチルエステル(21g、110mmol)の溶液に、水性ヒドラジン水和物(35%水溶液、16mL、184mmol)を一度に添加した。25で48時間後、反応物を減圧下で濃縮した。残りの溶媒を、ジオキサン及びMeOHと共に蒸発させ、40において16時間真空中で乾燥して、白色結晶性固体(21g、収率100%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 8.94(s, 1H); 6.91(t, J=6.17Hz, 1H); 4.18(s, 2H); 3.48(d, J=6.15Hz, 2H); 1.38(s, 9H). 30

【0107】

ステップ2: 2-メトキシ-4-ニトロベンゾイルクロリド

DCM(30mL)中の安息香酸(5g、25mmol)の搅拌している懸濁液に、DMF(5滴)を添加し、次いで塩化オキサリル(2.3mL、26.6mol)を添加した。25における18時間の搅拌後、反応物を減圧下で濃縮し、即座に使用した(25mmol 収率100%)。

【0108】

ステップ3: tert-ブチル2-(2-(2-メトキシ-4-ニトロベンゾイル)ヒドラジニル)-2-オキソエチルカルバメート

0におけるTHF(40mL)中のtert-ブチル2-ヒドラジニル-2-オキソエチルカルバメート(4.72g、25mmol)及び炭酸水素ナトリウム(2.1g、25mmol)の搅拌している懸濁液に、THF(10mL)中の2-メトキシ-4-ニトロベンゾイルクロリド(25mmol)の溶液をゆっくりと添加し、反応物を25に温めた。4時間後、飽和水性炭酸ナトリウム溶液(50mL)を添加し、生成物を酢酸エチル(100mL)及びMeOH(20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、減圧下で濃縮して淡黄色結晶性固体(8.7g、収率92%)として表題化合物を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): 10.22(s, 2H); 7.93-7.87(m, 2H); 7.81-7.72(m, 1H); 7.05(t, J=6.18Hz, 1H); 3.97(s, 3H); 3.70-3.59 40

50

(m, 2 H); 1.40 (s, 9 H).

【0109】

ステップ4: *t* e r t - ブチル (5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチルカルバメート

無水THF (12 mL) 中のローソン試薬 (1.09 g, 2.7 mmol) の攪拌しているスラリーに、窒素下で *t* e r t - ブチル 2 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロベンゾイル) ヒドラジニル) - 2 - オキソエチルカルバメート (1 g, 2.7 mmol) を添加した。反応物を密封し、60 で 18 時間加熱した。次いで、混合物を冷却し、減圧下で濃縮した。得られた粗残渣を、クロマトグラフィー (シリカゲル、イソヘキサン / 酢酸エチル) によって精製して、黄色の固体 (600 mg、収率 59%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): 8.67 (d, J = 8.67 Hz, 1 H); 7.99 (dd, J = 8.68, 2.14 Hz, 1 H); 7.91 (d, J = 2.13 Hz, 1 H); 5.31 (s, 1 H); 4.80 (d, J = 6.28 Hz, 2 H); 4.13 (s, 3 H); 1.49 (s, 9 H).

【0110】

ステップ5: N - ((5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル) アセトアミド

酢酸 (10 mL) 中の *t* e r t - ブチル (5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチルカルバメート (600 mg, 1.6 mmol) の溶液を、100 において 2 日間、密封した管の中で攪拌した。反応混合物を 25 に冷却し、次いで減圧下で濃縮して茶色の固体 (465 mg、収率 93%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶): 8.84 (t, J = 5.95 Hz, 1 H); 8.56 (d, J = 8.65 Hz, 1 H); 8.06-7.99 (m, 2 H); 4.71 (d, J = 5.92 Hz, 2 H); 4.16 (s, 3 H); 1.91 (s, 3 H).

【0111】

ステップ6: 2 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール

アセトニトリル (10 mL) 中の N - ((5 - (2 - メトキシ - 4 - ニトロフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル) メチル) アセトアミド (465 mg, 1.5 mmol) の攪拌している懸濁液に、オキシ塩化リン (1.07 mL, 1.76 g, 11.5 mmol) を添加し、反応物を 60 で 18 時間加熱した。反応混合物を 25 に冷却し、次いで減圧下で濃縮し、さらに精製することなく使用した (437 mg、収率 100%)。

【0112】

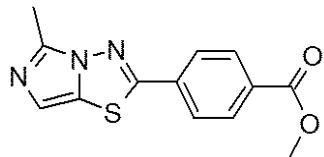
ステップ7: 3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン

THF (10 mL) / EtOH (10 mL) / 水 (3 mL) 中の鉄粉 (543 mg, 10.2 mmol) 及び塩化アンモニウム (164 mg, 3.1 mmol) を含むニトロフェニルイミダゾチアジアゾール (1.5 mmol) のスラリーを調製した。この反応物を窒素下で密封し、90 に 1 時間、急速に加熱した。反応物を 25 に冷却し、次いでセライトパッドを通して濾過し、5% MeOH を含有する THF で洗浄した。有機相を希薄な水性 Na₂CO₃ 溶液、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、減圧下で濃縮して淡黄色粉末 (370 mg、収率 95%) として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): 7.88 (d, J = 9.07 Hz, 1 H); 6.86 (s, 1 H); 6.39-6.34 (m, 2 H); 6.16 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 2.59 (s, 3 H).

【0113】

中間体 14: 4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - 安息香酸メチルエステル

【化26】



ステップ1：4 - [N ' - (2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステル

4 - [N ' - (2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステルを、4 - (クロロカルボニル) 安息香酸メチルエステルを使用して、中間体13、ステップ1～3と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶)： 10.56 (s, 1 H); 10.01 (s, 1 H); 8.07 (d, J = 8.14 Hz, 2 H); 7.99 (d, J = 8.17 Hz, 2 H); 7.06 (t, J = 6.16 Hz, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.67 (d, J = 6.23 Hz, 2 H); 1.40 (s, 9 H).

【0114】

ステップ2：4 - [5 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステル

4 - [5 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステルを、4 - [N ' - (2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - アセチル) - ヒドラジノカルボニル] - 安息香酸メチルエステルを使用して、中間体13、ステップ4と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d)： 8.16-8.12 (m, 2 H); 8.05-8.01 (m, 2 H); 5.30 (s, 1 H); 4.76 (d, J = 6.31 Hz, 2 H); 3.96 (s, 3 H); 1.49 (s, 9 H).

【0115】

ステップ3：4 - [5 - (アセチルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステル

4 - [5 - (アセチルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステルを、4 - [5 - (t e r t - プトキシカルボニルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステルを使用して、中間体13、ステップ5と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶)： 8.88 (t, J = 5.92 Hz, 1 H); 8.14-8.08 (m, 4 H); 4.69 (d, J = 5.92 Hz, 2 H); 3.90 (s, 3 H); 1.92 (s, 3 H).

【0116】

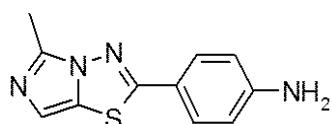
ステップ4：4 - (5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) 安息香酸メチルエステル

4 - (5 - メチルイミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) 安息香酸メチルエステルを、4 - [5 - (アセチルアミノ - メチル) - [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル] - 安息香酸メチルエステルを使用して、中間体13、ステップ6と同じプロトコールに従って調製した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカ、イソヘキサン / 酢酸エチル）によって精製して、黄色の固体（450 mg、収率95%）として表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶)： 8.15 (d, J = 8.28 Hz, 2 H); 8.09 (d, J = 8.28 Hz, 2 H); 7.00 (s, 1 H); 3.91 (s, 3 H); 2.62 (s, 3 H).

【0117】

中間体15：4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - フェニルアミン

【化27】



ステップ1：{2-[N'-(4-ニトロ-ベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

{2-[N'-(4-ニトロ-ベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、4-ニトロベンゾイルクロリドを使用して、中間体13、ステップ1～3と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶)：10.74 (s, 1 H); 10.10 (s, 1 H); 8.34 (d, J = 8.63 Hz, 2 H); 8.14-8.06 (m, 2 H); 7.10 (t, J = 6.16 Hz, 1 H); 3.67 (d, J = 6.21 Hz, 2 H); 1.40 (s, 9 H).

【0118】

ステップ2：[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル 10

[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、{2-[N'-(4-ニトロ-ベンゾイル)-ヒドラジノ]-2-オキソ-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを使用して、中間体13、ステップ4と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d)：8.38-8.30 (m, 2 H); 8.16-8.12 (m, 2 H); 5.40 (s, 1 H); 4.80 (d, J = 5.14 Hz, 2 H); 1.49 (s, 9 H).

【0119】

ステップ3：N-[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-アセトアミド 20

N-[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-アセトアミドを、[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステルを使用して、中間体13、ステップ5と同じプロトコールに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d)：8.38-8.31 (m, 2 H); 8.17-8.10 (m, 2 H); 6.33 (s, 1 H); 4.89 (d, J = 6.03 Hz, 2 H); 2.09 (s, 3 H).

【0120】

ステップ4：4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-フェニルアミン

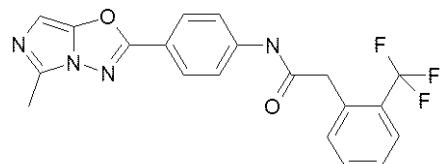
4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)アニリンを、N-[5-(4-ニトロ-フェニル)-[1,3,4]チアジアゾール-2-イルメチル]-アセトアミドを使用して、中間体13、ステップ6及び7と同じプロトコールに従って調製した。それを黄色の固体として単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶)：7.58 (t, J = 8.35 Hz, 2 H); 6.88 (s, 1 H); 6.71-6.64 (m, 2 H); 6.05 (s, 2 H); 2.54 (s, 3 H). 30

【0121】

(例1)

N-[4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド

【化28】



DCE (8 mL) 中の2-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (80 mg; 0.39 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL; 0.78 mmol) 及びHATU (149 mg; 0.39 mmol) を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。中間体4 (125.9 mg; 0.59 mmol) を添加し、反応物を室温で終夜攪拌した。次いで、それをDCM (20 mL) で希釈し、NaHCO₃飽和溶液 (50

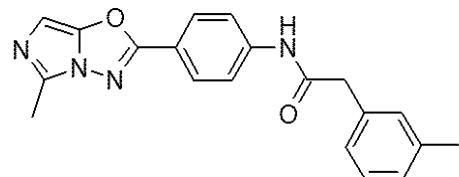
15 mL)、水(15 mL)及びブライン(15 mL)で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(100:0から80:20までのEtOAc/MeOH勾配)によって、次いでMDA Auto prepによって精製して、白色の泡沢(30 mg、収率19%)として表題化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.65 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.78 - 7.61 (m, 2H), 7.61 - 7.45 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.00 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H). LC/MS (方法A): 401.1 (M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 3.25分 (純度: 96.7%).

【0122】

(例2)

N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - 2 - m - トリル - アセトアミド

【化29】



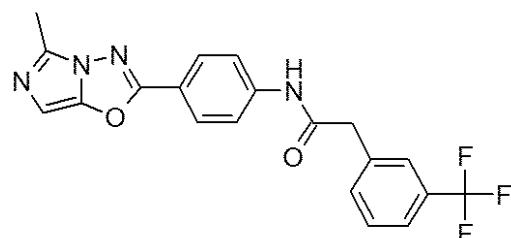
DCM(8 mL)中のメタ - トリル酢酸(80 mg; 0.53 mmol)の溶液に、T3P溶液(EtOAc中50%、0.22 mL; 0.80 mmol)及びトリエチルアミン(0.074 mL; 0.53 mmol)を添加した。溶液を0で30分間攪拌した。中間体4(171.2 mg; 0.80 mmol)を添加し、反応混合物を60で終夜攪拌した。次いで、それをDCM(20 mL)で希釈し、NaHCO₃飽和溶液(15 mL)、水(15 mL)及びブライン(15 mL)で洗浄した。有機相をMgSO₄上で乾燥し、濾過し、真空下で蒸発させた。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー(100:0から80:20までのEtOAc/MeOH勾配)によって、次いでMDA Auto prepによって精製して、白色固体(32 mg、収率17%)として表題化合物が得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.27 - 7.01 (m, 4H), 6.5 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). LC/MS (方法A): 347.12 (M+H)⁺. 345.05 (M-H)⁻. HPLC (方法F) Rt 2.81分 (純度: 99.3%).

【0123】

(例3)

N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - 2 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - アセトアミド

【化30】



DCM(15 mL)中の3 - (トリフルオロメチル)フェニル酢酸(428.8 mg; 2.1 mmol)及びDMF(0.005 mL)の溶液に、塩化オキサリル(889 mg; 7 mmol)を添加し、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。それを真空中で濃縮し、残渣をDCM(2 mL)中に溶解し、DMF(5 mL)及びN,N - デイソプロピルエチルアミン(108.6 mg; 0.84 mmol)の中の中間体4(150 mg; 0.70 mmol)の懸濁液に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。次いで、それを

10

20

30

40

50

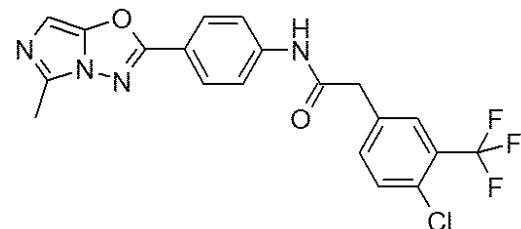
D C M (2 0 m L) で希釈し、 N a H C O₃飽和溶液 (2 × 1 5 m L) 、 ブライン (1 5 m L) で洗浄し、 N a₂S O₄上で乾燥し、 真空中で濃縮して黄色い油として粗生成物を得た。それを、 温 M e C N 中で結晶化させ、 ベージュ色の固体 (1 4 8 m g 、 収率 5 3 %) として表題化合物が得られた。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.65 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.68-7.54 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).LC/MS (方法A): 401.17 (M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 3.21分 (純度: 99.8%).

【0124】

(例4)

2 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【化31】



10

塩化オキサリル (1 3 3 m g ; 1 . 0 5 m m o l) を、 不活性雰囲気下で 0 において D C M (6 m L) 中の 4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル酢酸 (5 0 m g ; 0 . 2 1 m m o l) 及び D M F (0 . 0 0 5 m L) の溶液に添加し、 得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌した。それを真空中で濃縮し、 残渣を D C M (6 m L) に溶解した。 N , N - ディイソプロピルエチルアミン (7 2 . 2 3 μ l ; 0 . 4 2 m m o l) 及び中間体 4 (6 7 . 3 4 m g ; 0 . 3 1 m m o l) を添加し、 混合物を室温で終夜攪拌した。次いで、 それを D C M (2 0 m L) で希釈し、 N a H C O₃飽和溶液 (2 × 1 5 m L) 、 ブライン (1 5 m L) で洗浄し、 M g S O₄上で乾燥し、 真空中で濃縮して白色固体として粗生成物を得た。それを、 M D A u t o p r e p によって精製して、 白色固体 (1 5 m g 、 収率 1 6 %) として表題化合物が得られた。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.68 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.91 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.88 Hz, 2H), 7.75 - 7.60 (m, 3H), 6.50 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).LC/MS (方法A): 435.02 (M+H)⁺.433.03 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 3.52分 (純度: 98.6%).

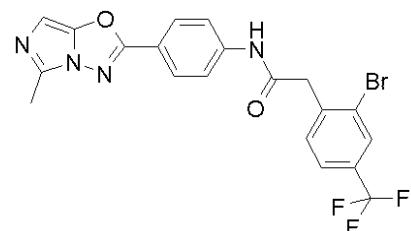
20

【0125】

(例5)

2 - (2 - ブロモ - 4 - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミド

【化32】



30

40

M W バイアル中における無水 D M F (2 m L) 中の 2 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル酢酸 (1 2 6 . 8 4 m g ; 0 . 4 5 m m o l) の溶液に、 不活性雰囲気下で 0 において T 3 P (E t O A c 中 5 0 % 溶液、 0 . 1 5 m L ; 0 . 5 6 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 5 m L ; 0 . 3 7 m m o l) を添加した。溶液を室温で 1 時

50

間攪拌した。次いで、D M F (1 m L) 中の中間体 4 の溶液 (8 0 m g ; 0 . 3 7 m m o l) を添加し、得られた混合物を 1 0 0 で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、E t O A c (2 0 m L) を添加し、溶液を N a H C O ₃ 飽和溶液 (1 5 m L) 、水 (1 5 m L) 、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥した。濾過及び溶媒の蒸発の後、黄色い油が得られた。それを M D A u t o p r e p によって精製して、白色固体 (1 6 m g 、収率 9 %) として表題化合物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 0.75 (s, 1H), 8.05 - 7.96 (m, 3H), 7.90 - 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.02 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.05 (brs, 2H), 2.44 (s, 3H). LC/MS (方法A): 481.00 (M+H)⁺.479.02 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 4.13分 (純度: 97.6%).

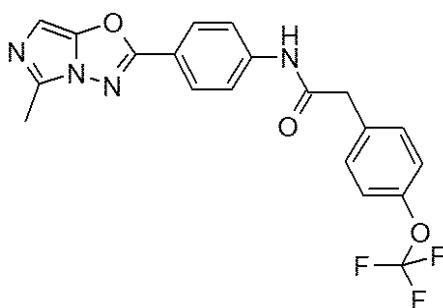
【0126】

10

(例6)

N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - 2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アセトアミド

【化33】



20

MWバイアル中における無水 D M F (2 m L) 中の 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル酢酸 (1 0 6 . 8 8 m g ; 0 . 4 9 m m o l) の溶液に、不活性雰囲気下で 0 において T 3 P (E t O A c 中 5 0 % 溶液、 0 . 1 5 m L ; 0 . 5 6 m m o l) 及びトリエチルアミン (0 . 0 5 m L ; 0 . 3 7 m m o l) を添加した。溶液を室温で 1 時間攪拌した。次いで、D M F (1 m L) 中の中間体 4 (8 0 m g ; 0 . 3 7 m m o l) の溶液を添加し、得られた混合物を 1 0 0 で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、E t O A c (2 0 m L) を添加し、溶液を N a H C O ₃ 飽和溶液 (1 5 m L) 、水 (1 5 m L) 、ブライン (1 5 m L) で洗浄し、M g S O ₄ 上で乾燥した。濾過及び溶媒の蒸発の後、黄色い油が得られた。それを M D A u t o p r e p によって精製して、白色固体 (6 4 m g 、収率 4 1 %) として表題化合物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.64 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.82 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.44 (s, 3H). LC/MS (方法A): 417.07 (M+H)⁺.415.06 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 3.34分 (純度: 99.5%).

30

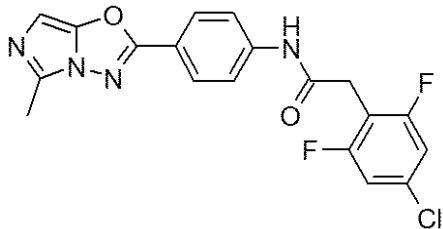
【0127】

(例7)

2 - (4 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - N - [4 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - フェニル] - アセトアミド

40

【化34】



表題化合物を、 4 - クロロ - 2 , 6 - ジフルオロフェニル酢酸 (1 1 5 . 7 1 m g ; 0

50

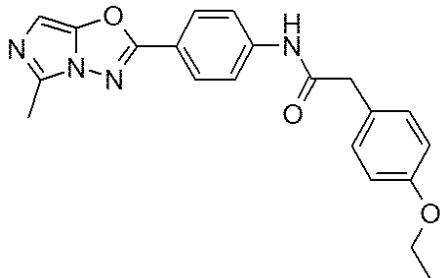
. 56 mmol) から出発して、例6と同じ手順に従って調製した。それを白色固体(32 mg、収率21%)として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.75 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.85 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.86 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).LC/MS (方法A): 403.0 (M+H)⁺.401.0 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 3.08分 (純度: 97.6%).

【0128】

(例8)

2-(4-エトキシフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド

【化35】



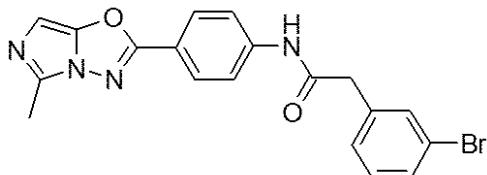
表題化合物を、4-エトキシフェニル酢酸(100.9 mg; 0.56 mmol)から出発して、例6と同じ手順に従って調製した。それを白色固体(73 mg、収率52%)として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.54 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.72 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.66 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.5 (s, 1H), 3.99 (q, J = 7.08, 7.17 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.31 (tr, J = 6.91 Hz, 3H).LC/MS (方法A): 377.12 (M+H)⁺.375.10 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 2.80分 (純度: 97.4%).

【0129】

(例9)

2-(3-ブロモフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド

【化36】

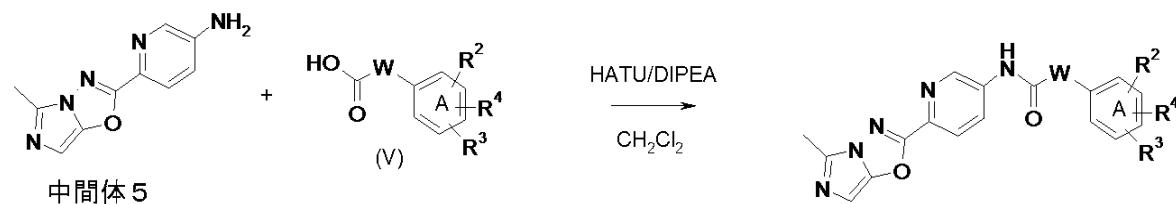


表題化合物を、3-ブロモフェニル酢酸(180.69 mg; 0.84 mmol)から出発して、例6と同じ手順に従って調製した。それを白色固体(23 mg、収率8%)として単離した。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 10.62 (s, 1H), 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).LC/MS (方法A): 412.97 (M+H)⁺.411.03 (M-H)⁻.HPLC (方法F) Rt 3.63分 (純度: 93.9%).

【0130】

代表方法A

【化37】

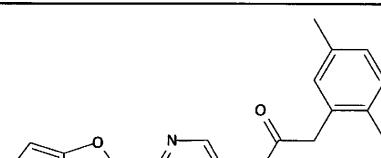
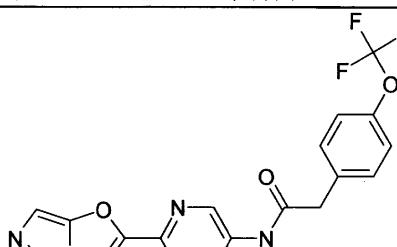
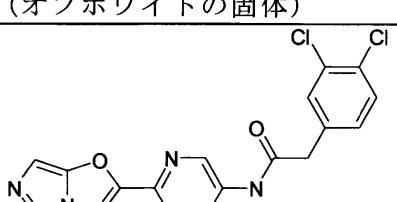


ジクロロメタン (4 mL) 及びテトラヒドロフラン (1 mL) 中の中間体 5 (80 mg、0.37 mmol、1当量) の溶液を、HATU (212.0 mg、0.5579 mmol、1.5当量) 及び式 (V) の適切なカルボン酸 (1.5当量) と混合し、D I P E A (0.19 mL、1.12 mmol、3当量) を反応混合物に添加した。反応混合物を、オービタルシェーカーで約2日間、室温で攪拌した。反応混合物を、濃縮して溶媒を除去し、次いで水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (2 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液 (1 × 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗残渣を、溶離液として石油エーテル - �酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して生成物を得た。
10

【0131】

以下の化合物を、中間体 5 及び式 (V) の適切なカルボン酸で、代表方法 A を使用して調製した。

【表5】

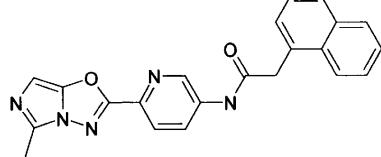
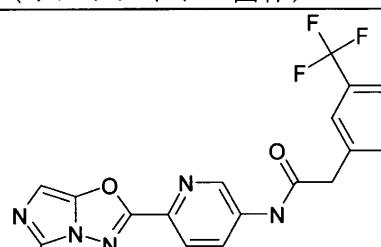
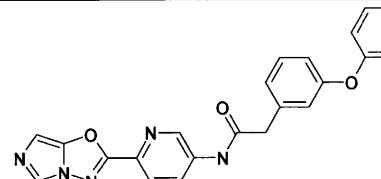
Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
10	 <p>2-(2,5-ジメチル-フェニル)-N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.37 ^f (99.1%)	362.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.78 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.24 (s, 6H)
11	 <p>N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.75 ^f (98.4%)	418.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.85 (s, 1H), 8.92-8.92 (m, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)
12	 <p>2-(3,4-ジクロロ-フェニル)-N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.66 ^f (98.7%)	402.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.83 (s, 1H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)

10

20

30

40

13	 N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-ナフタレン-1-イル-アセトアミド (オフホワイトの固体)	3.58 ^f (96.9%)	384.3 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.99 (s, 1H), 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.09-8.15 (m, 2H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 7.47-7.59 (m, 4H), 6.51 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)	10
14	 N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド (オフホワイトの固体)	3.59 ^f (99.1%)	402.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.87 (s, 1H), 8.92 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)	20
15	 N-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-(3-フェノキシフェニル)-アセトアミド (黄色の固体)	3.86 ^f (99.2%)	426.2 (M+H) ⁺		30

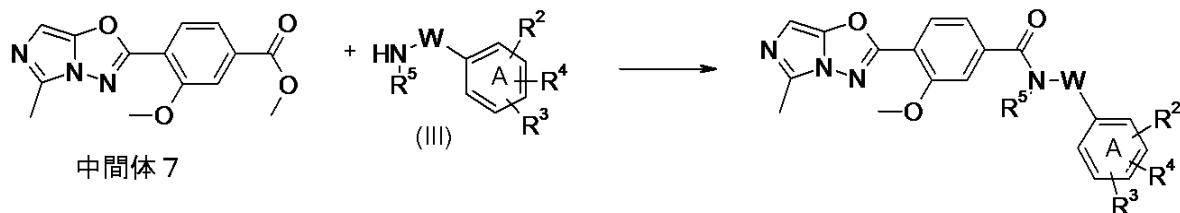
16		3.76 ^f (97.8%)	422 (M+H) ⁺	
----	--	------------------------------	---------------------------	--

^{a-f} RtはHPLC方法A～Fを指す

【0132】

代表方法 B

【化38】



無水 THF (3 mL) 中のビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン付加物 (DABAL-Me₃、267 mg、1.04 mmol、1.5 当量) 及び式 (III) の適切なアミン (1.04 mmol、1.5 当量) を、10 mL マイクロ波バイアル中に入れた。それを最高で 130 まで 20 分間加熱した。次いで、中間体 7 (199 mg、0.69 mmol、1 当量) を添加し、反応混合物を、さらに 30 分間、130 で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、2 M HCl の添加によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗残渣を、溶離液として石油エーテル-酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して純粋なアミドを得た。

【0133】

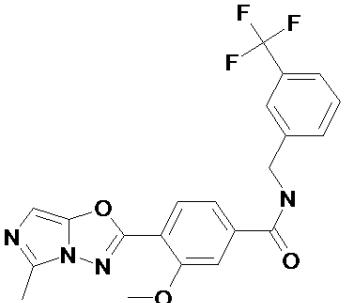
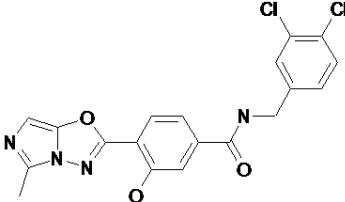
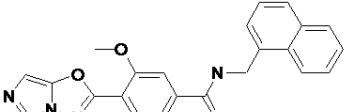
以下の化合物を、中間体 7 及び式 (III) の適切なアミンで、代表方法 B を使用して調製した。

10

20

30

【表6】

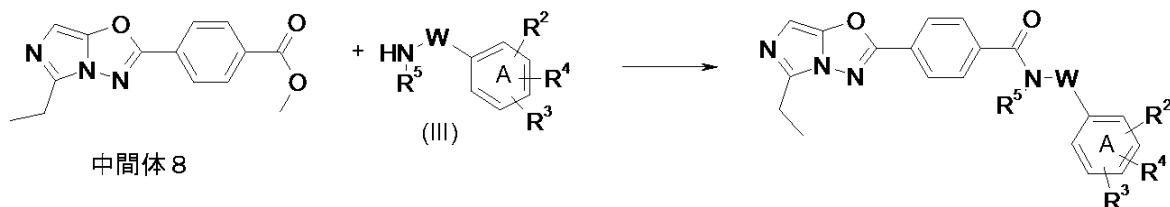
Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
18	 3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-ベンズアミド (白色固体)	3.70 ^f (94.9%)	431.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.37 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57–7.73 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 4.60 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
19	 N-(3,4-ジクロロベンジル)-3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ベンズアミド (オフホワイトの固体)	3.77 ^f (96.8%)	431.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.33 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62–7.66 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.50 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)
20	 3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-N-ナフタレン-1-イルメチルベンズアミド (オフホワイトの固体)	3.60 ^f (99.1%)	413.0 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.30 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.95–8.01 (m, 2H), 7.86–7.88 (m, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.67–7.69 (m, 1H), 7.51–7.60 (m, 4H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

^{a-f} RtはHPLC方法A～Fを指す

【0134】

代表方法 C

【化 3 9】



無水THF(3mL)中のビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン付加物(DABAL-Me₃、267mg、1.04mmol、1.5当量)及び式(III)の適切なアミン(1.04mmol、1.5当量)を、100mLマイクロ波バイアル中に入れた。それを最高で130℃まで20分間加熱した。次いで、中間体8(187mg、0.69mmol、1当量)を添加し、反応混合物を、さらに30分間、130℃で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、2M HClの添加によってクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、減圧下で蒸発させた。粗残渣を、溶離液として石油エーテル-酢酸エチルを使用するカラムクロマトグラフィーによって精製して純粋なアミドを得た。

[0 1 3 5]

以下の化合物を、式 (III) の適切なアミンを使用して、方法 C に従い中間体 8 から調製した。

【表 7】

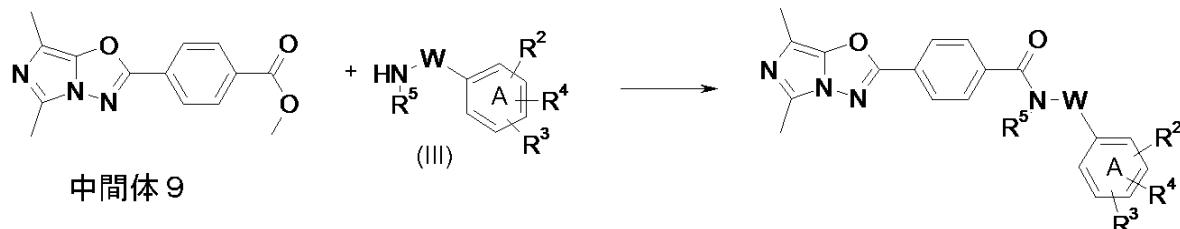
Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
21	 <p>4-(5-エチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(ナフタレン-1-イル)-N-フェニルベンズアミド (オフホワイトの固体)</p>	<p>3.86^f (99.3%)</p>	<p>397.3 (M+H)⁺</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>⁶) : δ 9.31 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.10–8.18 (m, 4H), 7.95–7.97 (m, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.47–7.60 (m, 4H), 6.54 (s, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.83 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.29 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).</p>

^{a-f} RTはHPLC方法A~Fを指す

【 0 1 3 6 】

代表方法 D

【化 4 0 】



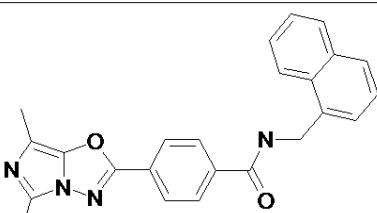
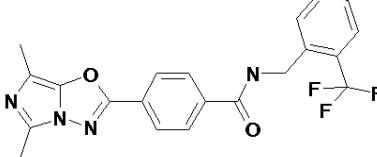
トリメチルアルミニウム (THF 中の 2 M 溶液、0.41 mL、0.81 mmol) を、DCE (10 mL) 中の式 (III) のアミン (142 mg、0.81 mmol) の冷 (0°) 溶液に一滴ずつ添加した。得られた混合物を、0° で 30 分間攪拌し、これに、DCE (10 mL) 中の中間体 9 (100 mg、0.37 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を、室温で 1 時間、次いで 70° で 3 時間攪拌した後に、水 (20 mL) でク

エンチした。DCE相を、水性ロッセル塩(2×20mL)、ブライン(20mL)で洗浄し、最後に硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空中で濃縮して黄色い油を得た。粗材料を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(60~120メッシュシリカゲル；溶離液：DCM中の40%EtOAc)によって精製して、固体として期待の化合物が得られた。

【0137】

以下の化合物を、中間体9及び式(III)の適切なアミンで、代表方法Dを使用して調製した。

【表8】

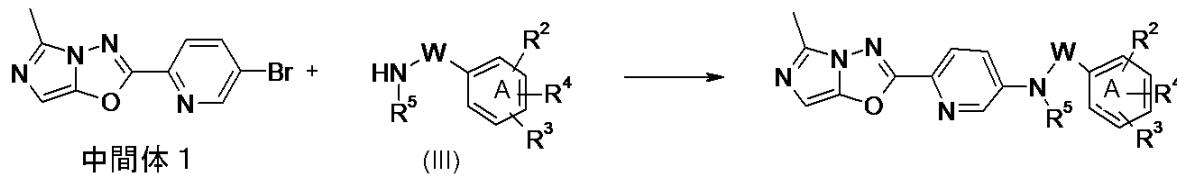
Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
22		3.62 ^f (95.7%)	397.1 (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.14 (d, J = 7 Hz, 3H), 7.99–7.86 (m, 4H), 7.63–7.45 (m, 4H), 6.54–6.49 (m, 1H), 5.15 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)
23		3.63 ^f (99.8%)	415.06 (M+H) ⁺	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) : δ 8.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.54–7.47 (m, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 6.98–6.91 (m, 1H), 4.86 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)

^{a-f} RtはHPLC方法A~Fを指す

【0138】

代表方法E

【化41】



カルーセルチューブに、中間体1(100mg、0.358mmol)、式(III)のアミン(0.358mmol)、Pd₂d_{ba}₃(16mg、0.017mmol)、キサントホス(31mg、0.057mmol)及びCs₂CO₃(116mg、0.358mmol)を装入した。ジオキサン(3mL)を添加し、5分間、混合物を通して窒素を泡立てた。カルーセルチューブを、密封し、反応物を110℃で終夜攪拌した。反応混合物を25℃に冷却し、次いでDCM(30mL)及び水(25mL)の間で分液した。有機相を集め、水相をDCM(2×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥(M

10

20

30

40

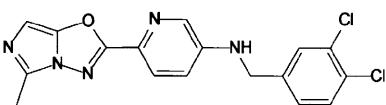
50

g SO_4) し、濾過し、真空下で蒸発乾燥した。粗残渣を DMSO 中に溶解し、分取 HPLC によって精製した。

【0139】

以下の化合物を、式 (III) の適切なアミンを使用して、方法 E に従って中間体 1 から調製した。

【表 9】

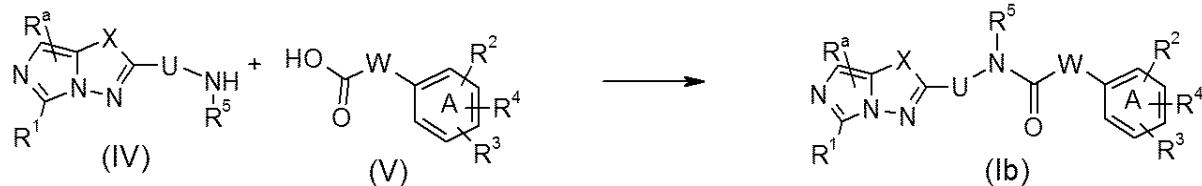
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
28	 <p>(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[6-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミン (茶色の固体)</p>	2.87 ^b (97.9%)	374 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.18 (d, J = 2.76 Hz, 1 H); 7.86 (d, J = 8.73 Hz, 1 H); 7.68-7.60 (m, 2 H), 7.54 (t, J = 6.18 Hz, 1 H); 7.37 (dd, J = 8.28, 2.05 Hz, 1 H); 7.04 (dd, J = 8.77, 2.80 Hz, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 4.46 (d, J = 6.13 Hz, 2 H); 2.42 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0140】

代表方法 F

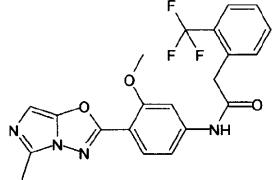
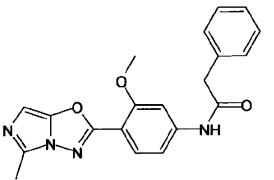
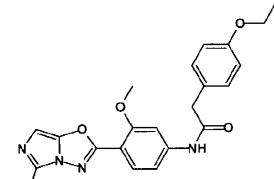
【化 42】



【0141】

以下の化合物を、中間体 2 及び式 (V) の適切な酸で、代表方法 F を使用して調製した。

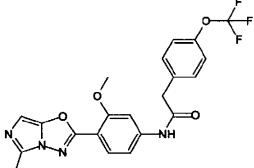
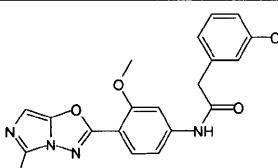
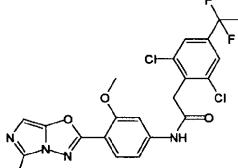
【表 10】

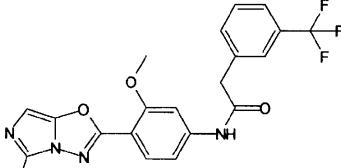
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
37	 <p>N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.23 ^a (97.6%)	431 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.65 (s, 1 H); 7.86 (d, J = 8.60 Hz, 1 H); 7.73 (d, J = 7.92 Hz, 1 H); 7.71-7.65 (m, 2 H); 7.57-7.48 (m, 2 H); 7.31 (dd, J = 8.63, 1.86 Hz, 1 H); 6.47 (s, 1 H); 4.00 (s, 2 H); 3.89 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).
36	 <p>N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-フェニルアセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.96 ^a (98.4%)	363 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.59 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.60 Hz, 1 H); 7.67 (d, J = 1.85 Hz, 1 H); 7.38-7.32 (m, 5 H); 7.29-7.24 (m, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.71 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).
35	 <p>2-(4-エトキシフェニル)-N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.57 ^a (98.8%)	407 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.53 (s, 1 H); 7.84 (d, J = 8.60 Hz, 1 H); 7.66 (d, J = 1.84 Hz, 1 H); 7.35 (dd, J = 8.63, 1.86 Hz, 1 H); 7.25 (d, J = 8.48 Hz, 2 H); 6.91-6.87 (m, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 4.00 (q, J = 6.98 Hz, 2 H); 3.89 (s, 3 H); 3.62 (s, 2 H); 2.43 (s, 2 H); 1.32 (t, J = 6.96 Hz, 3 H).

10

20

30

34	 <p>N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.34 ^a (98.4%)	447 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.63 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.60 Hz, 1 H); 7.67 (d, J = 1.85 Hz, 1 H); 7.47 (d, J = 8.49 Hz, 2 H); 7.36-7.31 (m, 3 H); 6.46 (s, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.78 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).	10
33	 <p>2-(3-クロロフェニル)-N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.67 ^a (98.6%)	397 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.61 (s, 1 H); 7.86 (d, J = 8.60 Hz, 1 H); 7.66 (d, J = 1.85 Hz, 1 H); 7.43 (s, 1 H); 7.40-7.28 (m, 4 H); 6.46 (s, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.75 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).	20
32	 <p>2-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	4.08 ^a (98.7%)	499 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.85 (s, 1 H); 7.99 (s, 2 H); 7.87 (d, J = 8.59 Hz, 1 H); 7.67 (d, J = 1.84 Hz, 1 H); 7.29 (dd, J = 8.60, 1.88 Hz, 1 H); 6.47 (s, 1 H); 4.21 (s, 2 H); 3.89 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).	30

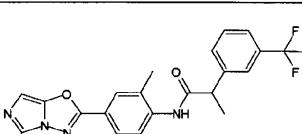
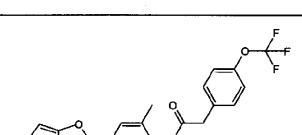
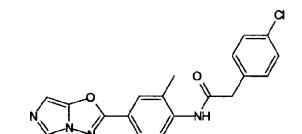
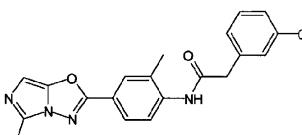
31	 <p>N-(3-メトキシ-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.31 ^a (98.5%)	431 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.65 (s, 1 H); 7.86 (d, J = 8.61 Hz, 1 H); 7.72 (s, 1 H); 7.67 (s, 2 H); 7.64 (s, 1 H); 7.60 (d, J = 7.60 Hz, 1 H); 7.34 (d, J = 8.63, 1.86 Hz, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 3.90 (s, 3 H); 3.87 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).	40
----	--	------------------------------	---------------------------	--	----

^{a-f} RtはHPLC方法A～Fを指す

【0142】

以下の化合物を、中間体3及び式(V)の適切な酸で、代表方法Fを使用して調製した。

【表11】

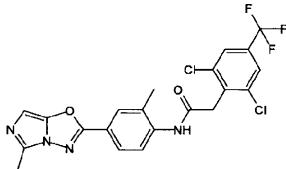
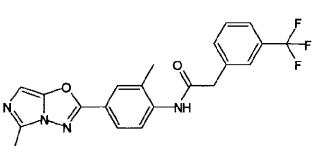
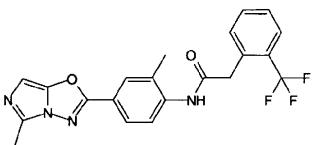
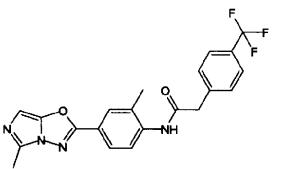
Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
46	 <p>N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド (黄色の固体)</p>	4.00 ^a (99.0%)	429 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.71 (s, 1 H); 7.89 (d, J = 2.06 Hz, 1 H); 7.84 (dd, J = 8.48, 2.16 Hz, 1 H); 7.79 (s, 1 H); 7.73 (t, J = 7.61 Hz, 2 H); 7.68-7.58 (m, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 4.16 (q, J = 7.01 Hz, 1 H); 2.44 (s, 3 H); 2.32-2.20 (m, 3 H); 1.50 (d, J = 6.99 Hz, 3 H).
45	 <p>N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセトアミド (白色固体)</p>	3.83 ^a (97.6%)	431 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.72 (s, 1 H); 7.92 (s, 1 H); 7.85 (s, 2 H); 7.50 (d, J = 8.21 Hz, 2 H); 7.35 (d, J = 8.16 Hz, 2 H); 6.66 (s, 1 H); 3.83 (s, 2 H); 2.49 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H).
44	 <p>2-(4-クロロフェニル)-N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.44 ^b (96.4%)	381 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.70 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.86-7.79 (m, 2 H); 7.44-7.37 (m, 4 H); 6.50 (s, 1 H); 3.78 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.33 (s, 3 H).
43	 <p>2-(3-クロロフェニル)-N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	10.07 ^c (97.3%)	381 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.71 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.87-7.80 (m, 2 H); 7.46 (s, 1 H); 7.41-7.31 (m, 3 H); 6.51 (s, 1 H); 3.80 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H).

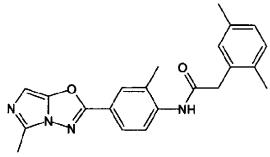
10

20

30

40

42	 <p>2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル-N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.33 ^b (98.2%)	483 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.94 (s, 1 H); 7.98 (s, 2 H); 7.93 (s, 1 H); 7.85 (dd, J = 8.52, 2.09 Hz, 1 H); 7.79 (d, J = 8.50 Hz, 1 H); 6.51 (s, 1 H); 4.26 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.39 (s, 3 H).	10
41	 <p>N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.71 ^a (98.2%)	415 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.75 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.87-7.80 (m, 2 H); 7.75 (s, 1 H); 7.71-7.55 (m, 3 H); 6.50 (s, 1 H); 3.91 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H).	20
40	 <p>N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.95 ^b (99.6%)	415 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.74 (s, 1 H); 7.92 (s, 1 H); 7.85 (dd, J = 8.54, 2.09 Hz, 1 H); 7.80 (d, J = 8.50 Hz, 1 H); 7.73 (d, J = 7.92 Hz, 1 H); 7.67 (t, J = 7.59 Hz, 1 H); 7.56 (d, J = 7.70 Hz, 1 H); 7.51 (t, J = 7.68 Hz, 1 H); 6.51 (s, 1 H); 4.05 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.37 (s, 3 H).	30
39	 <p>N-(2-メチル-4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.46 ^a (98.5%)	415 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.76 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.88-7.79 (m, 2 H); 7.72 (d, J = 8.03 Hz, 2 H); 7.60 (d, J = 7.97 Hz, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 3.90 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H).	40

38	 <p>2-(2,5-ジメチルフェニル)- N-(2-メチル-4-(5-メチルイ ミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキ サジアゾール-2-イル)フェニ ル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.57 ^a (98.0%)	375 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ^b): δ 9.59 (s, 1 H); 7.91 (s, 1 H); 7.84 (d, J = 1.30 Hz, 2 H); 7.12-7.03 (m, 2 H); 6.98 (d, J = 7.74 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.76 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 2.34 (s, 3 H); 2.27 (s, 3 H); 2.26 (s, 3 H).
----	--	------------------------------	---------------------------	--

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【 0 1 4 3 】

以下の化合物を、中間体 4 及び式 (V) の適切な酸で、代表方法 F を使用して調製した

。

【表 1 2】

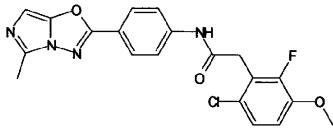
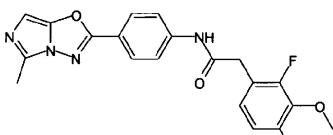
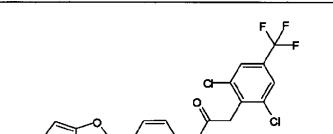
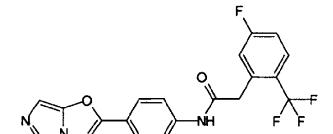
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
77		2.62 ^a (96.1%)	401 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.62 (s, 1 H); 8.00 (d, J = 8.67 Hz, 2 H); 7.84 (d, J = 8.67 Hz, 2 H); 7.65-7.59 (m, 2 H); 7.34 (dd, J = 8.28, 2.06 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.77 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
73		4.00 ^a (95.3%)	423 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.70 (s, 1 H); 8.08-7.97 (m, 4 H); 7.86 (d, J = 8.47 Hz, 2 H); 7.74 (s, 1 H); 7.42 (d, J = 8.65 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 4.01 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
71		3.83 ^a (98.3%)	383 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.76 (s, 1 H); 8.12 (d, J = 8.29 Hz, 1 H); 8.02-7.92 (m, 3 H); 7.88-7.83 (m, 3 H); 7.61-7.46 (m, 4 H); 6.51 (s, 1 H); 4.22 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
70		3.15 ^b (98.1%)	439 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.58 (s, 1 H); 8.03-7.96 (m, 2 H); 7.88-7.82 (m, 2 H); 7.46-7.28 (m, 6 H); 7.25 (t, J = 7.90 Hz, 1 H); 7.02 (d, J = 2.14 Hz, 1 H); 6.95-6.89 (m, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 5.13-5.04 (m, 2 H); 3.68 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).

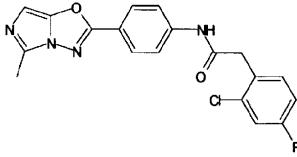
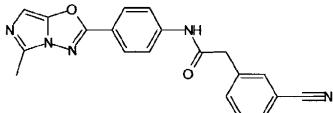
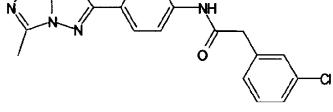
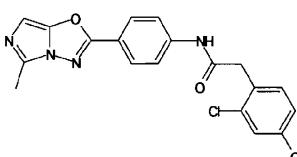
10

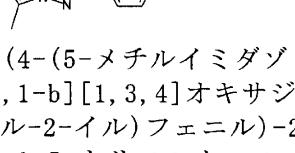
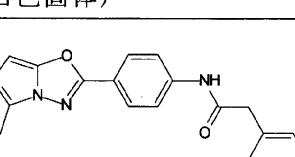
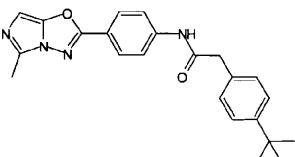
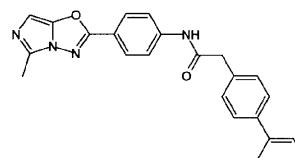
20

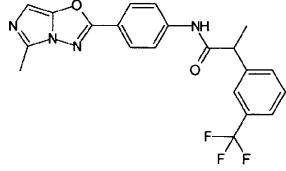
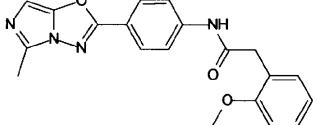
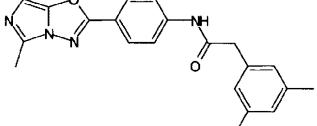
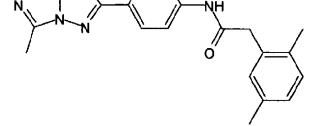
30

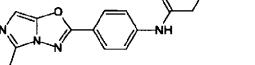
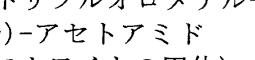
40

69	 <p>2-(6-クロロ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	9.85 ^c (95.1%)	415 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.72 (s, 1 H); 8.03-7.97 (m, 2 H); 7.86-7.80 (m, 2 H); 7.29 (dd, J = 8.95, 1.75 Hz, 1 H); 7.16 (t, J = 8.99 Hz, 1 H); 6.51 (s, 1 H); 3.94 (d, J = 2.03 Hz, 2 H); 3.87 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).	10
68	 <p>2-(2,4-ジフルオロ-3-メトキシフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.38 ^a (99.1%)	399 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.64 (s, 1 H); 8.02-7.98 (m, 2 H); 7.87-7.81 (m, 2 H); 7.17-7.08 (m, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 3.92 (s, 4 H); 3.80 (s, 3 H); 2.44 (s, 3 H).	20
67	 <p>2-(2,6-ジクロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	4.03 ^a (95.7%)	469 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.85 (s, 1 H); 8.04-7.96 (m, 4 H); 7.86-7.78 (m, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 4.21 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).	30
66	 <p>2-(5-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (白色固体)</p>	3.88 ^a (98.7%)	419 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.66 (s, 1 H); 8.03-7.97 (m, 2 H); 7.84-7.77 (m, 3 H); 7.46 (dd, J = 9.81, 2.65 Hz, 1 H); 7.40-7.33 (m, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 4.03 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).	40

65	 <p>2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.86 ^b (99.2%)	385 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.66 (s, 1 H); 8.03-7.97 (m, 2 H); 7.87-7.81 (m, 2 H); 7.53-7.43 (m, 2 H); 7.23 (td, J = 8.52, 2.71 Hz, 1 H); 6.52 (s, 1 H); 3.91 (s, 2 H); 2.45 (s, 3 H).	10
64	 <p>2-(3-シアノフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.33 ^a (99.4%)	358 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.65 (s, 1 H); 8.02-7.98 (m, 2 H); 7.89-7.79 (m, 3 H); 7.76 (dt, J = 7.69, 1.44 Hz, 1 H); 7.70 (d, J = 7.90 Hz, 1 H); 7.57 (t, J = 7.73 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.83 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).	20
63	 <p>2-(3-クロロフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	10.0 ^c (97.9%)	367 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.61 (s, 1 H); 8.03-7.96 (m, 2 H); 7.87-7.80 (m, 2 H); 7.43 (s, 1 H); 7.41-7.29 (m, 3 H); 6.51 (s, 1 H); 3.75 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).	30
62	 <p>2-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.01 ^b (98.8%)	401 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 10.67 (s, 1 H); 8.04-7.98 (m, 2 H); 7.87-7.81 (m, 2 H); 7.63 (d, J = 2.12 Hz, 1 H); 7.49 (d, J = 8.29 Hz, 1 H); 7.44 (dd, J = 8.25, 2.14 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.92 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).	40

61	 <p>N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(2,3,5-トリフルオロフェニル)アセトアミド (白色固体)</p>	3.75 ^a (98.3%)	387 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.70 (s, 1 H); 8.05-7.97 (m, 2 H); 7.87-7.79 (m, 2 H); 7.51-7.42 (m, 1 H); 7.22-7.17 (m, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.90 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
60	 <p>N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-2-o-トリル-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.31 ^b (99.5%)	347 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.58 (s, 1 H); 8.04-7.96 (m, 2 H); 7.89-7.83 (m, 2 H); 7.28-7.22 (m, 1 H); 7.21-7.12 (m, 3 H); 6.50 (s, 1 H); 3.75 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.30 (s, 3 H).
57	 <p>2-(4-tert-ブチル-フェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.74 ^b (99.3%)	389 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.57 (s, 1 H); 8.01-7.96 (m, 2 H); 7.88-7.82 (m, 2 H); 7.38-7.33 (m, 2 H); 7.27 (d, J = 8.16 Hz, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 3.66 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 1.27 (s, 9 H).
56	 <p>2-ビフェニル-4-イル-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.15 ^b (91.2%)	409 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.69 (s, 1 H); 8.00 (d, J = 8.48 Hz, 2 H); 7.87 (d, J = 8.53 Hz, 2 H); 7.65 (t, J = 7.91 Hz, 4 H); 7.50-7.42 (m, 4 H); 7.36 (t, J = 7.42 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.76 (s, 3 H); 2.44 (s, 4 H).

55	 <p>N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパンアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.73 ^b (98.9)	415 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): 10.57 (1 H, s), 8.01-7.95 (2 H, m), 7.87-7.81 (2 H, m), 7.77-7.66 (2 H, m), 7.67-7.56 (2 H, m), 6.49 (1 H, s), 4.02 (1 H, q, J = 6.99 Hz), 2.44 (3 H, s), 1.49 (3 H, d, J = 6.97 Hz).	10
53	 <p>2-(2-メトキシフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-アセトアミド (白色固体)</p>	3.10 ^a (98.3%)	363 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.50 (s, 1 H); 8.01-7.96 (m, 2 H); 7.89-7.82 (m, 2 H); 7.28-7.21 (m, 2 H); 6.99 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 6.92 (td, J = 7.41, 1.12 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 3.77 (s, 3 H); 3.70 (s, 2 H); 2.44 (s, 2 H).	20
51	 <p>2-(3,5-ジメチルフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-アセトアミド (白色固体)</p>	2.49 ^b (98.9%)	361 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.59 (s, 1 H); 8.02 (d, J = 8.63 Hz, 2 H); 7.87 (d, J = 8.65 Hz, 2 H); 6.95 (s, 2 H); 6.89 (s, 1 H); 6.72 (s, 1 H); 3.62 (s, 2 H); 2.26 (s, 6 H).	30
50	 <p>2-(2,5-ジメチルフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル]-アセトアミド (白色固体)</p>	2.95 ^b (99.2%)	361 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.58 (s, 1 H); 8.03-7.96 (m, 2 H); 7.90-7.82 (m, 2 H); 7.06 (d, J = 5.91 Hz, 2 H); 7.00-6.94 (m, 1 H); 6.55 (s, 1 H); 3.71 (s, 2 H); 2.25 (s, 6 H).	40

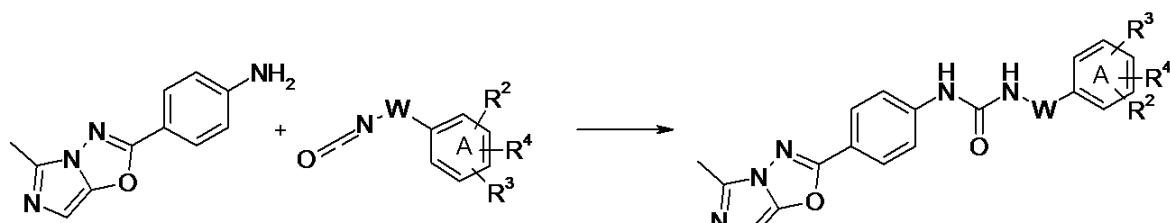
49	 <p>2-(4-シアノ-フェニル)-N-[4-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 2, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	9.58 ^c (97.2%)	358 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.67 (s, 1 H); 8.04-7.96 (m, 2 H); 7.87-7.79 (m, 4 H); 7.55 (d, J = 8.06 Hz, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 3.86 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
48	 <p>N-[4-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 2, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.9 ^a (96.9%)	401 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.66 (s, 1 H); 8.02-7.97 (m, 2 H); 7.87-7.81 (m, 2 H); 7.72 (d, J = 8.06 Hz, 2 H); 7.58 (d, J = 8.01 Hz, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 3.85 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
47	 <p>2-(4-クロロ-フェニル)-N-[4-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 2, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	3.8 ^a (98.25%)	367 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.60 (s, 1 H); 8.04-7.96 (m, 2 H); 7.88-7.80 (m, 2 H); 7.43-7.35 (m, 4 H); 6.50 (s, 1 H); 3.73 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【 0 1 4 4 】

代表方法 G

【化 4 3】



中間体 4

カルーセルチューブに、ジクロロメタン(4 mL)の中の中間体4(0.23 mmol)の溶液を装入し、適切なイソシアネート(0.27 mmol)を添加した。60°で18時間後、反応混合物を真空中で濃縮し、分取HPLCによって精製した。

【 0 1 4 5 】

以下の化合物を、中間体 4 及び適切なイソシアネートで、代表方法 G を使用して調製した。

10

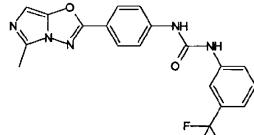
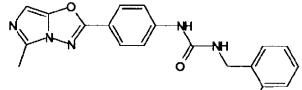
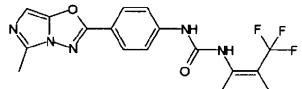
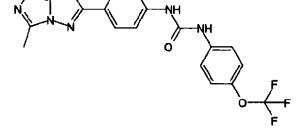
20

30

40

50

【表 1 3】

Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
52	 1-[4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-3-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素 (黄色の固体)	3.00 ^b (98.9%)	402 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.32 (s, 1 H); 9.22 (s, 1 H); 8.04 (s, 1 H); 7.98 (d, J = 8.51 Hz, 2 H); 7.73 (d, J = 8.52 Hz, 2 H); 7.61 (d, J = 8.29 Hz, 1 H); 7.54 (t, J = 7.88 Hz, 1 H); 7.36 (d, J = 7.58 Hz, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 2.45 (s, 3 H).
54	 1-(2-クロロ-ベンジル)-3-[4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-尿素 (橙色の固体)	2.74 ^b (94.1%)	382 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.22 (s, 1 H); 7.92 (d, J = 8.53 Hz, 2 H); 7.65 (d, J = 8.55 Hz, 2 H); 7.44 (dd, J = 17.20, 7.56 Hz, 2 H); 7.39-7.27 (m, 2 H); 6.89 (t, J = 6.05 Hz, 1 H); 6.48 (s, 1 H); 4.40 (d, J = 5.90 Hz, 2 H); 2.43 (s, 3 H).
58	 1-[4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-3-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-尿素 (橙色の固体)	2.88 ^b (97.4%)	402 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 7.98 (d, J = 8.66 Hz, 2 H); 7.93 (d, J = 8.31 Hz, 1 H); 7.74-7.68 (m, 3 H); 7.66 (t, J = 8.05 Hz, 1 H); 7.36-7.28 (m, 1 H); 6.50 (s, 1 H); 2.44 (s, 3 H).
59	 1-[4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-3-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-尿素 (橙色の固体)	3.08 ^b (98.7%)	418 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.60 (s, 1 H); 9.41 (s, 1 H); 8.01-7.93 (m, 2 H); 7.77-7.69 (m, 2 H); 7.63-7.58 (m, 2 H); 7.31 (d, J = 8.61 Hz, 2 H); 6.50 (s, 1 H); 2.45 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0146】

代表方法 H

ステップ 1 :

E t O H (5 mL) 中のアミン (3.35 mmol) の懸濁液に、2,4-ジクロロピリミジン (500 mg, 3.35 mmol) 及び D I P E A (0.58 mL, 3.35 mol) を添加した。反応混合物を 30 秒間超音波処理し、次いで 25 度で攪拌した。1

10

20

30

40

50

6 時間後、反応混合物を、減圧下でシリカゲル上に濃縮した。粗生成物を、クロマトグラフィー（シリカゲル、イソヘキサン / 酢酸エチル）によって精製し、2 - 及び 4 - 置換アミノピリミジン生成物が得られた。例として：

N - ベンジル - 4 - クロロピリミジン - 2 - アミン¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶): 8.26-8.18 (m, 2 H); 7.35-7.28 (m, 4 H); 7.25-7.20 (m, 1 H); 6.69 (d, J = 5.15 Hz, 1 H); 4.49 (s, 2 H).

2 - クロロ - N - (2 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピリミジン - 4 - アミン¹H NMR (400 MHz, DMSO- d⁶): 8.43 (s, 1 H); 7.99 (d, J = 6.04 Hz, 1 H); 7.76 (d, J = 7.82 Hz, 1 H); 7.68 (t, J = 7.65 Hz, 1 H); 7.56-7.47 (m, 2 H); 6.60 (d, J = 5.98 Hz, 1 H); 4.69 (s, 2 H).

10

【 0 1 4 7 】

ステップ 2 :

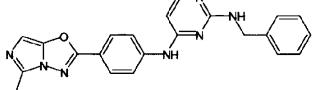
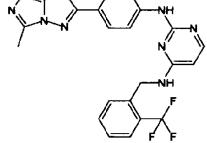
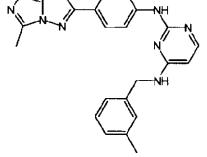
カルーセルチューブに、DMF (1 mL) 中のクロロピリミジンアミン (0.45 mmol) の懸濁液及び DMF (1 mL) 中の中間体 4 (0.45 mmol) の溶液を装入した。反応物を、溶液が形成するまで穏やかに加熱し、次いで p - トルエンスルホン酸 (1.72 mg、0.9 mmol) を添加し、反応管を密封し、60 で加熱した。11 時間後、反応物を 25 に冷却し、次いで飽和 Na₂CO₃ 水溶液で注意深く希釈した。反応物を、EtOAc を使用して抽出し、有機相を合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を DMF 中に溶解し、分取 HPLC によって精製した。

【 0 1 4 8 】

以下の化合物を、中間体 4 及び適切なクロロピリミジンで、代表方法 H を使用して調製した。

20

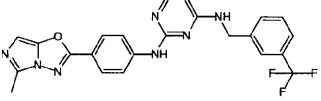
【表 1 4】

Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
72	 <p>N2-ベンジル-N4-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (オフホワイトの固体)</p>	2.27 ^b (91.4%)	398 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 9.67 (s, 1 H); 7.96 (d, J = 5.63 Hz, 1 H); 7.86 (s, 4 H); 7.56 (s, 1 H); 7.39-7.29 (m, 4 H); 7.22 (t, J = 7.11 Hz, 1 H); 6.53-6.47 (m, 1 H); 6.10 (d, J = 5.65 Hz, 1 H); 4.52 (d, J = 6.26 Hz, 2 H); 2.45 (s, 3 H).
74	 <p>N2-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン-2,4-ジアミン (オフホワイトの固体)</p>	7.06 ^d (93.9%)	466 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 9.61 (s, 1 H); 7.96 (d, J = 5.78 Hz, 1 H); 7.93-7.68 (m, 5 H); 7.71-7.62 (m, 1 H); 7.56 (d, J = 7.86 Hz, 1 H); 7.50 (t, J = 7.69 Hz, 1 H); 6.51-6.47 (m, 1 H); 6.22 (s, 1 H); 4.80 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).
75	 <p>N4-(3-メチルベンジル)-N2-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミン (オフホワイトの固体)</p>	6.97 ^d (96.4%)	412 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 9.58 (s, 1 H); 7.98-7.87 (m, 6 H); 7.27-7.12 (m, 3 H); 7.07 (d, J = 7.49 Hz, 1 H); 6.48 (s, 1 H); 6.12 (s, 1 H); 4.55 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H); 2.31 (s, 3 H).

10

20

30

76	 <p>N2-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-N4-(3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピリミジン-2,4-ジアミン (オフホワイトの固体)</p>	3.36 ^a (94.4%)	466 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.60 (s, 1 H); 7.99-7.87 (m, 4 H); 7.84 (d, J = 8.54 Hz, 2 H); 7.73 (s, 1 H); 7.69 (d, J = 7.19 Hz, 1 H); 7.65-7.57 (m, 2 H); 6.48 (s, 1 H); 6.15 (d, J = 5.96 Hz, 1 H); 4.68 (s, 2 H); 2.44 (s, 3 H).
----	---	------------------------------	---------------------------	--

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【 0 1 4 9 】

以下の化合物を、中間体 5 及び式 (V) の適切な酸で、代表方法 F を使用して調製した。

【表 15】

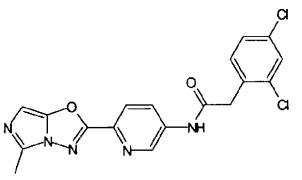
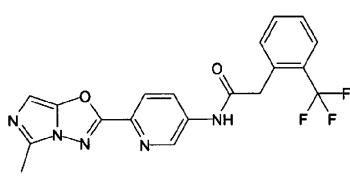
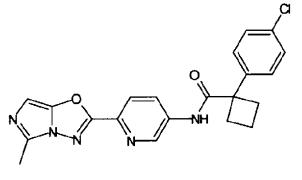
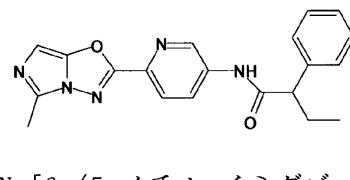
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
78		3.73 ^a (99.3%)	426 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.83 (s, 1 H); 8.95 (d, J = 2.45 Hz, 1 H); 8.35 (dd, J = 8.71, 2.49 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 8.69 Hz, 1 H); 7.43-7.35 (m, 4 H); 7.17-7.11 (m, 1 H); 7.02-6.97 (m, 4 H); 6.53 (s, 1 H); 3.75 (s, 2 H); 2.46 (s, 3 H).
79		2.63 ^b (97.8%)	370 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.92 (s, 1 H); 8.94 (d, J = 2.48 Hz, 1 H); 8.32 (dd, J = 8.70, 2.51 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 8.69 Hz, 1 H); 7.41-7.33 (m, 1 H); 7.28-7.16 (m, 2 H); 6.53 (s, 1 H); 3.93 (s, 2 H); 2.46 (s, 3 H).
80		3.75 ^a (98.3%)	410 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 11.06 (s, 1 H); 8.95 (d, J = 2.46 Hz, 1 H); 8.38 (dd, J = 8.71, 2.50 Hz, 1 H); 8.15 (d, J = 8.70 Hz, 1 H); 7.40-7.24 (m, 10 H); 6.53 (s, 1 H); 5.26 (s, 1 H); 2.46 (s, 3 H).
81		2.78 ^b (99.4%)	418 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.89 (s, 1 H); 8.93 (d, J = 2.45 Hz, 1 H); 8.32 (dd, J = 8.70, 2.48 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 8.69 Hz, 1 H); 7.54-7.49 (m, 1 H); 7.48-7.36 (m, 3 H); 6.53 (s, 1 H); 3.90 (s, 2 H); 2.46 (s, 3 H).

10

20

30

40

82	 <p>2-(2,4-ジクロロフェニル)-N-[6-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アセトアミド (オフホワイトの固体)</p>	2.85 ^b (98.9%)	402 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.89 (s, 1 H); 8.93 (d, J = 2.45 Hz, 1 H); 8.32 (dd, J = 8.70, 2.48 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 8.69 Hz, 1 H); 7.54-7.49 (m, 1 H); 7.48-7.36 (m, 2 H); 6.53 (s, 1 H); 3.90 (s, 2 H); 2.46 (s, 3 H).	10
83	 <p>N-[6-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド (白色固体)</p>	3.45 ^a (99.6%)	402 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.88 (s, 1 H); 8.94 (d, J = 2.45 Hz, 1 H); 8.30 (dd, J = 8.71, 2.49 Hz, 1 H); 8.16 (d, J = 8.69 Hz, 1 H); 7.74 (d, J = 7.87 Hz, 1 H); 7.68 (t, J = 7.60 Hz, 1 H); 7.59-7.49 (m, 2 H); 6.53 (s, 1 H); 4.04 (s, 2 H); 2.46 (s, 3 H).	20
84	 <p>1-(4-クロロフェニル)-シクロブタンカルボン酸[6-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-アミド (茶色の固体)</p>	10.2 ^c (96.3%)	408 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.07 (s, 1 H); 8.97 (d, J = 2.44 Hz, 1 H); 8.36 (dd, J = 8.73, 2.49 Hz, 1 H); 8.13 (d, J = 8.73 Hz, 1 H); 7.53-7.41 (m, 4 H); 6.52 (s, 1 H); 2.88 (dt, J = 11.49, 7.70 Hz, 2 H); 2.57-2.42 (m, 2 H); 2.45 (s, 3 H); 1.93-1.80 (m, 2 H).	30
85	 <p>N-[6-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピリジン-3-イル]-2-フェニルプロピルアミド (白色固体)</p>	3.17 ^a (99.0%)	362 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 10.74 (s, 1 H); 8.92 (d, J = 2.48 Hz, 1 H); 8.36 (dd, J = 8.71, 2.51 Hz, 1 H); 8.14 (d, J = 8.70 Hz, 1 H); 7.44-7.37 (m, 2 H); 7.36 (t, J = 7.50 Hz, 2 H); 7.29-7.24 (m, 1 H); 6.52 (s, 1 H); 3.65 (t, J = 7.55 Hz, 1 H); 2.12-2.06 (m, 1 H); 1.79-1.73 (m, 1 H); 0.88 (t, J = 7.29 Hz, 3 H).	40

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【 0 1 5 0 】

代表方法 I

カルーセルチューブにおける THF (3 mL) 中のビス(トリメチルアルミニウム)-1,4-ジアザビシクロ(2.2.2)オクタン付加物 (DABAL-Me₃, 115 m

g、0.45 mmol)の懸濁液に、式(III)の適切なアミン(0.45 mmol)を添加し、反応物を40℃で45分間加熱した。エステル誘導体(0.3 mmol)を添加し、反応物を、窒素でフラッシュし、密封し、70℃に加熱した。16時間後、反応物を25℃に冷却し、希薄な水性HCl溶液(2mL)でクエンチし、次いで20分間攪拌した。有機相を集め、水相をEtOAcで抽出した。有機フラクションを乾燥(MgSO₄)し、シリカ上で濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をDMSO中に溶解し、逆相分取HPLCによって精製した。

【0151】

以下の化合物を、中間体6及び式(III)の適切なアミンで、代表方法Iを使用して調製した。

10

【表16】

Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
86		3.72 ^a (97.3%)	383 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9.33 (t, <i>J</i> = 5.70 Hz, 1 H); 8.22-8.10 (m, 5 H); 8.00-7.94 (m, 1 H); 7.88 (d, <i>J</i> = 7.70 Hz, 1 H); 7.64-7.48 (m, 4 H); 6.55 (s, 1 H); 4.99 (d, <i>J</i> = 5.64 Hz, 2 H); 2.47 (s, 3 H).
87		3.02 ^b (97.3%)	401 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9.35 (t, <i>J</i> = 5.74 Hz, 1 H); 8.22-8.10 (m, 4 H); 7.62-7.56 (m, 1 H); 7.40-7.34 (m, 2 H); 6.56 (s, 1 H); 4.61 (d, <i>J</i> = 5.68 Hz, 2 H); 2.48 (s, 3 H).
88		8.25 ^d (94.7%)	423 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ⁶): δ 9.34 (t, <i>J</i> = 5.80 Hz, 1 H); 8.18-8.01 (m, 6 H); 7.75 (s, 1 H); 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.57, 2.10 Hz, 1 H); 6.55 (s, 1 H); 4.73 (d, <i>J</i> = 5.74 Hz, 2 H); 2.47 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0152】

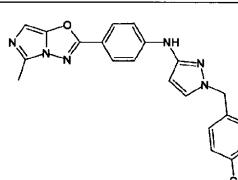
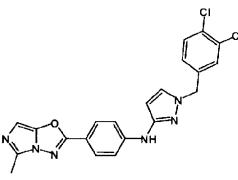
以下の化合物を、中間体10及び式(III)の適切なアミンで、代表方法Eを使用して調製した。

20

30

40

【表 1 7】

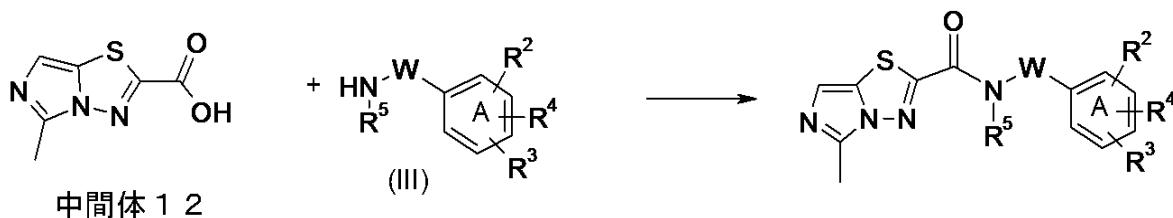
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
29	 [1-(4-クロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[4-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 2, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アミン (黄色の固体)	2.98 ^b (97.9%)	405 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 9.27 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.74 Hz, 2 H); 7.78 (d, J = 2.31 Hz, 1 H); 7.50-7.39 (m, 4 H); 7.28 (d, J = 8.28 Hz, 2 H); 6.46 (s, 1 H); 5.97 (d, J = 2.31 Hz, 1 H); 5.27 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).
30	 [1-(3,4-ジクロロ-ベンジル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[4-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 2, 4]オキサジアゾール-2-イル)-フェニル]-アミン (黄色の固体)	3.13 ^b (98.5%)	439 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ⁶): δ 9.29 (s, 1 H); 7.87-7.78 (m, 3 H); 7.67-7.60 (m, 1 H); 7.55-7.44 (m, 3 H); 7.24 (dd, J = 8.30, 2.08 Hz, 1 H); 6.46 (s, 1 H); 5.99 (d, J = 2.33 Hz, 1 H); 5.29 (s, 2 H); 2.43 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0153】

代表方法 J

【化44】

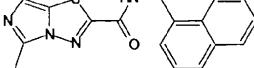
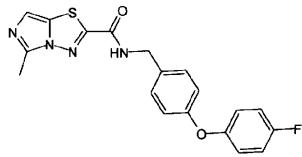
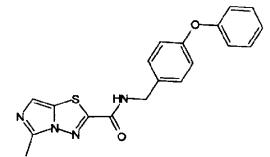
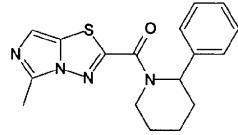


式 (III) の適切なアミン (0.4 mmol) を、DCM (3 mL) 及びジイソプロピルエチルアミン (0.174 mL, 1 mmol) 中に溶解した。中間体 12、塩酸塩 (80 mg, 0.36 mmol) を添加し、反応物を、全ての試薬が溶けるまで約 15 分間攪拌した。HATU (152 mg, 0.4 mmol) を添加し、反応物を 25 ℃ で 6 時間攪拌した。次いで、DCM 溶液を、飽和水性重炭酸ナトリウム溶液で抽出し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空中で濃縮した。次いで、粗残渣を逆相分取 HPLC によって精製した。

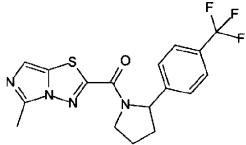
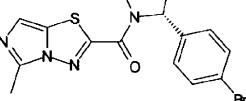
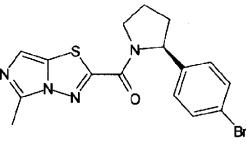
【0154】

以下の化合物を、中間体 12 及び式 (III) の適切なアミンで、代表方法 J を使用して調製した。

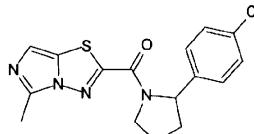
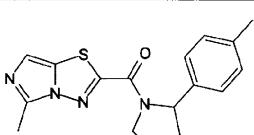
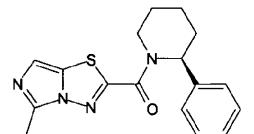
【表 1 8】

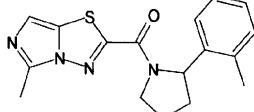
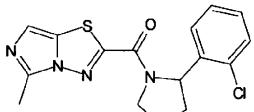
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
105	 5-メチル-N-(ナフタレン-1-イルメチル)イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボキサミド (黄色の固体)	3.07 ^b (98.8%)	323 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 8.06 (d, J = 8.28 Hz, 1 H); 7.95-7.86 (m, 2 H); 7.63-7.53 (m, 3 H); 7.53-7.47 (m, 1 H); 7.17 (s, 1 H); 6.96 (s, 1 H); 5.13 (d, J = 5.65 Hz, 2 H); 2.59 (s, 3 H).
106	 5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸 4-(4-フルオロフェノキシ)-ベンジルアミド (黄色の固体)	3.37 ^b (98.7%)	383 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.78 (t, J = 6.21 Hz, 1 H); 7.35 (d, J = 8.41 Hz, 2 H); 7.23-7.16 (m, 2 H); 7.07-6.93 (m, 4 H); 4.43 (d, J = 6.21 Hz, 2 H); 2.59 (s, 3 H).
107	 5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸 4-フェノキシ-ベンジルアミド (黄色の固体)	3.39 ^a (96.3%)	365 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 9.77 (t, J = 6.20 Hz, 1 H); 7.37 (t, J = 8.11 Hz, 4 H); 7.13-7.08 (m, 1 H); 7.01-6.95 (m, 5 H); 4.44 (d, J = 6.21 Hz, 2 H); 2.58 (s, 3 H).
108	 (5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-(2-フェニル-ピペリジン-1-イル)-メタノン (黄色い油)	3.39 ^a (99.7%)	327 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ⁶): δ 7.42 (t, J = 7.54 Hz, 2 H); 7.36-7.25 (m, 3 H); 7.00 (d, J = 19.64 Hz, 1 H); 6.05 (s, 0.39 H); 5.81 (s, 0.61 H); 4.67 (d, J = 13.67 Hz, 0.61 H); 4.42 (s, 0.39 H); 3.27-3.00 (m, 1 H); 2.81 (s, 1 H); 2.70-2.30 (m, 3 H); 2.18-1.86 (m, 2 H); 1.84-1.34 (m, 3 H).

109		3.35 ^a (97.2%)	345 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8.19 (s, 1 H); 7.43 (dd, J = 8.36, 5.51 Hz, 2 H); 7.23 (td, J = 8.77, 2.72 Hz, 2 H); 7.01 (d, J = 7.38 Hz, 1 H); 4.85 (d, J = 13.18 Hz, 0.5 H); 4.51 (dd, J = 26.74, 12.52 Hz, 0.5 H); 3.11-2.96 (m, 2 H); 2.63 (s, 0.5 H); 2.57-2.54 (m, 2, 5H); 2.04-1.85 (m, 3 H).	10
110		3.25 ^b (99.8%)	391 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.56-7.46 (m, 2 H); 7.23 (dd, J = 12.02, 8.33 Hz, 2 H); 7.07 (s, 0.58 H); 6.95 (s, 0.42 H); 5.87 (d, J = 7.93 Hz, 0.42 H); 5.21 (dd, J = 7.89, 4.46 Hz, 0.58 H); 4.34-4.16 (m, 1 H); 3.97-3.89 (m, 0.42 H); 3.82-3.71 (m, 0.58 H); 2.65 (s, 1.74 H); 2.55-2.22 (m, 1.76 H); 2.04-1.74 (m, 2.5 H).	20
111		2.79 ^a (94.4%)	349 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.65 (t, J = 6.00 Hz, 1 H); 7.47-7.30 (m, 8 H); 7.22 (dd, J = 7.16, 1.85 Hz, 1 H); 6.96 (s, 1 H); 4.42 (d, J = 5.97 Hz, 2 H); 2.58 (s, 3 H).	30

112	 <p>(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-[2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ピロリジン-1-イル]-メタノン (黄色の固体)</p>	8.53 ^d (98.5%)	381 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.61 (dd, J = 8.02, 4.65 Hz, 2 H); 7.34 (dd, J = 21.64, 8.06 Hz, 2 H); 6.97 (s, 0.54 H); 6.90-6.85 (m, 0.46 H); 6.04 (d, J = 8.04 Hz, 0.46 H); 5.41 (dd, J = 8.06, 4.36 Hz, 0.54 H); 4.46-4.29 (m, 1 H); 4.11-4.03 (m, 0.5 H); 3.95 (ddd, J = 12.90, 9.86, 7.30 Hz, 0.5 H); 2.73 (s, 1.62 H); 2.60-2.41 (m, 0.5 H); 2.40 (s, 1.38 H); 2.26-1.93 (m, 2.5 H). 制限された回転	10
113	 <p>(R)-(2-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-イル)(5-メチルイミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)メタノン (黄色の固体)</p>	3.80 ^a (99.7%)	391 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.44 (t, J = 8.75 Hz, 2 H); 7.12 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 6.94 (s, 0.5 H); 6.85 (s, 0.5 H); 5.93 (d, J = 7.84 Hz, 0.5 H); 5.30 (dd, J = 7.93, 4.30 Hz, 0.5 H); 4.38-4.25 (m, 1 H); 4.06-3.98 (m, 0.5 H); 3.93-3.86 (m, 0.5 H); 2.71 (s, 1.5 H); 2.54-2.30 (m, 2 H); 2.18-1.89 (m, 2.5 H). 回転異性の存在	20
114	 <p>(S)-(2-(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-イル)(5-メチルイミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)メタノン (黄色の固体)</p>	3.82 ^a (99.7%)	391 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.44 (t, J = 8.75 Hz, 2 H); 7.12 (d, J = 8.16 Hz, 1 H); 7.04 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 6.94 (s, 0.5 H); 6.85 (s, 0.5 H); 5.93 (d, J = 7.84 Hz, 0.5 H); 5.30 (dd, J = 7.93, 4.30 Hz, 0.5 H); 4.38-4.25 (m, 1 H); 4.06-3.98 (m, 0.5 H); 3.93-3.86 (m, 0.5 H); 2.71 (s, 1.5 H); 2.54-2.30 (m, 2 H); 2.18-1.89 (m, 2.5 H). 回転異性の存在	30

115	<p>[2-(2-クロロ-フェニル)- ピペリジン-1-イル]- [5-メチル-イミダゾ[5, 1- b][1, 3, 4]チアジアゾール- 2-イル)-メタノン (黄色い油)</p>	3.66 ^a (98.3%)	361 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.50-7.40 (m, 2 H); 7.36-7.25 (m, 2 H); 6.88 (s, 1 H); 6.10 (s, 0.5 H); 5.63-5.53 (m, 0.5 H); 4.74 (s, 0.5 H); 4.53 (s, 0.5 H); 3.75 (s, 1 H); 2.39 (s, 2 H); 2.10 (s, 1 H); 1.99-1.42 (m, 5 H); 10
116	<p>(5-メチル-イミダゾ[5, 1- b][1, 3, 4]チアジアゾール- 2-イル)-[2-(3-トリフルオ ロメチル-フェニル)-ピペリ ジン-1-イル]-メタノン (黄色い油)</p>	3.65 ^a (99.0%)	395 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.65 (s, 4 H); 6.97 (s, 0.5 H); 6.51 (s, 0.5 H); 6.05 (s, 0.5 H); 5.82 (s, 0.5 H); 4.68 (s, 0.5 H); 3.10 (s, 0.5 H); 2.81 (s, 0.5 H); 2.57 (s, 2 H); 2.32 (s, 1 H); 1.99 (s, 1 H); 1.83-1.27 (m, 4 H). 20
117	<p>(2-ベンジル-ピペリジン- 1-イル)- [5-メチル-イミダ ゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジア ゾール-2-イル)-メタノン (黄色い油)</p>	3.12 ^b (98.9%)	341 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7.39-7.09 (m, 5 H); 6.90 (d, J = 9.28 Hz, 1 H); 5.20 (s, 0.63 H); 4.84 (s, 0.37 H); 4.48 (d, J = 13.64 Hz, 0.37 H); 4.35 (d, J = 13.42 Hz, 0.63 H); 3.17 (d, J = 18.18 Hz, 2 H); 2.97 (dd, J = 13.35, 7.55 Hz, 1 H); 2.57 (s, 2 H); 2.53 (s, 1 H); 1.90-1.39 (m, 5 H). 30

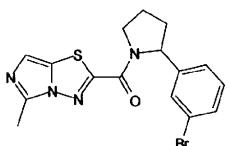
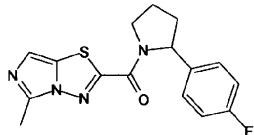
118	 <p>[2-(4-クロロフェニル)-ピロリジン-1-イル]-[5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル]-メタノン (黄色の固体)</p>	3.13 ^b (99.9%)	347 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.34-7.22 (m, 2 H); 7.17 (d, J = 8.27 Hz, 1 H); 7.10 (d, J = 8.24 Hz, 1 H); 6.94 (s, 0.5 H); 6.85 (s, 0.5 H); 5.95 (d, J = 7.81 Hz, 0.5 H); 5.32 (dd, J = 7.93, 4.29 Hz, 0.5 H); 4.41-4.25 (m, 0.5 H); 4.06-3.98 (m, 0.5 H); 3.94-3.85 (m, 0.5 H); 2.71 (s, 1.5 H); 2.54-2.29 (m, 2 H); 2.20-1.89 (m, 2.5 H). 制限された回転	10
119	 <p>(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-(2-p-トリル-ピロリジン-1-イル)-メタノン (黄色の固体)</p>	3.08 ^a (98.1%)	327 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.19-6.99 (m, 4 H); 6.93 (s, 0.5 H); 6.88-6.80 (m, 0.5 H); 5.95 (d, J = 7.89 Hz, 0.5 H); 5.33 (dd, J = 7.91, 4.10 Hz, 0.5 H); 4.40-4.23 (m, 0.5 H); 4.07-3.99 (m, 0.5 H); 3.93-3.83 (m, 0.5 H); 2.71 (s, 1.5 H); 2.47 (s, 1.5 H); 2.52-2.28 (m, 1.5 H); 2.32 (s, 1.5 H); 2.29 (s, 1.5 H); 2.23-2.12 (m, 0.5 H); 2.11-1.92 (m, 2.5 H).	20
120	 <p>(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-((S)-2-フェニル-ピペリジン-1-イル)-メタノン (緑色油)</p>	3.82 ^a (99.9%)	327 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): 7.44 (2 H, t, J = 8.75 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 8.16 Hz), 7.04 (1 H, d, J = 8.14 Hz), 6.94 (0.5 H, s), 6.85 (0.5 H, s), 5.93 (0.5 H, d, J = 7.84 Hz), 5.30 (0.5 H, dd, J = 7.93, 4.30 Hz), 4.38-4.25 (1 H, m), 3.93-3.86 (1 H, m), 2.71 (1.5 H, s), 2.54-2.30 (2.5 H, m), 2.18-1.89 (3 H, m).	30 40

121	 <p>(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-(2-オ-トリル-ピロリジン-1-イル)-メタノン (黄色の固体)</p>	3.00 ^b (97.9%)	327 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.21-7.09 (m, 3 H); 7.04 (dd, J = 8.73, 5.04 Hz, 0.32 H); 6.97-6.93 (m, 1 H); 6.84 (s, 0.68 H); 6.07 (d, J = 8.01 Hz, 0.68 H); 5.55 (dd, J = 8.05, 3.86 Hz, 0.32 H); 4.47 (ddd, J = 11.92, 7.80, 4.83 Hz, 0.32 H); 4.35-4.28 (m, 0.32 H); 4.16-4.08 (m, 0.68 H); 3.96-3.86 (m, 0.68 H); 2.72 (s, 1 H); 2.50-2.38 (m, 5.5 H); 2.14-1.94 (m, 2.5 H).
122	 <p>[2-(2-クロロ-フェニル)-ピロリジン-1-イル]-(5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-イル)-メタノン (黄色の固体)</p>	3.13 ^b (97.9%)	347 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.45-7.39 (m, 1 H); 7.32-7.10 (m, 2 H); 7.14-7.10 (m, 0.77 H); 7.09-7.01 (m, 1 H); 6.97 (s, 0.23 H); 6.86 (s, 0.77 H); 6.26 (d, J = 8.06 Hz, 0.77 H); 5.70 (dd, J = 8.11, 3.90 Hz, 0.23 H); 4.46 (dd, J = 12.03, 6.13 Hz, 0.23 H); 4.33-4.28 (m, 0.23 H); 4.15-4.06 (m, 0.77 H); 3.93 (ddd, J = 12.92, 10.29, 7.32 Hz, 0.77 H); 2.72 (s, 0.7H) 2.64-2.37 (m, 2.8 H); 2.16-1.89 (m, 2.5 H).

10

20

30

123	 <p>[2-(3-ブロモ-フェニル)-ピロリジン-1-イル]-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-メタノン (黄色の固体)</p>	3.43 ^a (97.7%)	391 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.41 (dd, J = 7.74, 1.46 Hz, 0.5 H); 7.37 (d, J = 7.16 Hz, 2 H); 7.21 (dt, J = 13.03, 7.66 Hz, 2 H); 7.10 (d, J = 7.78 Hz, 0.5 H); 6.97 (s, 0.5 H); 6.87 (s, 0.5 H); 5.92 (d, J = 7.92 Hz, 0.5 H); 5.33 (dd, J = 7.92, 4.12 Hz, 0.5 H); 4.42-4.36 (m, 0.5 H); 4.35-4.29 (m, 0.5 H); 4.06 (dd, J = 13.22, 6.50 Hz, 0.5 H); 3.98-3.90 (m, 0.5 H); 2.73 (s, 1.5 H); 2.56-2.36 (m, 2 H); 2.22-1.94 (m, 2.5 H).
124	 <p>[2-(4-フルオロ-フェニル)-ピロリジン-1-イル]-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-メタノン (黄色の固体)</p>	7.93 ^d (98.6%)	331 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.27-7.19 (m, 1 H); 7.19-7.11 (m, 1 H); 7.09-6.97 (m, 2 H); 6.97 (s, 0.5 H); 6.88 (s, 0.5 H); 5.97 (d, J = 7.79 Hz, 0.5 H); 5.36 (dd, J = 7.88, 4.25 Hz, 0.5 H); 4.43-4.27 (m, 1 H); 4.08-4.00 (m, 0.5 H); 3.96-3.87 (m, 0.5 H); 2.73 (s, 1.5 H); 2.54-2.31 (m, 2 H); 2.25-1.93 (m, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【 0 1 5 5 】

以下の化合物を、中間体 13 及び式 (V) の適切なカルボン酸で、代表方法 F を使用して調製した。

10

20

30

【表19】

Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
125		3.16 ^b (97.4%)	429 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.77 (s, 1 H); 8.12 (t, J = 7.95 Hz, 2 H); 7.98-7.93 (m, 1 H); 7.89-7.84 (m, 1 H); 7.74 (d, J = 1.92 Hz, 1 H); 7.62-7.48 (m, 4 H); 7.33 (dd, J = 8.72, 1.93 Hz, 1 H); 6.88 (s, 1 H); 4.22 (s, 2 H); 3.94 (s, 3 H); 2.58 (s, 3 H).
126		3.18 ^b (96.3%)	407 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.56 (s, 1 H); 8.11 (d, J = 8.68 Hz, 1 H); 7.73 (d, J = 1.91 Hz, 1 H); 7.32 (dd, J = 8.71, 1.93 Hz, 1 H); 7.09-7.05 (m, 2 H); 6.98 (dd, J = 7.67, 1.84 Hz, 1 H); 6.89 (s, 1 H); 3.96 (s, 3 H); 3.70 (s, 2 H); 2.63-2.39 (m, 3 H); 2.26 (s, 6 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0156】

以下の化合物を、中間体14及び式(III)の適切なアミンで、代表方法Iを使用して調製した。

【表20】

Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
127		3.19 ^b (98.7%)	399 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.28 (t, J = 5.72 Hz, 1 H); 8.18 (d, J = 8.14 Hz, 1 H); 8.09 (d, J = 8.27 Hz, 2 H); 8.02 (d, J = 8.26 Hz, 2 H); 7.97-7.93 (m, 1 H); 7.88-7.83 (m, 1 H); 7.61-7.47 (m, 4 H); 6.97 (s, 1 H); 4.97 (d, J = 5.64 Hz, 2 H); 2.60 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0157】

以下の化合物を、中間体15及び式(V)の適切なカルボン酸で、代表方法Fを使用して調製した。

10

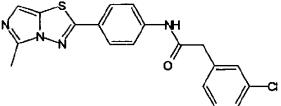
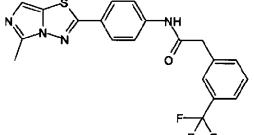
20

30

40

50

【表 2 1】

Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
128	 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-フェニル]-アセトアミド (黄色の固体)	3.07 ^b (98.6%)	417 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.58 (s, 1 H); 7.90-7.84 (m, 2 H); 7.82-7.76 (m, 2 H); 7.62-7.57 (m, 2 H); 7.32 (dd, J = 8.28, 2.06 Hz, 1 H); 6.93 (s, 1 H); 3.74 (s, 2 H); 2.56 (s, 3 H).
100	 N-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-フェニル]-2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-アセトアミド (黄色の固体)	3.69 ^a (98.5%)	417 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.60 (s, 1 H); 7.90-7.84 (m, 2 H); 7.83-7.77 (m, 2 H); 7.70 (s, 1 H); 7.65-7.60 (m, 2 H); 7.60-7.53 (m, 1 H); 6.93 (s, 1 H); 3.83 (s, 2 H); 2.56 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0158】

代表方法 K

ステップ1：2-(4-イソチオシアナトフェニル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール

DCM (50 mL) 中の 4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)アニリン (1 g, 4.67 mmol) の懸濁液に、チオカルボニルピリジン (1.05 g, 4.54 mmol) を添加した。25 で 18 時間後、反応混合物を、減圧下で濃縮して表題化合物を得た。さらなる精製は行わなかった。LC-MS 257 (M+H)⁺。

【0159】

ステップ2：1-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)チオウレア

2-(4-イソチオシアナトフェニル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール (想定 4.67 mmol) を、0 に冷却し、MeOH (2.0 M, 25 mL) 中のアンモニアを反応物に添加し、攪拌を 1 時間続けた。得られた沈殿を濾過によって集め、MeOH で洗浄して黄色の固体 (1.13 g, 4.15 mmol、収率 89%) として表題化合物を得た。LC-MS 274 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 10.10 (s, 1 H); 7.97 (d, J = 8.44 Hz, 2 H); 7.80 (d, J = 8.44 Hz, 2 H); 6.51 (s, 1 H); 2.45 (s, 3 H)。

【0160】

ステップ3：メチル(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)カルバムイミドチオエートヨウ化水素酸塩

EtOH (32 mL) 中の 1-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)チオウレア (1.13 g, 4.15 mmol) の懸濁液に、ヨードメタン (0.26 mL, 4.15 mmol) を添加した。60

10

20

30

40

50

で2時間後、反応物を減圧下で濃縮して橙色の固体(1.68g、想定4.15mmol、収率100%)として表題化合物を得た。LC-MS 288 (M+H)⁺。

【0161】

ステップ4: 5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸

0に冷却された、窒素下の無水THF(20mL)中の2-(4-フルオロフェニル)酢酸(1.54g、10mmol)の溶液に、NaHMDS(1.0M、20mL、20mmol)を一滴ずつ添加した。0で20分後、1-クロロ-3-ヨードプロパン(1.05mL、10mmol)を添加し、反応物を25に温めた。16時間後、水(4mL)を反応物に一滴ずつ添加し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を水性NaOH溶液(1.0M)で希釈し、Et₂Oで抽出した。水相を、薄い水性HCl溶液で酸性化してpH5にし、次いでEt₂Oで抽出した。有機相を硫酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカ、石油エーテル/EtOAc)によって精製して固体(1.36g、5.91mmol、収率59%)として表題化合物を得た。LC-MS 229 (M+H)⁻。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): 12.38 (s, 1H); 7.27 (t, J = 6.72 Hz, 2H); 7.09 (t, J = 8.62 Hz, 2H); 3.59-3.48 (m, 3H); 2.03-1.91 (m, 1H); 1.76-1.43 (m, 3H).

【0162】

ステップ5: (Z)-メチルN'-(5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ペンタノイル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)カルバムイミドチオエート

N₂下のDMF(5mL)中の5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸(0.26g、1.14mmol)、メチル(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)カルバムイミドチオエートヨウ化水素酸塩(0.43g、1.04mmol)、EDCI(0.4g、2.08mmol)及びHOPO(0.23g、2.08mmol)の懸濁液に、DIPSEA(0.45mL、2.6mmol)を添加した。16時間後、反応物を水で希釈し、EtOAcを使用して抽出した。有機相をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc)によって精製して固体(0.29g、0.58mmol、収率56%)として表題化合物を得た。LC-MS 500 (M+H)⁺。

【0163】

ステップ6: 5-(4-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)ブチル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール-3-アミン

EtOH(8mL)中の(Z)-メチルN'-(5-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)ペンタノイル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)カルバムイミドチオエート(0.29g、0.58mmol)の懸濁液に、ヒドラジン水和物(55%水溶液、0.2mL、2.32mmol)を添加した。70で1時間後、反応物を25に冷却し、窒素で30分間、脱ガスした。反応物を水で希釈し、EtOAcを使用して抽出した。有機相を水で洗浄し、次いでブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、減圧下で濃縮して黄色の固体(0.17g、0.37mmol、収率64%)として表題化合物を得た。これを、さらに精製することなく進めた。LC-MS 466 (M+H)⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): 13.26 (s, 1H); 9.90 (s, 1H); 7.90 (d, J = 8.50 Hz, 2H); 7.74-7.66 (m, 2H); 7.42 (dd, J = 8.37, 5.40 Hz, 2H); 7.18 (t, J = 8.79 Hz, 2H); 6.47 (s, 1H); 4.17 (d, J = 8.84 Hz, 1H); 3.66 (t, J = 6.52 Hz, 2H); 2.43 (s, 3H); 2.28-2.17 (m, 1H); 2.21-1.92 (m, 1H); 1.75-1.61 (m, 2H).

【0164】

ステップ7: 8-(4-フルオロフェニル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-5,6,7,8-テト

10

20

30

40

50

ラビドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

アセトン(3.5 mL)中の5-(4-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)ブチル)-N-(4-(5-メチルイミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-アミン(0.17 g, 0.37 mmol)の懸濁液に、NaI(0.28 g, 1.85 mmol)を添加し、次いでDIPSEA(0.065 mL, 0.37 mmol)を添加した。80°Cで48時間後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣を水及びEtOAcで希釈した。水をデカントし、得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。残渣をDMSOに溶解し、分取HPLCによって精製した。得られた固体をEtOHで摩碎して黄色の固体として表題化合物を得た。

【0165】

10

以下の化合物を、代表方法K及び中間体4を使用して調製した。

【表22】

Ex No	構造(外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
24		9.58 ^a (98.2%)	430 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.86 (s, 1 H); 7.85 (d, J = 8.74 Hz, 2 H); 7.62 (d, J = 8.70 Hz, 2 H); 7.30-7.22 (m, 2 H); 7.16-7.06 (m, 2 H); 6.42 (s, 1 H); 4.23 (dd, J = 8.97, 5.60 Hz, 1 H); 4.14 (t, J = 5.75 Hz, 2 H); 2.39 (s, 3 H); 2.23-2.15 (m, 1 H); 2.10-1.88 (m, 3 H).
25		3.19 ^b (99.6%)	480 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9.88 (s, 1 H); 7.88 (d, J = 8.75 Hz, 2 H); 7.67-7.61 (m, 3 H); 7.39 (dd, J = 8.39, 2.23 Hz, 1 H); 7.26 (d, J = 8.39 Hz, 1 H); 6.45 (s, 1 H); 4.57 (dd, J = 9.19, 5.84 Hz, 1 H); 4.21-4.10 (m, 2 H); 2.41 (s, 3 H); 2.26-2.17 (m, 1 H); 2.11 (s, 3 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

20

30

30

【0166】

40

代表方法L

ステップ1: 2-ブロモ-6-フェニルシクロヘキサノン

-10°Cに冷却されたクロロホルム(10 mL)中のフェニルシクロヘキサノン(2 g, 11.4 mmol)の溶液に、クロロホルム中の臭素(1.91 g, 12 mmol)の溶液を一滴ずつ添加した。添加が完了したら、反応混合物を0°Cに温め、2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をメタノールに溶解し、0°Cに冷却し、30分間攪拌した。得られた固体を濾過によって集め、メタノールで洗浄し、乾燥して表題化合物(255 mg, 1 mmol、収率8%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): 7.37-7.24 (m, 3 H); 7.17-7.12 (m, 2 H); 4.80 (ddd, J = 13.06, 5.96, 1.12 Hz, 1 H); 3

50

.71 (dd, $J = 12.62, 5.32$ Hz, 1 H); 2.81-2.70 (m, 1 H); 2.40-2.16 (m, 2 H); 2.11-1.88 (m, 3 H).

【0167】

ステップ2：4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

エタノール(10 mL)中の2-ブロモ-6-フェニルシクロヘキサン(250 mg、0.98 mmol)及びチオウレア(75 mg 0.98 mmol)を、18時間加熱還流した。溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をエーテルで摩碎して固体を得た。固体を、酢酸エチル及び水性炭酸ナトリウム溶液の間で分液した。酢酸エチル抽出物を合わせ、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて固体(210 mg、0.91 mol、収率91%)として表題化合物を得た。LC-MS ($M + H$) + 231。¹H NMR (400 MHz, CHCl₃-d): 7.31-7.25 (m, 3 H); 7.21-7.15 (m, 1 H); 7.12-7.07 (m, 2 H); 4.78 (s, 2 H); 3.96 (t, $J = 5.66$ Hz, 1 H); 2.74-2.58 (m, 2 H); 2.19-2.08 (m, 1 H); 1.91-1.68 (m, 5 H).

【0168】

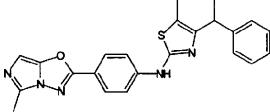
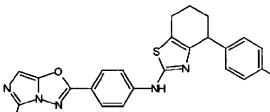
ステップ3：N-(4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)フェニル)-4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

2-(4-ブロモフェニル)-5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,3,4]オキサジアゾール(134.8 mg、0.485 mmol)、4-フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(111.5 mg、0.485 mmol)、Pd₂d_ba₃(17.7 mg、4 mol%)、BINAP(12 mg、4 mol%)及びナトリウムt-ブトキシド(65 mg、0.67)をカルーセルチューブに入れた。1,4-ジオキサンを添加し、反応混合物を、さらに10分間、脱ガスした。反応混合物を密封し、80°で18時間加熱した。反応混合物を、水性炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて油を得た。油を分取HPLCによって精製して表題化合物(36.4 mg、0.085 mmol、収率17.5%)を得た。

【0169】

以下の化合物を、代表方法L及び中間体4を使用して調製した。

【表 2 3】

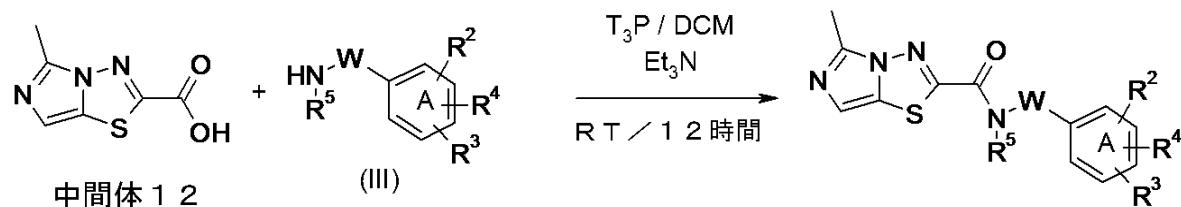
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS	NMR
26	 [4-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フエニル]-[4-(フェニル-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル)-アミン (オフホワイトの固体)]	11.43 ^c (97.1%)	428 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.96-7.88 (m, 2 H); 7.51 (s, 1 H); 7.37-7.18 (m, 4 H); 7.17-7.11 (m, 2 H); 6.43 (s, 1 H); 4.09 (t, J = 5.94 Hz, 1 H); 2.87-2.70 (m, 2 H); 2.54 (s, 3 H); 2.28-2.18 (m, 1 H); 1.98-1.78 (m, 2 H).
27	 [4-(4-フルオロフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-ベンゾチアゾール-2-イル]-[4-(5-メチルイミダゾ[5,1-b][1,2,4]オキサジアゾール-2-イル)-フエニル]-アミン (オフホワイトの固体)]	3.43 ^b (96.9%)	446 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CHCl ₃ -d): δ 7.97-7.89 (m, 2 H); 7.49 (s, 1 H); 7.39-7.31 (m, 2 H); 7.13-7.07 (m, 2 H); 7.03-6.94 (m, 2 H); 6.44 (s, 1 H); 4.07 (t, J = 5.41 Hz, 1 H); 2.83-2.74 (m, 2 H); 2.54 (s, 3 H); 2.25-2.17 (m, 1 H); 1.93-1.81 (m, 2 H).

^{a-f} Rt は HPLC 方法 A~F を指す

【0170】

代表方法 E

【化45】

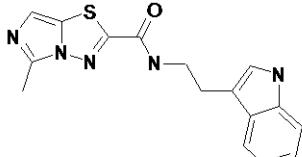
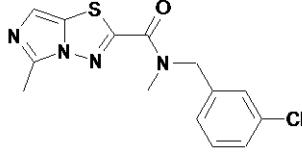
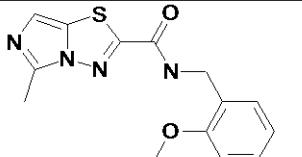
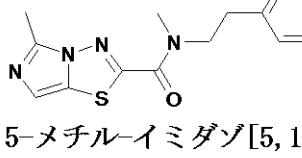
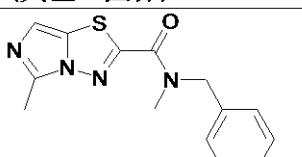


8 mL バイアル中で、3 mL ジクロロメタン中の中間体 12 (58.6 mg、0.32 mmol) の溶液を、アミン (III) (0.39 mmol) 及び Et₃N (1.6 mmol) と混合した。次いで、反応混合物を 0 に冷却し、T₃P (0.98 mmol) を添加した。添加の後、バイアルを、約 12 時間、オービタルシェーカー中に置いた。出発原料が消費されたら (TLC 及び LC-MS によってモニターして)、反応マスを真空中で濃縮して溶媒を除去した。粗残渣をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、水 (2 mL) で洗浄した。有機層を真空中で蒸発させ、残渣を、SPE-NH₂カラム (2 g、6 mL) に通して純粋なアミドを得た。溶離に使用された溶媒は、石油エーテル / ジクロロメタン / メタノールであった。

【0171】

以下の化合物を、中間体 12 及び式 (III) の適切なアミンから調製した。

【表 2 4】

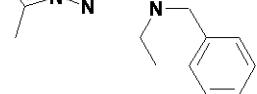
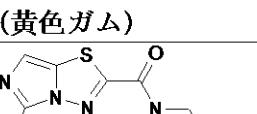
Ex No	構造 (外観)	HPLC Rt (%純度)	MS
94	 <p>5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸[2-(1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミド (黄色の固体)</p>	2.9 ^f (98.7%)	326 (M+H) ⁺
95	 <p>5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸(3-クロロベンジル)-メチルアミド (黄色の固体)</p>	3.26 ^f (99.0%)	321 (M+H) ⁺
96	 <p>5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸2-エトキシベンジルアミド (黄色の固体)</p>	3.17 ^f (98.2%)	317 (M+H) ⁺
97	 <p>5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸メチルフェネチルアミド (黄色の固体)</p>	2.92 ^f (99.5%)	301 (M+H) ⁺
98	 <p>5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸ベンジルメチルアミド (黄色ガム)</p>	2.8 ^f (98.5%)	287 (M+H) ⁺

10

20

30

40

99	 <p>5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボン酸ベンジル-エチル-アミド (黄色ガム)</p>	3.14 ^f (99.6%)	301 (M+H) ⁺
101	 <p>5-メチル-イミダゾ[5, 1-b][1, 3, 4]チアジアゾール-2-カルボン酸メチル-(3-トリフルオロメチル-ベンジル)-アミド (黄色ガム)</p>	3.54 ^f (97.8%)	355 (M+H) ⁺

^{a-f} RtはHPLC方法A~Fを指す

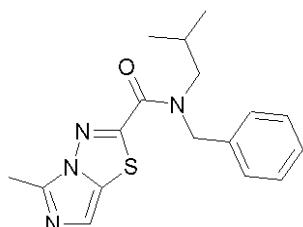
10

〔 0 1 7 2 〕

(例 8 9)

5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸ベニジル - イソブチル - アミド

【化 4 6】



30

中間体12 (50 mg, 0.23 mmol) を、ベンジル-イソブチル-アミン (56 mg, 0.34 mmol) を添加する前に、DCM (4.00 mL) 及びトリエチルアミン (95.0 μ L, 0.68 mmol) の混合物中のHATU (112 mg, 0.30 mmol) で予め活性化した。得られた反応混合物を、室温で2時間攪拌し、完了したら水でクエンチした。次いで、それをDCM (20 mL) で希釈し、NH₄Cl飽和溶液 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて粗生成物を得、フラッショクロマトグラフィー (60~120 メッシュシリカゲル、溶離液：石油エーテル中の50% EtOAc) によって精製して黄色の固体 (7.3 mg、収率94%) として期待の化合物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.32-7.14 (m, 1H), 7.09-6.85 (m, 3H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 6H). LC/MS (方法A): 329.4(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 3.26分 (純度96.1%).

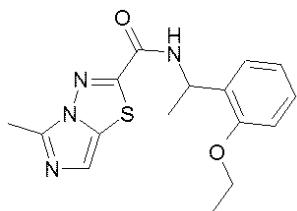
40

〔 0 1 7 3 〕

(例 9 0)

5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸 [1 - (2 - エトキシ - フェニル) - エチル] - アミド

【化47】



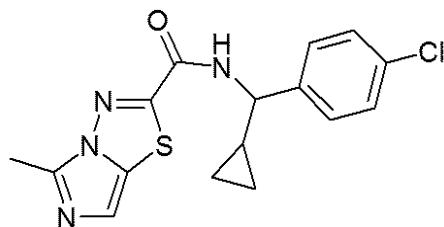
表題化合物を、アミンとして1-(2-エトキシ-フェニル)-エチルアミンを使用して、例89と同じ手順に従って調製した。得られた粗生成物を、分取HPLCによって精製した。表題化合物が、黄色の固体(15mg、収率20%)として得られた。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 1H), 7.06-6.86 (m, 3H), 5.52-5.36 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 6.9 Hz, 3H). LC/MS(方法A): 331.3(M+H)⁺. HPLC(方法F) Rt 3.05分(純度: 97.9%).

【0174】

(例91)

5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸[4-クロロ-フェニル]-シクロプロピル-メチル]-アミド

【化48】



中間体12(50mg、0.23mmol)を、C-(4-クロロ-フェニル)-C-シクロプロピル-メチルアミン塩酸塩(59.6mg、0.27mmol)を導入する前に、DCM(4mL)及びヒューニッヒ塩基(0.12mL、0.68mmol)の混合物中のT3P溶液(EtOAc中80%、0.27mL、0.46mmol; 2.00当量)で予め活性化した。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌し、完了したら水でクエンチした。次いで、それをDCM(20mL)で希釈し、NH₄Cl飽和溶液(15mL)及びブライン(15mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて粗生成物を得、分取HPLCで精製して黄色の固体(60mg、収率73%)として期待の化合物が得られた。¹H NMR(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.93 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 6.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.31-4.18 (m, 1H), 4.11 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.60-1.40 (m, 1H), 0.70-0.28 (m, 4H). LC/MS(方法A): 347.3(M+H)⁺. HPLC(方法F) Rt 3.29分(純度: 97.9%).

【0175】

(例92)

5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-カルボン酸2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ベンジルアミド

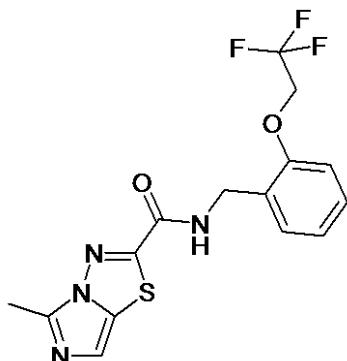
10

20

30

40

【化49】



10

表題化合物を、アミンとして 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンジルアミンを使用して、例91と同じ手順に従って調製した。得られた粗生成物を、フラッシュユクロマトグラフィー(60~120メッシュシリカゲル、溶離液：石油エーテル中の50% EtOAc)で精製して、黄色の固体(52mg、収率60%)として期待の化合物が得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 9.58 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.82 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H). LC/MS (方法A): 371.3(M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.95分 (純度: 97.7).

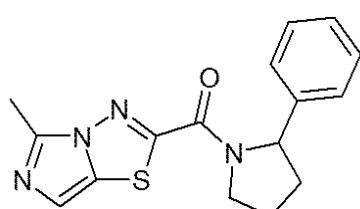
【0176】

20

(例93)

(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-[2-フェニル-ピロリジン-1-イル]-メタノン

【化50】



30

中間体12(100mg、0.46mmol)を、室温で、DCM(10.00mL)及びジイソプロピルエチルアミン(309.7μl、1.82mmol)の混合物に溶解し、T3P溶液(EtOAc中80%、0.54mL; 0.91mmol)で5分、予め活性化した。次いで、2-フェニル-ピロリジン(71mg、0.48mmol)を添加し、反応混合物を25℃で終夜攪拌した。溶液を水でクエンチし、DCM相を、飽和重炭酸ナトリウム溶液(pH=10)で洗浄し、最後にブラインで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮して橙色の残渣を得、溶離液として石油エーテル中の50% EtOAcを使用するシリカゲル上で精製した。期待の化合物(140mg、収率98%)が、無色の油として得られた。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ 7.32-7.10 (m, 5H), 6.89-6.78 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.39-3.79 (brm, 2H), 2.67-1.91 (brm, 7H). LC/MS (方法A): 313.3 (M+H)⁺.HPLC (方法F) Rt 2.52分 (純度: 99.1%).

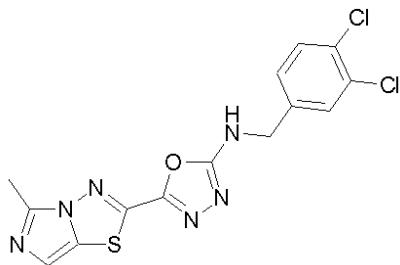
40

【0177】

(例102)

(3,4-ジクロロ-ベンジル)-[5-(5-メチル-イミダゾ[5,1-b][1,3,4]チアジアゾール-2-イル)-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル]-アミン

【化51】



ステップ1：5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - 10
カルボン酸ヒドラジド

中間体11 (200 mg 、 0.95 mmol) を、ヒドラジン水和物溶液 (水中の 24 ~ 26 %、 1.72 mL 、 9.5 mmol) 及び THF (5 mL) の混合物中において 60 で 1 時間加熱した。反応が完了したら、反応混合物を蒸発乾燥し、得られた生成物をエタノールで摩碎し、濾過し、真空下で乾燥して黄色の固体 (150 mg 、 収率 80 %) として表題化合物が得られた。LC / MS (方法 A) : 198.2 (M + H) ⁺ 。 HPLC (方法 F) R t 3.03 分 (純度 : 100 %) 。

【0178】

ステップ2：(3 , 4 - ジクロロ - ベンジル) - [5 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - アミン 20

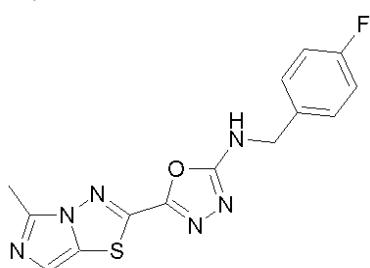
ステップ1で得られた 5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸ヒドラジド (75 mg 、 0.38 mmol) 及び 1 , 2 - ジクロロ - 4 - イソシアナトメチル - ベンゼン (84.5 mg 、 0.42 mmol) の混合物を、 THF (50 mL) 中で 2 時間攪拌した。得られた黄色の沈殿を濾過によって単離し、 Et₂O で二度すすぎ洗いをした。次いで、それを、テトラクロロメタン (0.11 mL 、 1.14 mmol) 、 NEt₃ (0.15 mL 、 1.14 mmol) 及びポリマー結合トリフェニルホスフィン (100 ~ 200 M 、 添加 = 1.6 mmol / g 、 398 mg 、 1.14 mmol) の混合物中において THF (5 mL) 中で 80 において 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、樹脂を濾過して取り出し、 DCM で二度洗浄し、有機溶媒を蒸発乾燥した。得られた粗生成物を溶離液として EtOAc / MeOH (98 / 2) を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固体 (160 mg ; 収率 91 %) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆ , 300MHz) 7.54-7.46 (m , 2H) , 7.29-7.25 (m , 1H) , 6.99 (s , 1H) , 5.78-5.70 (m , 1H) , 4.66 (d , J=7 Hz , 2H) , 2.72 (s , 3H) . LC/MS (方法 A) : 382.2 (M + H) ⁺ . HPLC (方法 F) R t 3.07 分 (純度 : 99.3 %) 。

【0179】

(例 103)

(4 - フルオロ - ベンジル) - [5 - (5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 4] チアジアゾール - 2 - イル) - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - アミン 40

【化52】



例 102 (ステップ1) で調製された 5 - メチル - イミダゾ [5 , 1 - b] [1 , 3 , 50

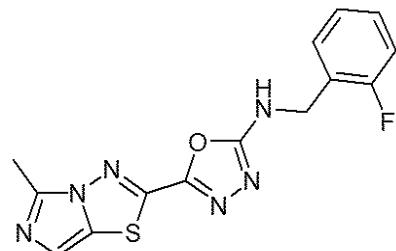
4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸ヒドラジド (100mg、0.51mmol) 及び 1 - フルオロ - 4 - イソシアナトメチル - ベンゼン (0.07mL、0.56mmol) の混合物を、THF (50mL) 中で 2 時間攪拌した。得られた黄色の沈殿を、濾過によって単離し、Et₂O ですすぎ洗いをした。次いで、それを、テトラクロロメタン (0.11mL、1.14mmol)、NEt₃ (0.15mL、1.14mmol) 及びポリマー結合トリフェニルホスフィン (100~200M、添加 = 1.6mmol/g、398mg、1.14mmol) の混合物中において THF (5mL) 中で 80 において 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、樹脂を濾過して取り出し、DCM で二度洗浄し、有機溶媒を蒸発乾燥した。得られた粗生成物を、溶離液として EtOAc / MeOH (98/2) を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固体 (150mg；収率 85%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 7.44-7.37 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.95-5.83 (m, 1H), 4.67 (d, J=7 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H). LC/MS (方法A): 331.1(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 2.30分 (純度: 98.2%).

【0180】

(例 104)

(2 - フルオロ - ベンジル) - [5 - (5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル] - アミン

【化 53】



例 102 (ステップ 1) で調製された 5 - メチル - イミダゾ [5, 1 - b] [1, 3, 4] チアジアゾール - 2 - カルボン酸ヒドラジド (100mg、0.51mmol) 及び 1 - フルオロ - 2 - イソシアナトメチル - ベンゼン (0.07mL、0.56mmol) の混合物を、THF (50mL) 中で RT において 2 時間攪拌した。得られた黄色の沈殿を、濾過によって単離し、Et₂O ですすぎ洗いをした。次いで、それを、テトラクロロメタン (0.11mL、1.14mmol)、NEt₃ (0.15mL、1.14mmol) 及びポリマー結合トリフェニルホスフィン (100~200M、添加 = 1.6mmol/g、398mg、1.14mmol) の混合物中において THF (5mL) 中で 80 において 18 時間加熱した。反応混合物を冷却し、樹脂を濾過して取り出し、DCM で二度洗浄し、有機溶媒を蒸発乾燥した。得られた粗生成物を、溶離液として EtOAc / MeOH (98/2) を使用するシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィーで精製して、白色固体 (150mg；収率 85%) として表題化合物を得た。¹H NMR (DMSO-d₆, 300MHz) 7.53-7.46 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.05-6.88 (m, 1H), 5.67-5.54 (m, 1H), 4.75 (d, J=7 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H). LC/MS (方法A): 331.1(M+H)⁺. HPLC (方法F) Rt 2.23分 (純度: 98.6%).

【0181】

(例 129)

インビトロアッセイ

IC₅₀ 値を求めるためのアミロイド - ペプチド放出 (A 42 & 全 A) アッセイ

アミロイド - ペプチド放出 (A 42 & 全 A) アッセイを、試験化合物に暴露された APP (HEK - APP) を過剰発現している HEK 細胞に由来する上澄み液を使用して、20 μL の最終体積で、384 ウェルマイクロタイプレート (Perkin E

10

20

30

40

50

l m e r A l p h a P l a t e # 6 0 0 8 3 5 0) で実施する。化合物を 1 0 0 % D M S O に溶解及び希釈し、5 % C O₂ 中で 3 7 において 2 4 時間、 H E K - A P P 細胞と共にインキュベートする。 H E K - A P P 細胞からの上澄み液を、抗体と混合する。

4 2 検出用 : A l p h a L I S A 緩衝液 (供給者の指示による) に希釈された、 A l p h a L I S A アミロイド - 1 ~ 4 2 キット (P e r k i n E l m e r A L 2 0 3 L) 抗アミロイド 1 ~ 4 2 特異的抗体受容体ビーズ、ビオチン化抗アミロイド - 「 1 ~ 4 2 」抗体及びストレプトアビジン (S A) ドナービーズ。全 A 検出用 : A l p h a L I S A 緩衝液 (供給者の指示による) に希釈された、 C u s t o m 抗 - 全アミロイド - 受容体ビーズ (6 E 1 0 受容体ビーズ) 、ビオチン化抗アミロイド 「 1 ~ 4 2 」抗体 (P e r k i n E l m e r A L 2 0 3 L) 及びストレプトアビジン (S A) ドナービーズ。抗体ミックスへの上澄みの添加後、分析物を 4 . 5 時間インキュベートする。アミロイド - ペプチド放出 (A 4 2 & 全 A) を、アルファスクリーンモジュールを用いる P h e r a s t a r F S (B M G) マルチモードリーダーで測定する。 10

【 0 1 8 2 】

I C₅₀ 値を求めるための細胞生存能力アッセイ

細胞生存能力アッセイを、試験化合物に 2 4 時間暴露された H E K - A P P 細胞を入れたプレートを使用して、 3 0 μ l の最終体積で、 3 8 4 ウェルマイクロタイタープレート (C o r n i n g # 3 7 1 2) で実施する。細胞に等体積の C e l l T i t e r - G l o (P r o m e g a) を添加後、分析物を 1 0 分間インキュベートする。細胞生存能力を、発光プラスモジュールを用いる P h e r a s t a r F S (B M G) マルチモードリーダーで測定する。 20

【 0 1 8 3 】

結果が以下の表に与えられている。

【表 2 5】

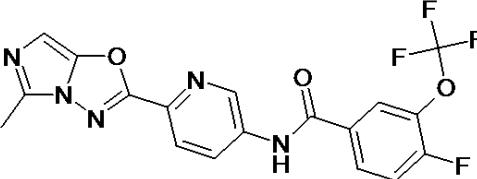
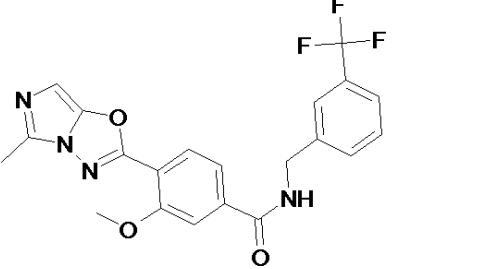
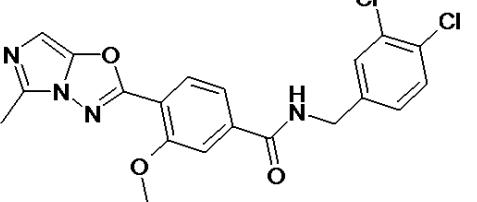
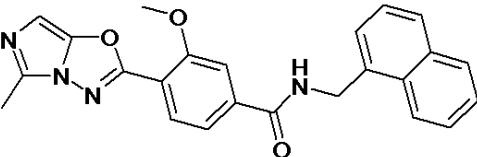
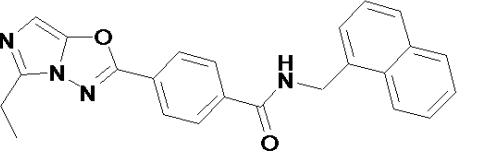
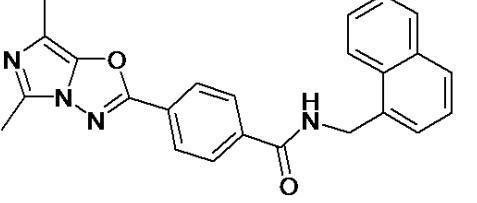
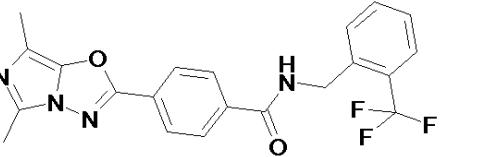
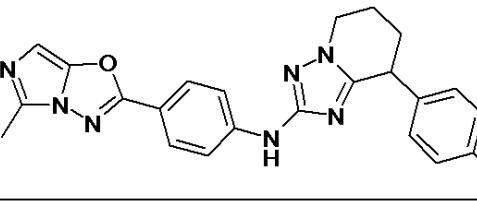
8		d	c
9		c	c
10		d	c
11		b	b
12		c	c
13		d	c
14		d	c
15		c	b

10

20

30

40

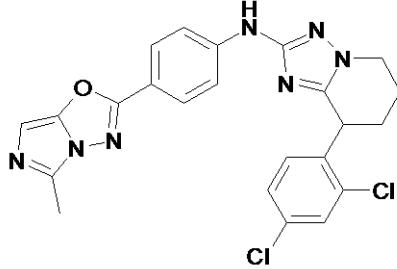
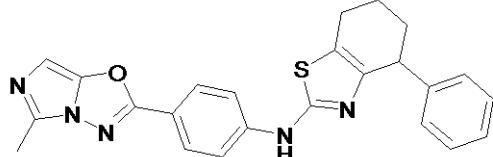
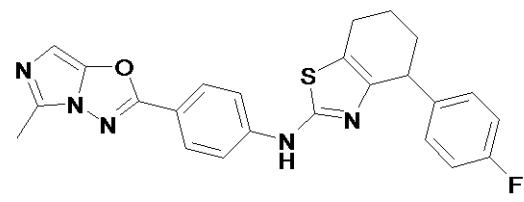
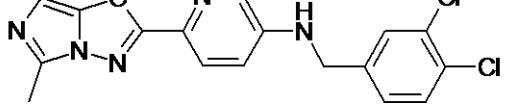
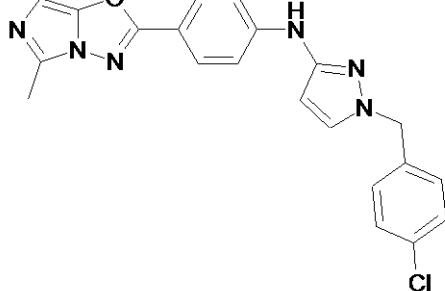
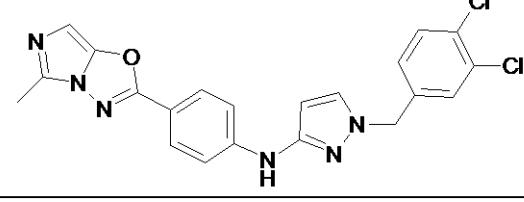
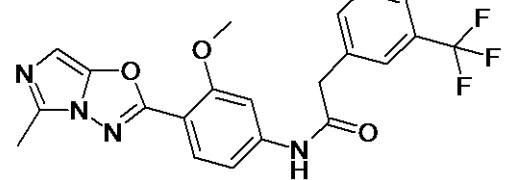
16		d	d
18		d	c
19		d	c
20		d	c
21		d	c
22		c	c
23		d	c
24		c	c

10

20

30

40

25		c	c
26		d	c
27		d	d
28		b	d
29		d	d
30		d	c
31		b	a

10

20

30

40

32		b	a
33		c	b
34		c	b
35		c	b
36		d	c
37		d	c
38		b	a

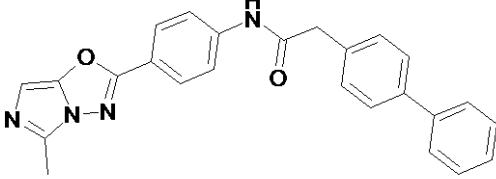
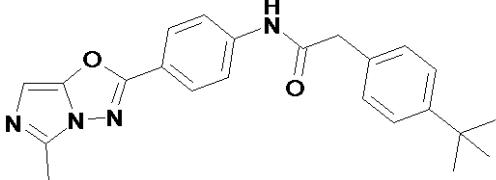
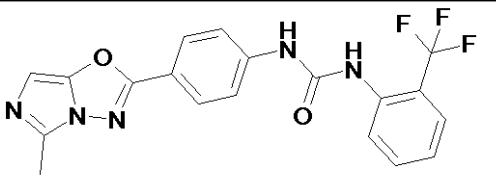
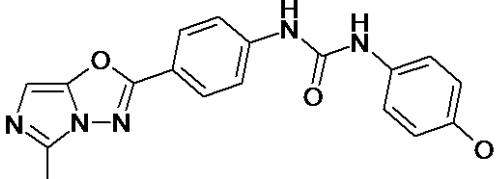
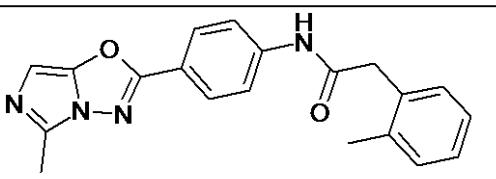
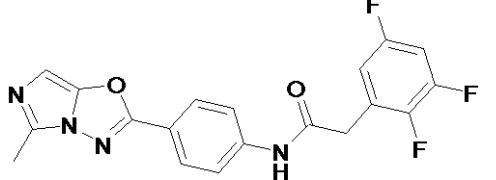
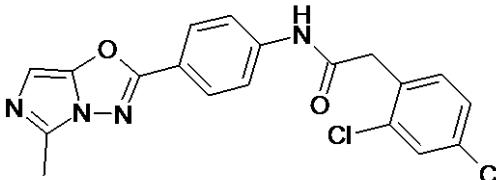
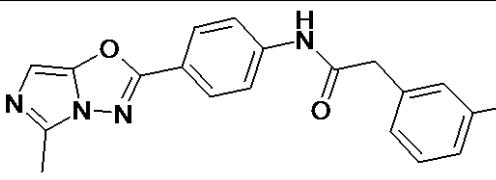
10

20

30

40

39		c	b
40		c	b
41		c	b
42		c	b
43		d	c
44		c	b
45		c	b
46		c	b
47		c	c

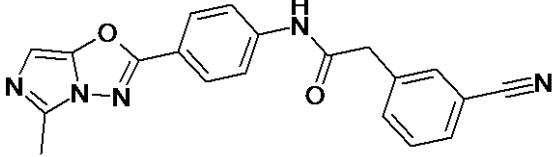
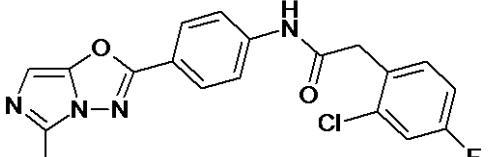
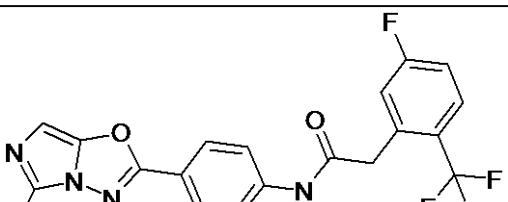
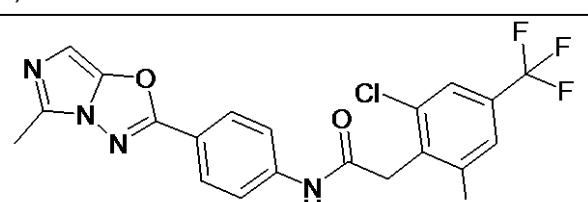
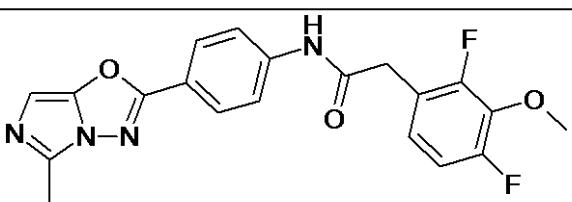
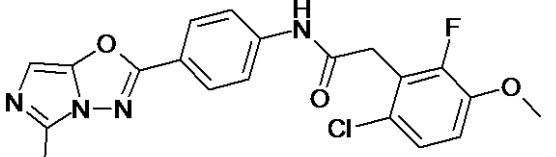
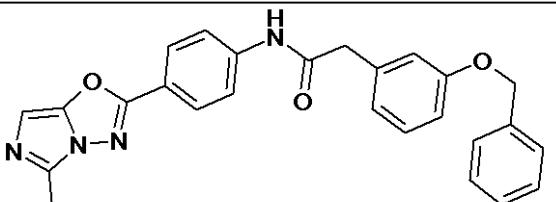
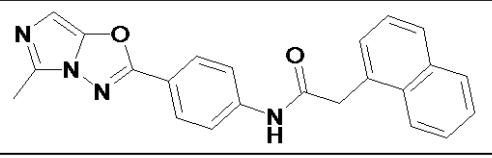
56		b	a
57		c	b
58		c	d
59		d	c
60		d	c
61		c	b
62		c	b
63		c	b

10

20

30

40

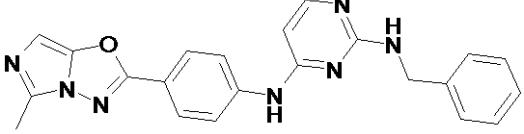
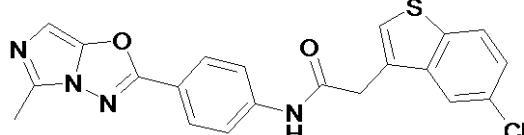
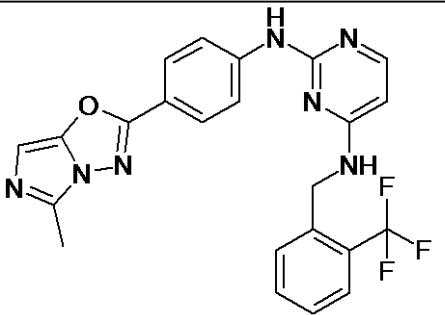
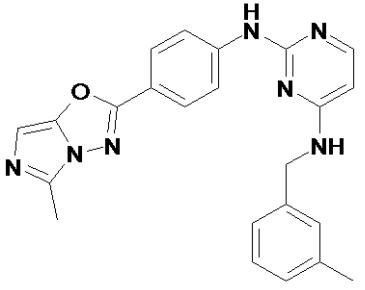
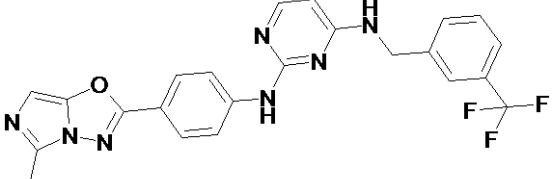
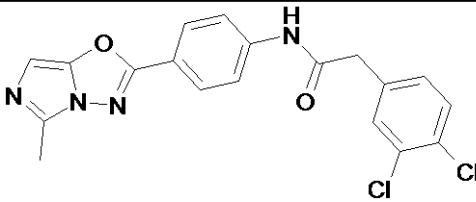
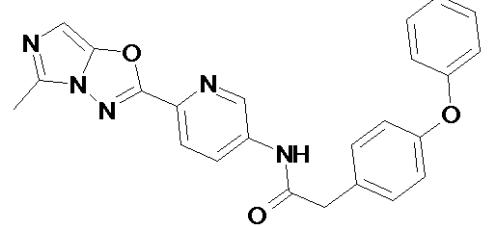
64		c	b
65		d	c
66		d	c
67		d	c
68		c	b
69		c	b
70		d	c
71		c	b

10

20

30

40

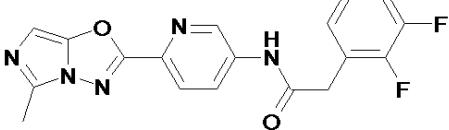
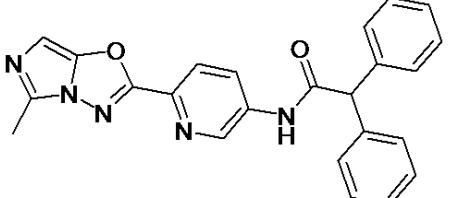
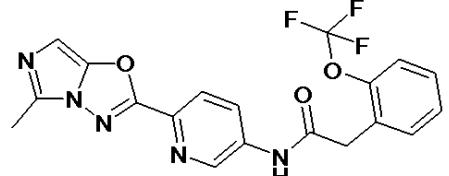
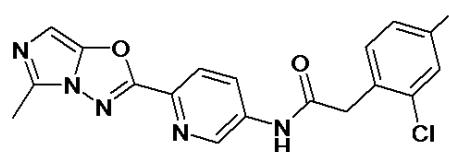
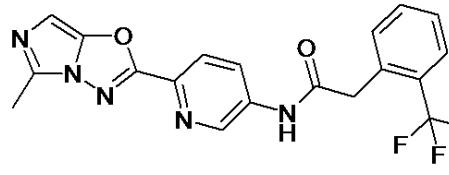
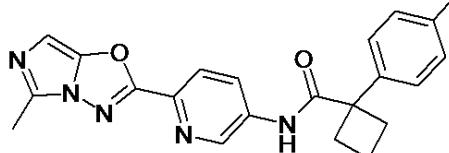
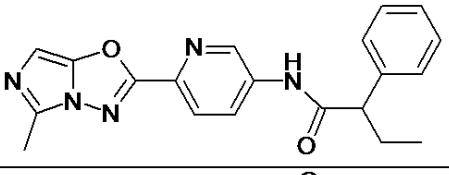
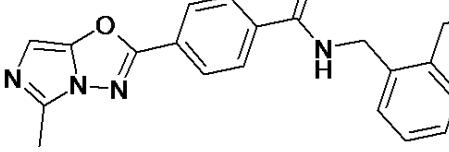
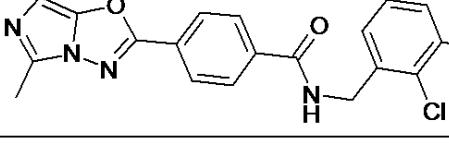
72		d	d
73		d	c
74		d	d
75		d	d
76		d	d
77		b	a
78		d	c

10

20

30

40

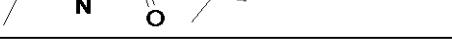
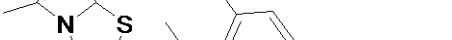
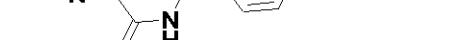
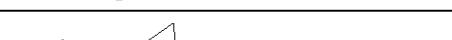
79		d	c
80		c	c
81		d	c
82		d	c
83		d	c
84		c	c
85		d	c
86		c	b
87		d	c

10

20

30

40

88		d	c	
89		b	d	
90		c	d	
91		d	d	
92		a	d	
93		b	d	
94		c	d	
95		c	d	

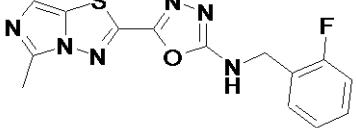
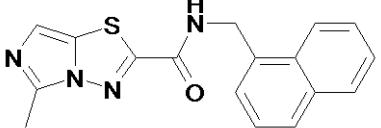
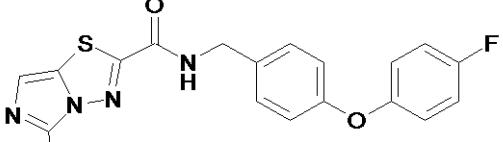
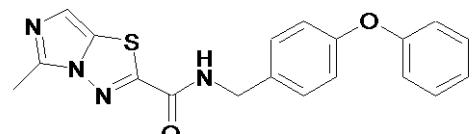
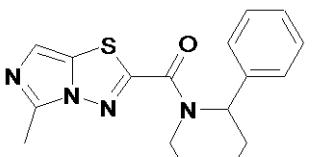
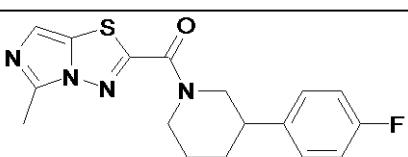
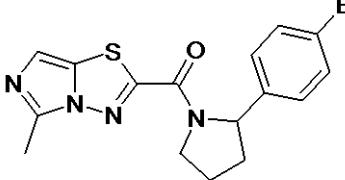
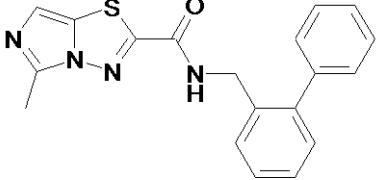
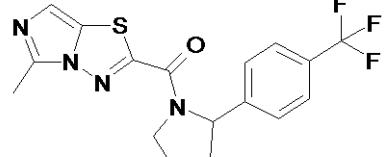
96		c	d
97		c	d
98		d	d
99		d	d
100		b	b
101		c	d
102		b	d
103		c	d

10

20

30

40

104		d	d
105		c	d
106		b	b
107		b	c
108		c	d
109		d	d
110		a	d
111		d	d
112		b	d

10

20

30

40

113		a	d
114		d	d
115		c	d
116		d	d
117		d	d
118		b	d
119		b	d
120		c	d

10

20

30

40

121		c	d
122		d	d
123		d	d
124		b	d
125		b	c
126		c	d

10

20

30

127		c	b
128		c	c

10

活性

- a: $IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$
 b: $100 \text{ nM} < IC_{50} \leq 500 \text{ nM}$
 c: $500 \text{ nM} < IC_{50} \leq 1000 \text{ nM}$
 d: $1000 \text{ nM} < IC_{50} \leq 2200 \text{ nM}$

選択性

- a: 選択性 ≥ 100 倍
 b: 100 倍 $>$ 選択性 ≥ 50 倍
 c: 50 倍 $>$ 選択性 ≥ 10 倍
 d: 10 倍 $>$ 選択性

【0184】

医薬製剤は投薬単位の形態で投与することができ、これらの投薬単位は投薬単位当たり所定量の活性成分を含む。このような単位は、治療される疾患状態、投与の方法並びに患者の年齢、体重及び状態に応じて、例えば、 $0.5 \text{ mg} \sim 1 \text{ g}$ 、好ましくは $1 \text{ mg} \sim 700 \text{ mg}$ 、特に好ましくは $5 \text{ mg} \sim 100 \text{ mg}$ の本発明による化合物を含むことができ、又は医薬製剤は、投薬単位当たり所定量の活性成分を含む投薬単位の形態で投与することができる。好ましい投薬単位製剤は、活性成分の上記に示された1日用量若しくは部分用量、又は対応するその割合を含むものである。さらに、このタイプの医薬製剤は、製薬技術分野で一般的に知られている方法を使用して調製することができる。

20

【0185】

医薬製剤は、任意の所望の好適な方法による投与、例えば、経口法（口腔若しくは舌下を含む）、直腸法、鼻腔法、局所法（口腔、舌下若しくは経皮を含む）、腔内法又は非経口法（皮下、筋内、静脈内若しくは皮内を含む）に適合させることができる。このような製剤は、例えば、活性成分と賦形剤又はアジュバントを組み合わせることによって、製薬技術分野で知られている全ての方法を使用して調製することができる。

30

経口投与用に適合させた医薬製剤は、例えば、カプセル若しくは錠剤；粉末若しくは顆粒；水性若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液；食用発泡体若しくは発泡食品；又は水中油液体乳濁液若しくは油中水液体乳濁液などの別々の単位として投与することができる。

【0186】

従って、例えば、錠剤又はカプセルの形態の経口投与の場合、活性成分は、例えば、エタノール、グリセロール、水などの、経口の、無毒性で薬学的に許容される不活性賦形剤と組み合わせることができる。粉末は、化合物を好適な微細なサイズに微粉碎し、同様に微粉碎された医薬品賦形剤、例えば、食用炭水化物、例えば、デンプン又はマンニトールなどと、それを混合することによって調製される。香料、保存料、分散剤及び染料も存在してよい。

40

【0187】

カプセルは、上述された粉末混合物を調製し、それで成形ゼラチンシェルを充填することによって作られる。流動促進剤及び滑沢剤、例えば、高分散性ケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム又は固体形態のポリエチレングリコールを、充填工程の前に粉末混合物に添加することができる。崩壊剤又は可溶化剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム又は炭酸ナトリウムも、カプセルが摂取された後に薬剤の利用能を改

50

善するために添加することができる。

【0188】

加えて、必要に応じて、好適な結合剤、滑沢剤及び崩壊剤並びに染料も、混合物に組み込むことができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖、例えば、ブドウ糖若しくはベータ-乳糖、トウモロコシから作られた甘味料、天然及び合成ゴム、例えば、アラビアゴム、トラガカントゴム若しくはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、それらに限定されずに、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含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製し、混合物を造粒又は乾式プレスし、滑沢剤及び崩壊剤を添加し、混合物全体をプレスして錠剤を得ることによって製剤化される。粉末混合物は、好適な方法で微粉碎された化合物を、上述された希釈剤又は基剤と共に、場合によって、結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン若しくはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えば、パラフィン、吸収促進剤、例えば、第四級塩、及び/又は吸収剤、例えば、ベントナイト、カオリン若しくは第二リン酸カルシウムと共に混合することによって調製される。粉末混合物は、それを結合剤、例えば、シロップ、デンプン糊、アラビアゴム粘液又はセルロース若しくはポリマー材料の溶液で濡らし、篩を通してそれをプレスすることによって造粒することができる。造粒の代案として、粉末混合物を、打錠機に流して無定型の塊を得、これらを壊して顆粒を形成することができる。顆粒は、錠剤鋳型への付着を防ぐために、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク又は鉱油の添加によって潤滑することができる。次いで、潤滑された混合物をプレスして錠剤を得る。活性成分を、易流動性不活性賦形剤と混合し、次いで、造粒又は乾式プレスステップを実施することなく、直接プレスして錠剤を得ることもできる。セラック密封層からなる透明又は不透明保護層、糖又はポリマー材料の層及びワックスの光沢層が存在してよい。異なる投薬単位を区別することができるよう、染料を、これらのコーティングに添加することができる。

【0189】

経口液体、例えば、溶液、シロップ及びエリキシル剤は、所与の量が、予め指定された量の化合物を含むように、投薬単位の形態に調製することができる。シロップは好適な香料と共に化合物を水溶液中に溶解することによって調製することができるが、エリキシル剤は無毒性のアルコール性ビヒクルを使用して調製する。懸濁液は、無毒性ビヒクル中の化合物の分散によって製剤化することができる。可溶化剤及び乳化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール及びポリオキシエチレンソルビトールエーテル、保存料、香味用添加物、例えば、はっか油若しくは天然甘味料若しくはサッカリン、又は他の人工甘味料などは、同様に添加することができる。

経口投与用の投薬単位製剤は、必要に応じて、マイクロカプセルにつめることができる。製剤は、例えばポリマー、ワックスなどの中の粒子材料のコーティング又は埋込みによって、放出が延長される又は遅らされるように調製することもできる。

式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及び生理的機能誘導体並びに他の活性成分も、リポソーム送達システム、例えば、小さい単層ベシクル、大きい単層ベシクル及び多重層ベシクルの形態で投与することができる。リポソームは、種々のリン脂質、例えば、コレステロール、ステアリルアミン又はホスファチジルコリンから形成することができる。

【0190】

式(I)の化合物及びそれらの塩、溶媒和物及び生理的機能誘導体並びに他の活性成分は、化合物分子が結合する個別の担体としてモノクローナル抗体を使用して送達することもできる。化合物は、標的薬剤担体としての可溶性ポリマーに結合させることもできる。このようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピル-メタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール

10

20

30

40

50

又はパルミトイル基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンを包含し得る。化合物は、さらに、薬剤の制御放出を達成するために好適な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリ-エプシロン-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリ-オルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合させるができる。

【0191】

経皮投与に適合させた医薬製剤は、レシピエントの表皮との長時間の密接な接触用の独立したプラスターとして投与することができる。従って、例えば、活性成分は、Pharmaceutical Research、3(6)、318(1986)における一般用語に記載されたように、イオントホリシスによってプラスターから送達され得る。

局所投与に適合させた医薬化合物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾール又は油として製剤化することができる。

眼又は他の外部組織、例えば口及び皮膚の治療用に、製剤は、好ましくは局所軟膏又はクリームとして適用される。軟膏を得るための製剤化の場合、活性成分はパラフィン又は水混和性クリーム基剤のいずれかと共に使用することができる。或いは、活性成分を、水中油クリーム基剤又は油中水基剤と共にクリームを得るために製剤化することができる。

眼への局所適用に適合させた医薬製剤には、活性成分が、好適な担体、特に水性溶媒中に溶解又は懸濁化された点眼薬が含まれる。

口の中の局所適用に適合させた医薬製剤は、砥剤、パステル剤及び洗口剤を包含する。

直腸投与に適合させた医薬製剤は、坐剤又は浣腸の形態で投与することができる。

【0192】

担体物質が固体である鼻腔投与に適合させた医薬製剤は、例えば20~500μmの範囲の粒径を有する粗末を含む固体であり、嗅剤を摂取するやり方で、即ち、鼻に近づけて支持された粉末を入れている容器から鼻道を介した急速な吸入によって投与される。担体物質としての液体を含む鼻腔用スプレー又は点鼻剤としての投与に好適な製剤は、水又は油中の活性成分溶液を包含する。

吸入による投与に適合させた医薬製剤は微細粒子の粉剤又はミストを包含し、これらは種々のタイプのエアゾールを用いる加圧ディスペンサー、ネブライザー又は注入器によって生成され得る。

【0193】

腔内投与に適合させた医薬製剤は、腔坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡沫又はスプレー製剤として投与することができる。

非経口投与に適合させた医薬製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び溶質（これによって製剤が治療すべきレシピエントの血液と等張になる）を含む水性及び非水性無菌注射剤；並びに懸濁媒体及び増粘剤を含み得る水性及び非水性無菌懸濁液が含まれる。製剤は、単回投与又は多回投与容器、例えば密封されたアンプル及びバイアルで投与することができ、使用の直前に無菌担体液、例えば注射用の水を添加するだけでよいようにフリーズドライ（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。

処方に従って調製される注射液及び懸濁液は、無菌粉末、顆粒及び錠剤から調製することができる。

言うまでもないが、上記の特に記載された構成要素に加えて、製剤は、製剤の特定のタイプに関して当技術分野で通例の他の薬剤も含むことができ；従って、例えば、経口投与に適する製剤は、香料を含んでよい。

【0194】

式Iの化合物及び他の活性成分の治療有効量は、例えば、動物の年齢及び体重、治療を必要とする正確な疾患状態、及びその重篤性、製剤の性質及び投与の方法を含む多数の要因に依存し、治療を担当する医師又は獣医によって最終的に決められる。しかし、化合物の有効量は、一般的に、1日当たりレシピエント（哺乳類）の体重のkg当たり0.1~100mgの範囲にあり、特に典型的には1日当たり体重のkg当たり1~10mgの範囲にある。従って、70kgの体重の成体哺乳類の1日当たりの実際量は、通常は70及

10

20

30

40

50

び 700 mg の間であり、ここで、この量は、1日当たりの個別の用量として、又は、通常、合計1日用量が同じとなるように、1日当たりの一連の部分用量（例えば、2、3、4、5若しくは6）で投与することができる。その塩若しくは溶媒和物又は生理的機能誘導体の有効量は、化合物それ自体の有効量の割合として決定することができる。

【0195】

製剤1 - 錠剤：式（I）の化合物を、約1:2の重量比で無水ゼラチン結合剤と無水粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。混合物を、タブレット成形機で240～270 mg の錠剤（1錠当たり80～90 mg の本発明による活性化合物）に形づくる。

製剤2 - カプセル：式（I）の化合物を、約1:1の重量比でデンプン希釀剤と無水粉末として混合する。混合物を250 mg カプセル（1カプセル当たり125 mg の本発明による活性化合物）中に充填する。

製剤3 - 液体：式（I）の化合物（1250 mg）、ショ糖（1.75 g）及びキサンタンガム（4 mg）をブレンドし、No.10メッシュU.S.シーブを通して、水中の微結晶セルロース及びナトリウムカルボキシメルセルロースの予め調製した溶液（1:8.9、50 mg）と混合する。安息香酸ナトリウム（10 mg）、香料、及び着色剤を水で希釈し、攪拌しながら添加する。次いで、十分な水を添加して5 mL の合計体積を生成する。

製剤4 - 錠剤：式（I）の化合物を、約1:2の重量比で無水ゼラチン結合剤と無水粉末として混合する。少量のステアリン酸マグネシウムを滑沢剤として添加する。混合物を、タブレット成形機で450～900 mg の錠剤（150～300 mg の本発明による活性化合物）に形づくる。

【0196】

製剤5 - 注射剤：式（I）の化合物を、緩衝化無菌食塩水注射用水性媒体に溶解して、約5 mg / mL の濃度にする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/437
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K	31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/433
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
			A 6 1 P 43/00 121

(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 クアットロパーニ アンナ

スイス ツェーハー 1 2 0 7 ジュネーヴ ルート ド シエンヌ 2

(72)発明者 スウィネン ドミニク

ベルギー ベー 1 4 2 0 ブレン ラルー シュマン デュ ボスケ デル ヴォ 6 2

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表平08-509477 (JP, A)

特表2005-509592 (JP, A)

特表2004-522777 (JP, A)

特表2005-519074 (JP, A)

特表2005-539012 (JP, A)

特表2012-502966 (JP, A)

特表2011-529456 (JP, A)

特表2010-540508 (JP, A)

特表2009-503112 (JP, A)

特表2005-527586 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 9 8 / 0 4

C 0 7 D 5 1 3 / 0 4

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 4 2 4 5 ~ 5 0 6

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 0 0 ~ 2 8

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)