

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5307136号
(P5307136)

(45) 発行日 平成25年10月2日(2013.10.2)

(24) 登録日 平成25年7月5日(2013.7.5)

(51) Int. Cl.		F I
C07D 413/12	(2006.01)	C07D 413/12
A61P 9/12	(2006.01)	A61P 9/12
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00
A61P 9/10	(2006.01)	A61P 9/10
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 3/10

請求項の数 12 (全 168 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-518527 (P2010-518527)
 (86) (22) 出願日 平成20年7月17日(2008.7.17)
 (65) 公表番号 特表2010-534693 (P2010-534693A)
 (43) 公表日 平成22年11月11日(2010.11.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/005833
 (87) 国際公開番号 W02009/015776
 (87) 国際公開日 平成21年2月5日(2009.2.5)
 審査請求日 平成23年7月11日(2011.7.11)
 (31) 優先権主張番号 102007035367.9
 (32) 優先日 平成19年7月27日(2007.7.27)
 (33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 512137348
 バイエル・インテレクチュアル・プロパティ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
 Bayer Intellectual Property GmbH
 ドイツ連邦共和国, デー-40789 モンハイム, アルフレート-ノーベル-シュトラッセ 10, クリエイティブ キャンパス モンハイム, ビルディング 4865
 (74) 代理人 100062144
 弁理士 青山 稔
 (74) 代理人 100101454
 弁理士 山田 卓二

最終頁に続く

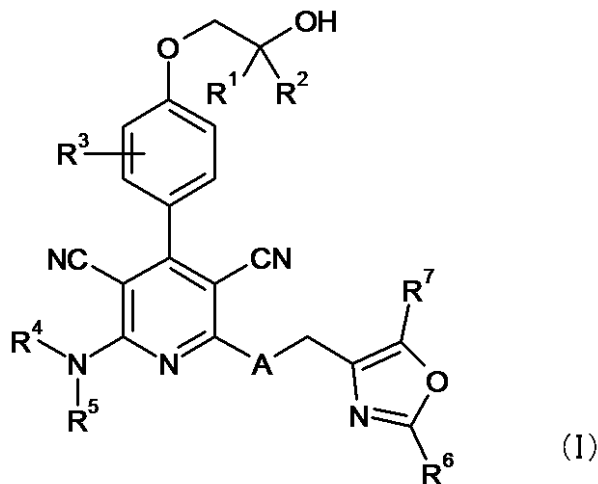
(54) 【発明の名称】 置換アリアルオキサゾール類およびそれらの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



[式中、

Aは、OまたはSを表し、

R¹は、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、

R^2 は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシまたは 3 個までのフッ素により置換されていてもよいが、
または、

R^1 および R^2 は、相互に結合して、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロパンまたはシクロブタン環を形成しており、

R^3 は、水素、ハロゲンまたは $(C_1 - C_4)$ - アルキルを表し、

R^4 および R^5 は、同一であるかまたは異なり、相互に独立して、水素または $(C_1 - C_6)$ - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アミノ、モノ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、ジ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノ、カルボキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルおよび 4 員ないし 7 員の複素環からなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、ここで、上述の複素環は、N、O および S からなる群から 1 個または 2 個の環内ヘテロ原子を含有し、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよいが、

10

または、

R^4 および R^5 は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4 員ないし 7 員の複素環を形成しており、これは、N、O および S からなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有し、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび $(C_1 - C_4)$ - アルコキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

20

そして、(i)

R^6 は、 $(C_6 - C_{10})$ - アリール、または、N、O および S からなる群から 3 個までの環内ヘテロ原子を有する 5 員ないし 10 員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノ - $(C_1 - C_4)$ - アルキルアミノカルボニル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換ないし三置換されていてもよく、

30

そして、

R^7 は、水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキル、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはフェニルを表し、ここで、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルは、ヒドロキシルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルコキシにより置換されていてもよく、そして、フェニルは、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい、

または、(ii)

R^6 は、水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルを表し、

そして、

R^7 は、フェニル、または、N、O および S からなる群から 2 個までの環内ヘテロ原子を有する 5 員もしくは 6 員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルは、各場合で、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルおよびトリフルオロメチルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい、

40

のいずれかである]

の化合物、または、その塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 2】

式中、

A が、O または S を表し、

R^1 が、水素またはメチルを表し、

R^2 が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルまたはトリフルオロメチルを表し、

50

R³ が、水素、フッ素またはメチルを表し、

R⁴ が、水素または(C₁ - C₄) - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、カルボキシルおよび4員ないし6員の複素環からなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、ここで、上述の複素環は、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、メチル、ヒドロキシルおよびメトキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

R⁵ が、水素またはメチルを表すか、

または、

R⁴ および R⁵ が、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員ないし6員の複素環を形成しており、これは、NおよびOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有していてもよく、メチル、ヒドロキシルおよび/またはメトキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

そして、(i)

R⁶ が、フェニル、ピリジルまたはチエニルを表し、これらは、各場合で、フッ素、塩素、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換ないし三置換されていてもよく、

そして、

R⁷ が、水素、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはフェニルを表し、これらは、フッ素または塩素により置換されていてもよい、

または、(ii)

R⁶ が、水素を表し、

そして、

R⁷ が、フェニルを表し、これは、フッ素、塩素、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい、

のいずれかである、

請求項1に記載の式(I)の化合物、または、その塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項3】

式中、

A が、OまたはSを表し、

R¹ が、水素またはメチルを表し、

R² が、水素、メチル、ヒドロキシメチルまたはトリフルオロメチルを表し、

R³ が、水素またはフッ素を表し、

R⁴ が、水素または(C₁ - C₄) - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノおよびジエチルアミノからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

R⁵ が、水素またはメチルを表すか、

または、

R⁴ および R⁵ が、それらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジノ、ピロリジノもしくはピペリジノ環(これらの各々は、ヒドロキシルにより置換されていてもよい)、または、モルホリノ環を形成しており、

R⁶ が、フェニルまたはチエニルを表し、これらは、各場合で、フッ素、塩素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

そして、

10

20

30

40

50

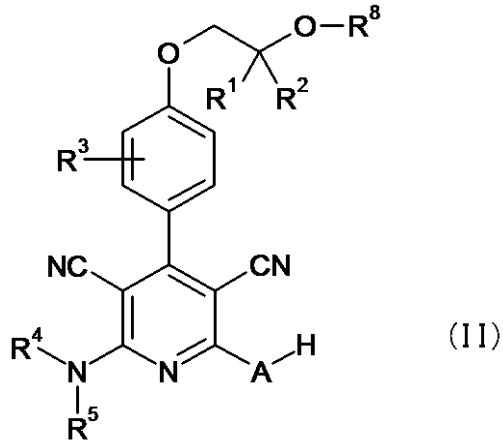
R^7 が、水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニルまたはカルボキシルを表す、

請求項 1 または請求項 2 に記載の式 (I) の化合物、または、その塩、溶媒和物もしくは塩の溶媒和物。

【請求項 4】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物の製造方法であって、式 (II)

【化 2】



10

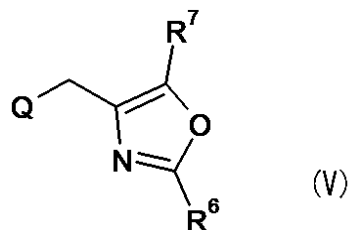
20

(式中、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は、各々、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の意味を有し、

そして、 R^8 は、水素または一時的なヒドロキシル保護基を表す)

の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (III)

【化 3】



30

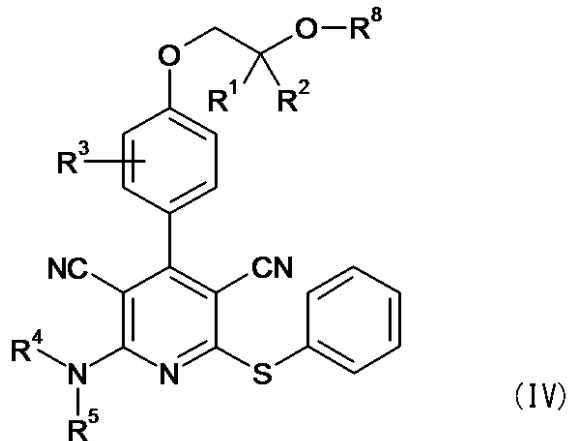
(式中、 R^6 および R^7 は、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の意味を有し、そして、

Q は、ハロゲンを表すか、または、メシレート、トシレートもしくはトリフレートを表す)

の化合物と反応させるか、

あるいは、A が O を表すならば、式 (IV)

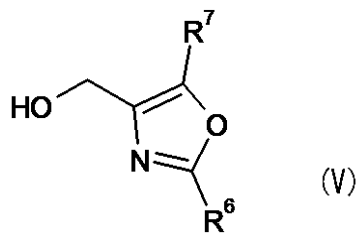
【化 4】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^8 は、各々上記の意味を有する) の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (V)

【化 5】



20

(式中、 R^6 および R^7 は、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の意味を有する) の化合物と反応させ、

次いで、存在する保護基を除去し、得られる式 (I) の化合物を、必要に応じて、適当な (i) 溶媒および / または (ii) 塩基もしくは酸により、それらの溶媒和物、塩および / または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする、方法。

【請求項 5】

疾患の処置および / または予防のための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項 6】

高血圧症、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞または心房細動の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 7】

糖尿病、メタボリックシンドロームまたは脂質異常症の処置および / または予防用の医薬を製造するための、請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 8】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物を、1 種またはそれ以上の不活性、非毒性の医薬的に適する補助剤と組み合わせて含む、医薬。

40

【請求項 9】

請求項 1 ないし請求項 3 のいずれかに記載の化合物を、脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、降圧剤および抗血栓剤からなる群から選択される 1 種またはそれ以上のさらなる活性化合物と組み合わせて含む、医薬。

【請求項 10】

高血圧症、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞または心房細動の処置および / または予防のための、請求項 8 または請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 11】

糖尿病、メタボリックシンドロームまたは脂質異常症の処置および / または予防のため

50

の、請求項 8 または請求項 9 に記載の医薬。

【請求項 1 2】

Q が、塩素、臭素またはヨウ素を表す、請求項 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、新規置換アリアルオキサゾール誘導体、それらの製造方法、疾患の処置および/または予防のためのそれらの使用、並びに、疾患の処置および/または予防用、好ましくは心血管障害および代謝性障害の処置および/または予防用の医薬を製造するためのそれらの使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

プリンヌクレオシドのアデノシンは、全ての細胞に存在し、多数の生理的および病態生理的刺激により放出される。アデノシンは、アデノシン - 5' - リン酸 (AMP) および 5 - アデノシルホモシステインの分解における中間体として細胞内で形成されるが、細胞から放出され得、その場合、それは、特定の受容体に結合することにより、ホルモン様物質または神経伝達物質として作用する。

【0003】

正常酸素圧条件下では、細胞外空間の遊離アデノシンの濃度は非常に低い。しかしながら、虚血または低酸素条件下では、冒された器官におけるアデノシンの細胞外濃度は劇的に上昇する。かくして、例えば、アデノシンが血小板凝集を阻害し、冠動脈への血液供給を増加させることが知られている。さらに、それは、血圧に、心拍数に、神経伝達物質の放出に、そしてリンパ球の分化に作用する。脂肪細胞では、アデノシンは、脂肪分解を阻害でき、かくして血中の遊離脂肪酸およびトリグリセリドの濃度を低下させる。

20

【0004】

これらのアデノシンの作用の目的は、冒された器官の酸素供給を増加させること、および/または、その器官の代謝を虚血または低酸素条件下の器官の血液供給に適合させるために、これらの器官の代謝を低下させることである。

【0005】

アデノシンの作用は、特異的受容体により媒介される。今日までに、サブタイプ A 1、A 2 a、A 2 b および A 3 が知られている。本発明によると、「アデノシン受容体選択的リガンド」は、アデノシン受容体の 1 つまたはそれ以上のサブタイプに選択的に結合し、かくしてアデノシンの作用を模倣する (アデノシンアゴニスト) か、または、その作用を遮断する (アデノシンアンタゴニスト) 物質である。

30

【0006】

これらのアデノシン受容体の作用は、メッセンジャー cAMP により細胞内で媒介される。アデノシンの A 2 a または A 2 b 受容体への結合の場合、細胞内 cAMP は膜結合アデニル酸シクラーゼの活性化を介して増加し、一方、アデノシンの A 1 または A 3 受容体への結合は、アデニル酸シクラーゼの阻害を介して細胞内 cAMP 濃度の低下をもたらす。

40

【0007】

心血管系では、アデノシン受容体の活性化の主要な結果は：A 1 受容体を介する徐脈、負の変力作用および虚血に対する心臓の保護 (「プレコンディショニング」)、A 2 a および A 2 b 受容体を介する血管の拡張、並びに、A 2 b 受容体を介する線維芽細胞および平滑筋細胞の増殖の阻害である。

【0008】

A 1 アゴニスト (好ましくは G_i タンパク質を介して共役する) の場合、細胞内 cAMP 濃度の低下が観察される (好ましくは、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激の後)。対応して、A 2 a および A 2 b アゴニスト (好ましくは G_s タンパク質を介して共役する) は、その細胞における cAMP 濃度の増加を導き、A 2 a および

50

A 2 b アントゴニストは、低下を導く。A 2 受容体の場合、フォルスコリンによるアデニル酸シクラーゼの直接的予刺激には利益がない。

【 0 0 0 9 】

ヒトでは、特異的 A 1 アゴニストによる A 1 受容体の活性化は、血圧に影響を与えずに、心拍数依存性の心拍数の低下をもたらす。従って、選択的 A 1 アゴニストは、とりわけ、狭心症および心房細動の処置に適当であり得る。

【 0 0 1 0 】

アデノシンまたは特異的 A 2 b アゴニストによる A 2 b 受容体の活性化は、血管の拡張を介して、血圧の低下を導く。血圧の低下は、心拍数の反映的增加を伴う。心拍数の増加は、特異的 A 1 アゴニストを使用する A 1 受容体の活性化により低減することができる。

10

【 0 0 1 1 】

選択的 A 1 / A 2 b アゴニストの血管系および心拍数に対する作用の組合せは、かくして、関連する心拍数の増加を伴わずに、血圧の全身的低下をもたらす。このような薬学的プロファイルを有するデュアルの A 1 / A 2 b アゴニストは、例えば、ヒトの高血圧症の処置に用い得る。

【 0 0 1 2 】

脂肪細胞では、A 1 および A 2 b 受容体の活性化は、脂肪分解の阻害を導く。かくして、A 1 および A 1 / A 2 b アゴニストの脂肪代謝に対する選択的または複合的作用は、遊離脂肪酸およびトリグリセリドの低下をもたらす。次いで、脂質の低下は、メタボリックシンドロームおよび糖尿病の患者において、インシュリン耐性の低下および症状の改善を導く。

20

【 0 0 1 3 】

上述の受容体選択性は、対応する c D N A の安定的形質移入後に問題の受容体サブタイプを発現する細胞株に対する物質の効果により判定できる [刊行物 M. E. Olah, H. Ren, J. Ostrowski, K. A. Jacobson, G. L. Stiles, "Cloning, expression, and characterization of the unique bovine A1 adenosine receptor. Studies on the ligand binding site by site-directed mutagenesis" in J. Biol. Chem. 267 (1992), pages 10764-10770 を参照、その開示を出典明示により完全に本明細書の一部とする]。

【 0 0 1 4 】

30

かかる細胞株に対する物質の効果は、細胞内メッセンジャー c A M P の生化学的測定によりモニターできる [刊行物 K. N. Klotz, J. Hessling, J. Hegler, C. Owman, B. Kull, B. B. Fredholm, M. J. Lohse, "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells" in Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357 (1998), pages 1-9 を参照、その開示を出典明示により完全に本明細書の一部とする]。

【 0 0 1 5 】

先行技術から知られている「アデノシン受容体特異的」リガンドは、主に、天然アデノシンを基礎とする誘導体である [S.-A. Poulsen and R. J. Quinn, "Adenosine receptors: New opportunities for future drugs" in Bioorganic and Medicinal Chemistry 6 (1998), pages 619-641]。しかしながら、この構造タイプのアデノシンリガンドの殆どは、それらの作用が真に受容体特異的ではなく、それらの活性が天然アデノシンのものより低いか、または経口投与後に非常に弱い活性しか有さないという不利益を有する。従って、それらは主に実験目的でのみ使用される。

40

【 0 0 1 6 】

W O 0 1 / 2 5 2 1 0、W O 0 2 / 0 7 0 4 8 4 および W O 0 2 / 0 7 0 4 8 5 は、障害の処置用のアデノシン受容体リガンドとして、置換 2 - チオ - または 2 - オキシ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - フェニル - 6 - アミノピリジン類を記載している。W O 0 3 / 0 5 3 4 4 1 は、特異的に置換された 2 - チオ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - フェニル - 6 - アミノピリジン類を、アデノシン A 1 受容体の選択的リガンドとして記載しており、W O 2 0 0

50

6 / 0 2 7 1 4 2 は、高血圧および他の心血管障害の処置用のデュアルのアデノシン A 1 / A 2 b アゴニストとして、置換フェニルアミノチアゾール誘導体の特許請求している。しかしながら、これらの化合物のいくつかは、それらの物理化学的特性、例えば、それらの溶解性および/または製剤化能 (formulability)、または、それらのインビボの特性、例えば、それらの薬物動態学的挙動、それらの用量活性関係、および/または、それらの代謝経路に関して、欠点を有することが判明した。

【 0 0 1 7 】

さらに、W O 0 1 / 6 2 2 3 3 は、様々なピリジンおよびピリミジン誘導体およびそれらのアデノシン受容体モジュレーターとしての使用を開示している。泌尿器障害の処置用のカルシウム依存性カリウムチャンネル開口薬としての置換 3, 5 - ジシアノピリジン類は、E P 1 3 0 2 4 6 3 - A 1 で特許請求されている。W O 2 0 0 4 / 0 5 4 5 0 5 は、T N F に媒介される障害の処置用の M K 2 阻害剤としてのアミノシアノピリジン誘導体の使用の特許請求している。4 - アリール - または 4 - ヘテロアリール - 置換アミノシアノピリジン類のアンドロゲン受容体モジュレーターとしての使用は、U S 2 0 0 5 / 0 1 8 2 1 0 5 に記載されている。

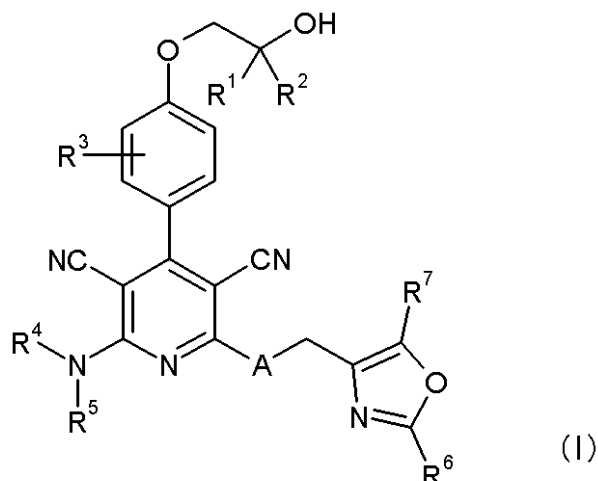
【 0 0 1 8 】

アデノシン A 1 受容体の選択的アゴニストとして、または、アデノシン A 1 および A 2 b 受容体の選択的デュアルアゴニストとして作用し、それ自体、特に、高血圧、狭心症、心筋梗塞、心不全および心房細動などの心血管障害の、メタボリックシンドロームの、糖尿病および異脂肪血症の処置および/または予防に適し、そしてまた、移植および外科的介入中の器官の保護に適し、そして、さらに先行技術から知られている化合物と比較して改善された治療的プロファイルを有する新規化合物を提供することが、本発明の目的であった。

【 0 0 1 9 】

本発明は、式 (I)

【 化 1 】



[式中、

A は、O または S を表し、

R¹ は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

R² は、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシまたは 3 個までのフッ素により置換されていてもよいが、

または、

R¹ および R² は、相互に結合して、それらが結合している炭素原子と一体となって、シクロプロパンまたはシクロブタン環を形成しており、

R³ は、水素、ハロゲンまたは (C₁ - C₄) - アルキルを表し、

R⁴ および R⁵ は、同一であるかまたは異なり、相互に独立して、水素または (C₁ - C₆) - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アミノ、

10

20

30

40

50

モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノ、カルボキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよび4員ないし7員の複素環からなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、ここで、上述の複素環は、N、OおよびSからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび(C₁ - C₄) - アルコキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよいが、

または、

R⁴ および R⁵ は、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員ないし7員の複素環を形成しており、これは、N、OおよびSからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有し、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシル、オキソおよび(C₁ - C₄) - アルコキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

そして、(i)

R⁶ は、(C₆ - C₁₀) - アリール、または、N、OおよびSからなる群から3個までの環内ヘテロ原子を有する5員ないし10員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルは、ハロゲン、ニトロ、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、モノ - (C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換

そして、

R⁷ は、水素、フッ素、塩素、(C₁ - C₄) - アルキル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはフェニルを表し、ここで、(C₁ - C₄) - アルキルは、ヒドロキシルまたは(C₁ - C₄) - アルコキシにより置換されていてもよく、そして、フェニルは、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキルまたはトリフルオロメチルにより置換されていてもよい、

または、(ii)

R⁶ は、水素または(C₁ - C₄) - アルキルを表し、

そして、

R⁷ は、フェニル、または、N、OおよびSからなる群から2個までの環内ヘテロ原子を有する5員もしくは6員のヘテロアリールを表し、これらのラジカルは、各場合で、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキルおよびトリフルオロメチルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい、

のいずれかである]

の化合物、または、それらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物を提供する。

【0020】

本発明による化合物は、式(I)の化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、式(I)に包含され、下記の式で言及される化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、並びに、式(I)に包含され、例示的实施態様として下記で言及される化合物並びにそれらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である(式(I)に包含され、下記で言及される化合物が、既に塩、溶媒和物および塩の溶媒和物ではない場合)。

【0021】

本発明による化合物は、それらの構造に依存して、立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー)で存在し得る。従って、本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの各々の混合物を包含する。立体異性体的に純粋な構成成分は、かかるエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーの混合物から、既知方法で単離できる。

本発明による化合物が互変異性体として存在できる場合、本発明は全ての互変異性体を包含する。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の目的上、好ましい塩は、本発明による化合物の生理的に許容し得る塩である。また、それら自体は医薬適用に適さないが、例えば、本発明による化合物の単離または精製に使用できる塩も含まれる。

【0023】

本発明による化合物の生理的に許容し得る塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩が含まれる。

【0024】

本発明による化合物の生理的に許容し得る塩には、また、常套の塩基の塩、例えば、そして好ましくは、アルカリ金属塩（例えばナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニアまたは1個ないし16個の炭素原子を有する有機アミン類（例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミンおよびN-メチルピペリジン）から誘導されるアンモニウム塩が含まれる。

【0025】

溶媒和物は、本発明の目的上、固体または液体状態で溶媒分子との配位により錯体を形成している本発明による化合物の形態を表す。水和物は、配位が水と起こる、溶媒和物の特別な形態である。本発明の目的上、好ましい溶媒和物は水和物である。

【0026】

加えて、本発明はまた、本発明による化合物のプロドラッグも包含する。用語「プロドラッグ」は、それら自体は生物学的に活性であっても不活性であってもよいが、それらの体内残存時間中に、本発明による化合物に（例えば代謝的または加水分解的に）変換される化合物を包含する。

【0027】

本発明の目的上、断りのない限り、置換基は以下の意味を有する：

本発明の目的上、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、各々1個ないし6個および1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。好ましいのは、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、1-エチルプロピル、n-ペンチルおよびn-ヘキシル。

【0028】

本発明の目的上、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシは、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルを表す。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシおよびtert-ブトキシ。

【0029】

本発明の目的上、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルは、カルボニル基を介して結合している、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルコキシラジカルを表す。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよびtert-ブトキシカルボニル。

【0030】

本発明の目的上、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノは、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基を表す。以下のラジカル

10

20

30

40

50

は、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノおよび *tert*-ブチルアミノ。

【0031】

本発明の目的上、モノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニルは、カルボニル基を介して結合しており、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基を表す。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、*n*-プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、*n*-ブチルアミノカルボニルおよび *tert*-ブチルアミノカルボニル。

10

【0032】

本発明の目的上、ジ-(C₁-C₄)-アルキルアミノは、2個の同一かまたは異なる、1個ないし4個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル置換基を有するアミノ基を表す。以下のラジカルは、例として、そして好ましいものとして言及し得る：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-*n*-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-*n*-プロピルアミノ、N,N-ジイソプロピルアミノ、N-*n*-ブチル-N-メチルアミノおよび N-*tert*-ブチル-N-メチルアミノ。

【0033】

本発明の目的上、(C₆-C₁₀)-アリールは、6個または10個の環内炭素原子を有する芳香族性炭素環を表す。好ましいアリールラジカルは、フェニルおよびナフチルである。

20

【0034】

本発明の目的上、4員ないし7員の複素環は、N、OおよびSからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、環内炭素原子を介して、または、必要に応じて、環内窒素原子を介して結合している、全部で4個ないし7個の環内原子を有する飽和複素環を表す。好ましいのは、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を有する4員ないし6員の複素環である。以下のラジカルは、例として言及し得る：アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロアゼピニル、および、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピニル。好ましいのは、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルおよびモルホリニルである。

30

【0035】

本発明の目的上、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノまたはモルホリノラジカルは、それぞれ、各々の環内窒素原子を介して結合しているアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびモルホリン環である。

【0036】

本発明の目的上、5員ないし10員のヘテロアリールは、N、OおよびSからなる群から3個までの同一かまたは異なる環内ヘテロ原子を含有し、環内炭素原子を介して、または、必要に応じて、環内窒素原子を介して結合している、全部で5個ないし10個の環内原子を有する単環式または必要に応じて二環式の芳香族性複素環（複素芳香族）を表す。以下のラジカルは、例として言及し得る：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ピラゾロ[3,4-*b*]ピリジニル。好ましいのは、N、OおよびSからなる群から2個までの環内ヘテロ原子を有する単環式の5員または6員のヘテロアリールラジカ

40

50

ル、例えば、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルである。

【0037】

本発明の目的上、八口ゲンには、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。好ましいのは、塩素またはフッ素である。

【0038】

本発明による化合物中のラジカルが置換されているとき、そのラジカルは、断りのない限り、一置換または多置換されていてよい。本発明の目的上、1個より多く存在する全てのラジカルの意味は、相互に独立している。好ましいのは、1個、2個または3個の同一かまたは異なる置換基による置換である。ことさら特に好ましいのは、1個または2個の同一かまたは異なる置換基による置換である。

【0039】

本発明の目的上、好ましいのは、式中、

Aが、OまたはSを表し、

R¹が、水素またはメチルを表し、

R²が、水素、メチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチルまたはトリフルオロメチルを表し、

R³が、水素、フッ素またはメチルを表し、

R⁴が、水素または(C₁-C₄)-アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、(C₁-C₄)-アルコキシ、アミノ、モノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノ、ジ-(C₁-C₄)-アルキルアミノ、カルボキシルおよび4員ないし6員の複素環からなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、ここで、上述の複素環は、NおよびOからなる群から1個または2個の環内ヘテロ原子を含有し、メチル、ヒドロキシおよびメトキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

R⁵が、水素またはメチルを表すか、

または、

R⁴およびR⁵が、それらが結合している窒素原子と一体となって、4員ないし6員の複素環を形成しており、これは、NおよびOからなる群からさらなる環内ヘテロ原子を含有していてもよく、メチル、ヒドロキシルおよび/またはメトキシからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、

そして、(i)

R⁶が、フェニル、ピリジルまたはチエニルを表し、これらは、各場合で、フッ素、塩素、シアノ、(C₁-C₄)-アルキル、トリフルオロメチル、(C₁-C₄)-アルコキシ、トリフルオロメトキシ、モノ-(C₁-C₄)-アルキルアミノカルボニル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換ないし三置換されていてもよく、

そして、

R⁷が、水素、(C₁-C₄)-アルキル、トリフルオロメチル、(C₁-C₄)-アルコキシカルボニル、カルボキシルまたはフェニルを表し、これらは、フッ素または塩素により置換されていてもよい、

または、(ii)

R⁶が、水素を表し、

そして、

R⁷が、フェニルを表し、これは、フッ素、塩素、シアノ、メチルおよびトリフルオロメチルからなる群からの同一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよい、

のいずれかである、

式(I)の化合物、並びに、それらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【 0 0 4 0 】

本発明に関して、特に好ましいのは、式中、
 A が、O または S を表し、
 R¹ が、水素またはメチルを表し、
 R² が、水素、メチル、ヒドロキシメチルまたはトリフルオロメチルを表し、
 R³ が、水素またはフッ素を表し、
 R⁴ が、水素または (C₁ - C₄) - アルキルを表し、これは、ヒドロキシル、アミノ、
 メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノおよびジエチルアミノからなる群からの同
 一であるかまたは異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、
 R⁵ が、水素またはメチルを表すか、
 または、
 R⁴ および R⁵ が、それらが結合している窒素原子と一体となって、アゼチジノ、ピロリ
 ジノもしくはペリジノ環（これらの各々は、ヒドロキシルにより置換されていてもよい
 ）、または、モルホリノ環を形成しており、
 R⁶ が、フェニルまたはチエニルを表し、これらは、各場合で、フッ素、塩素、メチル、
 トリフルオロメチル、メトキシおよびカルボキシルからなる群からの同一であるかまたは
 異なる置換基により一置換または二置換されていてもよく、
 そして、
 R⁷ が、水素、メチル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニルまたはカルボキシルを
 表す、
 式 (I) の化合物、並びに、それらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

10

20

【 0 0 4 1 】

ラジカルの各々の組み合わせまたは好ましい組み合わせで与えられる特定のラジカルの
 定義は、特定の与えられたラジカルの組み合わせから独立して、他の組み合わせの任意の
 ラジカルの定義によっても置き換えられる。

特に好ましいのは、上述の好ましい範囲の 2 つまたはそれ以上の組み合わせである。

【 0 0 4 2 】

本発明に関して、下記の化合物が特に好ましい。

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾ
 ール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェ
 ニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4
 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピ
 リジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 1, 3 - オキサゾ
 ール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェ
 ニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル
] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル]
 オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル
] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル]
 オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 4 - (4 - { [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニ
 ル) - 6 - ({ [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール -
 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - オキサゾ
 ール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキ
 シプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 4 - (4 - { [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニ

30

40

50

- ル) - 6 - ({ [2 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) - 6 - ({ [2 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 4 - { 4 - [({ 6 - アミノ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロボキシ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } チオ) メチル] - 5 - メチル - 1, 3 - オキサゾール - 2 - イル } 安息香酸 ;
- 2 - アミノ - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) - 6 - ({ [2 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 6 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 6 - { [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 6 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] アミノ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル、
- および、
- 2 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル、
- 並びに、それらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【 0 0 4 3 】

本発明に関して、下記の化合物がことさら特に好ましい。

- 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル ;
- 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル]

オキシ}フェニル)ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2,3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル ;
 2 - アミノ - 6 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル ;
 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル ;
 2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル、
 および、
 2 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 6 - (3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル、
 並びに、それらの塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

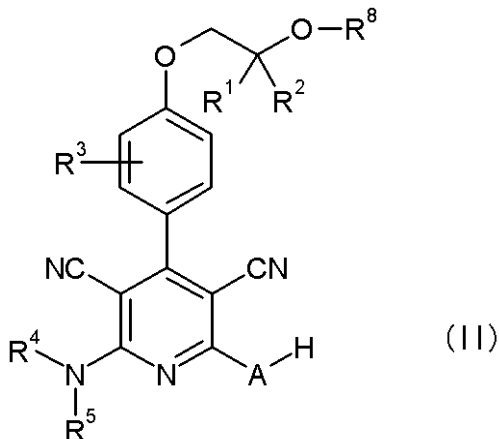
10

【 0 0 4 4 】

本発明は、さらに、本発明による式 (I) の化合物の製造方法を提供し、それは、式 (I I)

20

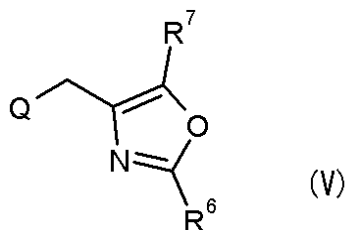
【 化 2 】



30

(式中、A、R¹、R²、R³、R⁴ および R⁵ は、各々上記の意味を有し、
 そして、R⁸ は、水素または一時的なヒドロキシル保護基を表す)
 の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式 (I I I)

【 化 3 】

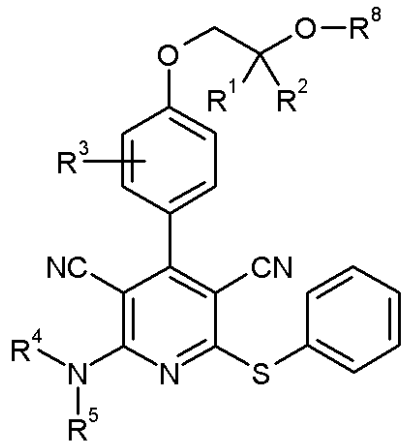


40

(式中、R⁶ および R⁷ は、上記の意味を有し、そして、
 Q は、適する脱離基、好ましくはハロゲン、特に塩素、臭素またはヨウ素を表すか、または、メシレート、トシレートもしくはトリフレートを表す)
 の化合物と反応させるか、
 あるいは、A が O を表すならば、式 (I V)

50

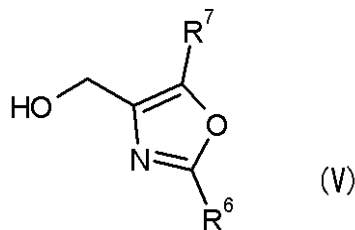
【化4】



(IV)

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^8 は、各々上記の意味を有する) の化合物を、不活性溶媒中、塩基の存在下、式(V)

【化5】



(V)

(式中、 R^6 および R^7 は、上記の意味を有する) の化合物と反応させ、

次いで、存在する保護基を除去し、得られる式(I)の化合物を、必要に応じて、適当な(i) 溶媒および/または(ii) 塩基もしくは酸により、それらの溶媒和物、塩および/または塩の溶媒和物に変換することを特徴とする。

【0045】

この方法では、好都合または必要であれば、式(II)または(IV)の化合物中、または、ラジカル R^2 、 R^4 および/または R^5 中に存在する任意の官能基(例えば、特に、アミノ、ヒドロキシルおよびカルボキシル基)は、一時的な保護形態でも存在し得る。ここで、そのような保護基の導入および除去は、当業者に知られている常套の方法により実施する[例えば、T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999; M. Bodanszky and A. Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlin, 1984 参照]。複数の保護基が存在する場合、除去は、必要に応じて、ワンポット反応で同時に、または、別個の反応段階で実施し得る。

【0046】

好ましいアミノ保護基は、tert-ブトキシカルボニル(Boc)またはベンジルオキシカルボニル(Z)である。カルボキシル基の保護に適するのは、特に、対応するメチル、エチルまたはtert-ブチルエステルである。ヒドロキシル官能基には、使用する保護基は、好ましくはベンジルまたはシリル基、例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリルまたはジメチルフェニルシリルである。1,2-または1,3-ジオール基が存在するならば、好ましいのは、アセトンまたはシクロヘキサノン(1,3-ジオキソランまたは1,3-ジオキサソ)などの対称ケトンから誘導されるケタールを共通の保護基として使用することである。

【0047】

例示的に、上記の方法は下記反応スキーム1および2により例示説明できる：

スキーム1

10

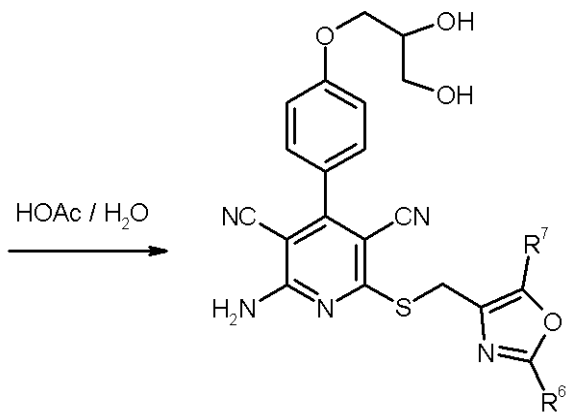
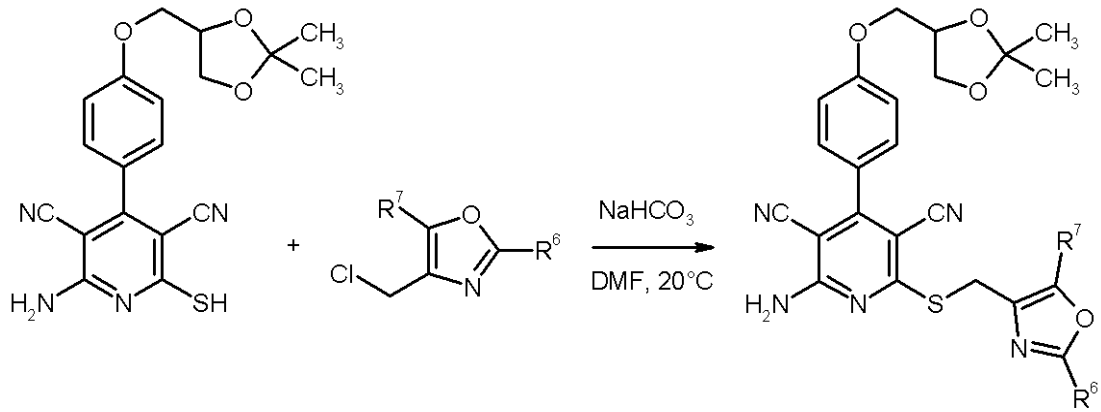
20

30

40

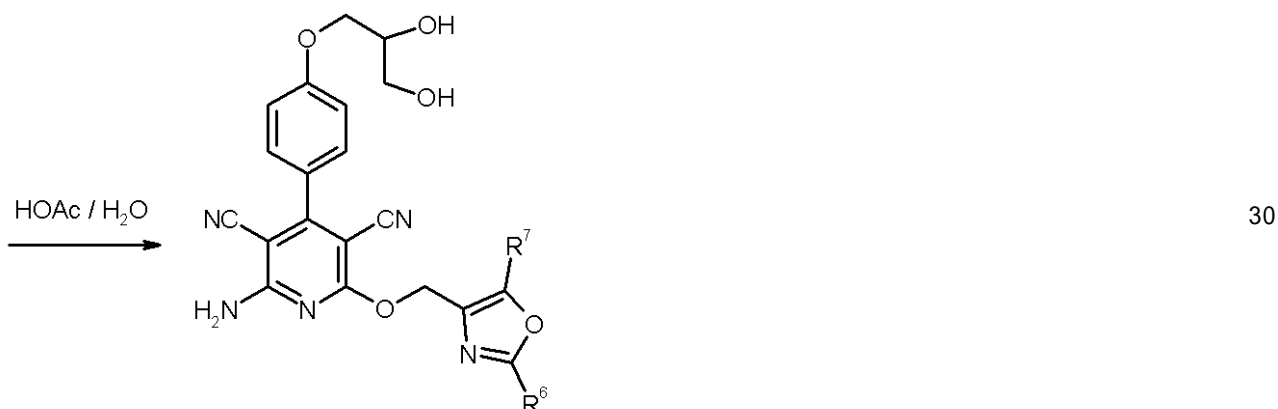
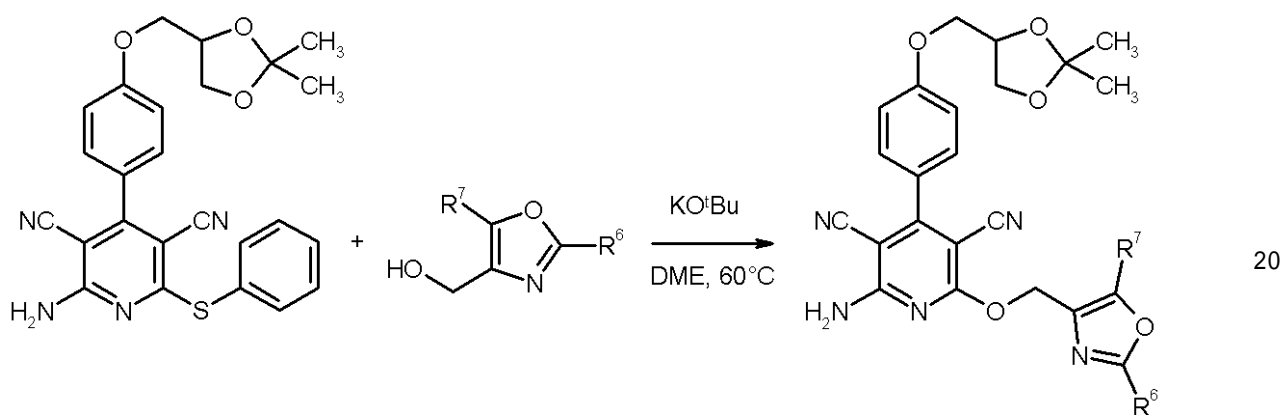
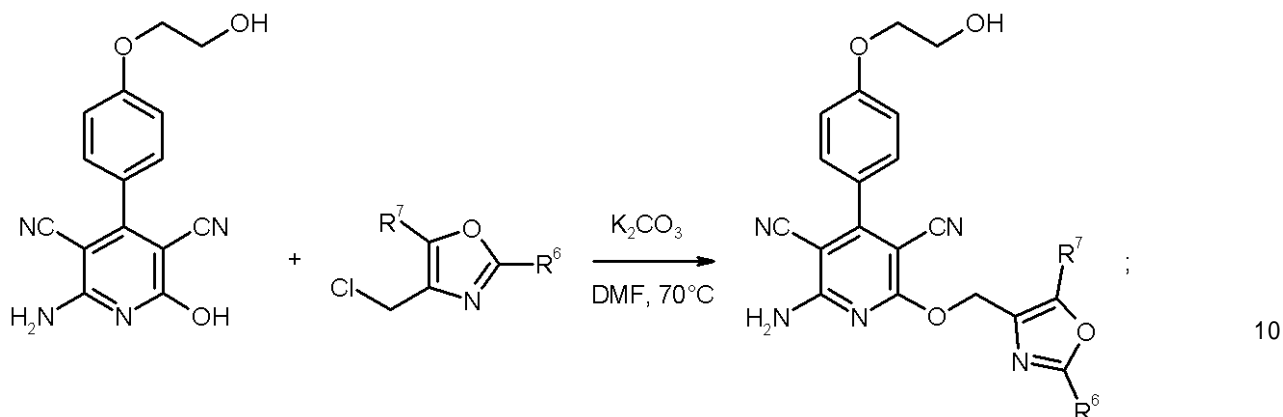
50

【化6】



【0048】
スキーム2

【化7】



【0049】

反応(I I) + (I I I)に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、メチルtert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、トリクロロメタンおよびクロロベンゼンなどの塩素化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリジノン(NMP)、アセトニトリルまたはピリジンなどの他の溶媒が含まれる。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、ジメチルホルムアミドを使用することである。

【0050】

この反応に適する塩基は、常套の無機または有機塩基である。これらには、好ましくは、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウムなどのアル

10

20

30

40

50

カリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウムまたは重炭酸カリウムなどのアルカリ金属重炭酸塩、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシド、または、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類、ブチルリチウムまたはフェニルリチウムなどの有機金属化合物、または、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)または1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン(DBN)などの有機アミン類が含まれる。好ましいのは、アルカリ金属炭酸塩およびアルカリ金属重炭酸塩、例えば、炭酸カリウムおよび重炭酸ナトリウムである。

10

【0051】

ここで、塩基は、式(II)の化合物1molにつき、1ないし10mol、好ましくは1ないし5mol、特に1ないし3molの量で用いることができる。

【0052】

反応(II)+(III)は、一般的に、-78 ないし+140 の温度範囲で、好ましくは-20 ないし+100 の範囲で、特に0 ないし+60 (A=Sについて)または+20 ないし+100 (A=Oについて)で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧(例えば、0.5ないし5barの範囲)で実施できる。一般に、この反応は、大気圧で実施する。

20

【0053】

反応(IV)+(V)に適する不活性溶媒は、特に、ジエチルエーテル、メチル *tert*-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、N-メチルピロリジノン(NMP)およびピリジンなどの双極性溶媒である。これらの溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましいのは、1,2-ジメトキシエタンを使用することである。

【0054】

この反応に適する塩基は、特に、ナトリウムメトキシドまたはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシド、または、ナトリウム *tert*-ブトキシドもしくはカリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド類、ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類、または、ブチルリチウムもしくはフェニルリチウムなどの有機金属化合物である。好ましいのは、カリウム *tert*-ブトキシドを使用することである。

30

【0055】

ここで、塩基は、一般的に、式(V)の化合物1molにつき、1ないし1.25molの量で、好ましくは等モル量で用いる。

40

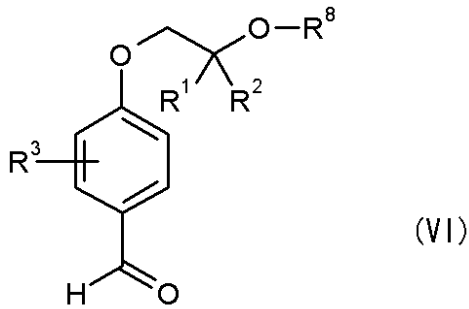
【0056】

反応(IV)+(V)は、一般的に、-20 ないし+120 の温度範囲で、好ましくは+20 ないし+100 で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧(例えば、0.5ないし5barの範囲)で実施できる。一般に、この反応は、大気圧で実施する。

【0057】

文献から知られている方法と同様に、AがSを表し、R⁴およびR⁵が水素を表す式(II)の化合物は、例えば、式(VI)

【化 8】



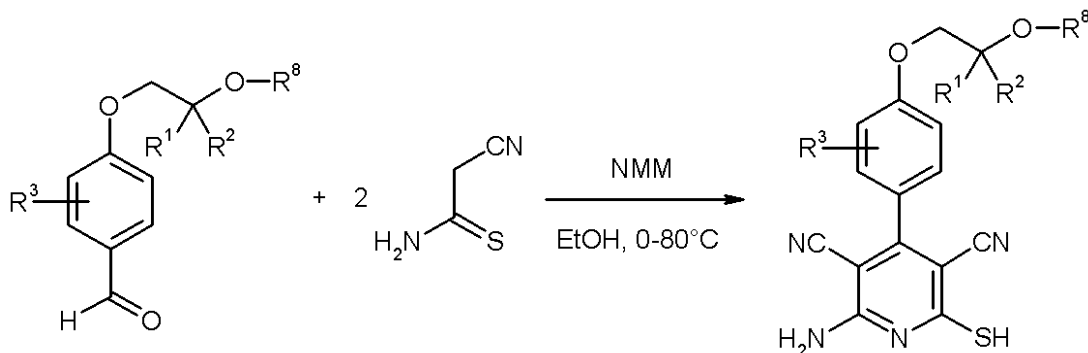
10

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^8 は、上記の意味を有する)
 のアルデヒドを、塩基の存在下、2当量のシアノチオアセトアミドと反応させることにより、製造できる[スキーム3参照; 例えば、Dyachenko et al., Russ. J. Chem. 33 (7), 1014-1017 (1997), 34 (4), 557-563 (1998); Dyachenko et al., Chemistry of Heterocyclic 化合物s 34 (2), 188-194 (1998); Qintela et al., Eur. J. Med. Chem. 33, 887-897 (1998); Kandeel et al., Z. Naturforsch. 42b, 107-111 (1987); Reddy et al., J. Med. Chem. 49, 607-615 (2006); Evdokimov et al., Org. Lett. 8, 899-902 (2006)参照]。

【0058】

スキーム3

【化 9】



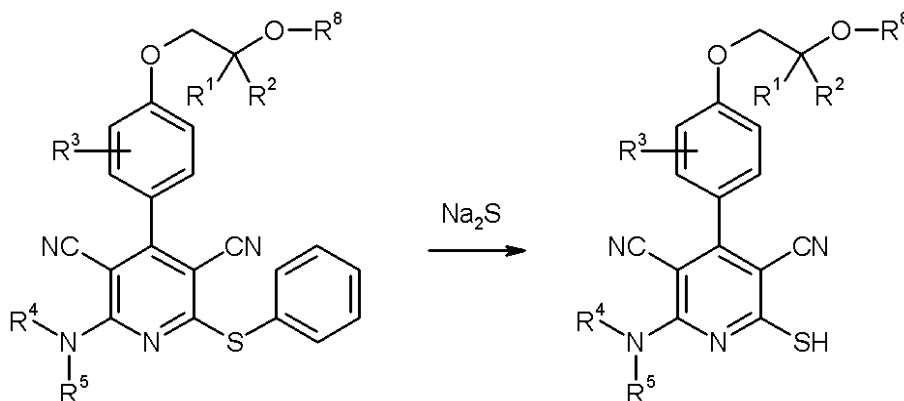
30

【0059】

AがSを表す式(II)の化合物は、式(IV)の化合物から、アルカリ金属硫化物との反応により製造することもできる。この製造方法は、下記の式のスキームにより例示される:

スキーム4

【化 10】



40

【0060】

使用するアルカリ金属硫化物は、好ましくは、式(IV)の化合物1モルにつき、1な

50

いし10molの量、好ましくは1ないし8molの量、特に1ないし5molの量の硫化ナトリウムである。

【0061】

この工程に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノールおよび*tert*-ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドまたは*n*-メチルピロリジノンなどの双極性溶媒が含まれる。同様に、水は溶媒としての使用に適する。上述の溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒はジメチルホルムアミドである。

10

【0062】

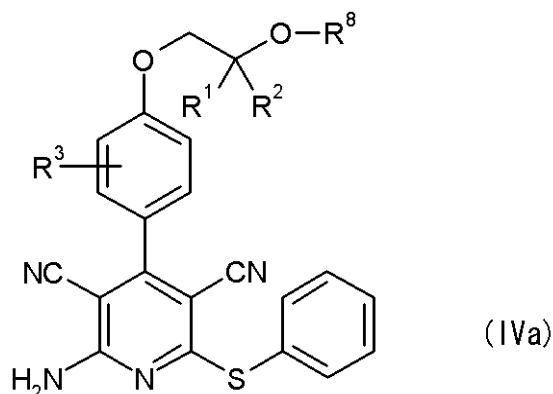
この反応は、一般的に、0 ないし+180 の温度範囲で、好ましくは+20 ないし+120 の範囲で、特に+40 ないし+100 で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧（例えば、0.5ないし5barの範囲）で実施できる。一般に、この反応は、大気圧で実施する。

【0063】

2個のラジカルR⁴およびR⁵の少なくとも一方が水素を表さない式(IV)の化合物は、式(IVa)

20

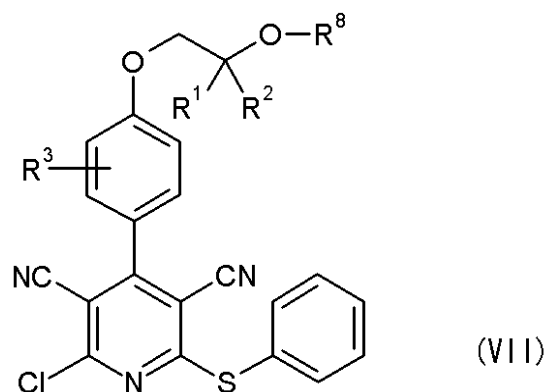
【化11】



30

(式中、R¹、R²、R³およびR⁸は、各々上記の意味を有する)の化合物を、先ず、塩化銅(II)および亜硝酸イソアミルに適する溶媒中で用いて、式(VII)

【化12】



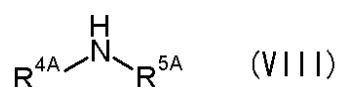
40

(式中、R¹、R²、R³およびR⁸は、各々上記の意味を有する)

50

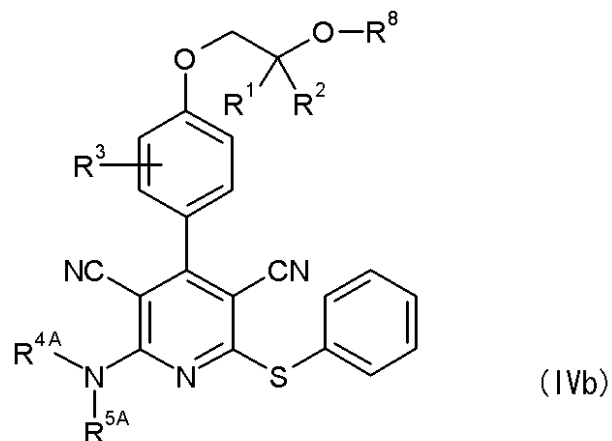
の化合物に変換し、続いて、式(VIII)

【化13】



(式中、 R^{4A} は、上記 R^4 の意味を有し、
 R^{5A} は、上記 R^5 の意味を有し、
 しかし、2個のラジカルのうち少なくとも一方は水素を表さない)
 の化合物との反応により、式(IVb)

【化14】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4A} 、 R^{5A} および R^8 は、各々上記の意味を有する)
 の化合物を得、

次いで、必要に応じて、上記の通りにアルカリ金属硫化物を利用して、AがSを表し、2
 個のラジカル R^4 および R^5 のうち少なくとも一方が水素を表さない、対応する式(II)
 の化合物に変換できる。

【0064】

この方法は、下記反応スキームにより例示説明できる：

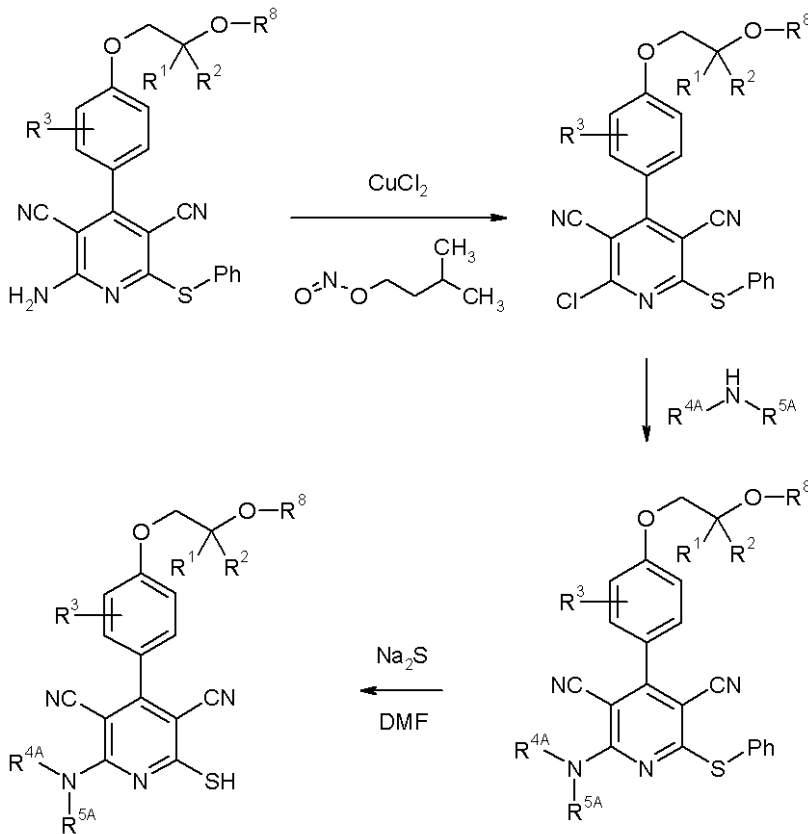
スキーム5

10

20

30

【化15】



10

20

[Ph = フェニル]

【0065】

工程 (IVa) (VII) は、一般的に、式 (IVa) の化合物 1 mol につき、塩化銅 (II) 2 ないし 12 mol および亜硝酸イソアミル 2 ないし 12 mol のモル比を使用して実施する。

【0066】

この工程に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、ジエチルエーテルおよびテトラヒドロフランなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエステル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルもしくはピリジンなどの他の溶媒が含まれる。これらの溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒は、アセトニトリルおよびジメチルホルムアミドである。

30

【0067】

この反応は、一般的に、-78 ないし +180 の温度範囲で、好ましくは +20 ないし +100 の範囲で、特に +20 ないし +60 で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧 (例えば、0.5 ないし 5 bar の範囲) で実施できる。一般に、この反応は、大気圧で実施する。

40

【0068】

工程 (VII) + (VII) (IVb) は、一般的に、式 (VII) の化合物 1 mol につき、式 (VII) の化合物 1 ないし 8 mol のモル比を使用して実施する。

【0069】

この工程に適する溶媒は、反応条件下で不活性である全ての有機溶媒である。これらには、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類、アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどの非環式および環式エーテル類、酢酸エチルまたは酢酸ブチルなどのエス

50

テル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサンおよびシクロヘキサンなどの炭化水素類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンおよびクロロベンゼンなどの塩化炭化水素類、または、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ピリジンまたはジメチルスルホキシドなどの他の溶媒が含まれる。同様に、水は溶媒としての使用に適する。これらの溶媒の混合物を使用することも可能である。好ましい溶媒はジメチルホルムアミドである。

【0070】

この反応は、一般的に、0 ないし +180 の温度範囲で、好ましくは +20 ないし +120 の範囲で、特に +20 ないし +100 で実施する。この反応は、大気圧、加圧または減圧（例えば、0.5 ないし 5 bar の範囲）で実施できる。一般に、この反応は、大気圧で実施する。

10

【0071】

式 (IVa) の化合物は、式 (VI) の化合物から、文献に記載の方法と同様に製造できる [例えば、Kambe et al., *Synthesis*, 531-533 (1981); Elnagdi et al., *Z. Naturforsch.* 47b, 572-578 (1991); Reddy et al., *J. Med. Chem.* 49, 607-615 (2006); Evdokimov et al., *Org. Lett.* 8, 899-902 (2006) 参照]。

【0072】

式 (VII) の化合物は、購入できるか、当業者に知られているか、または、常套の方法により製造できる。

【0073】

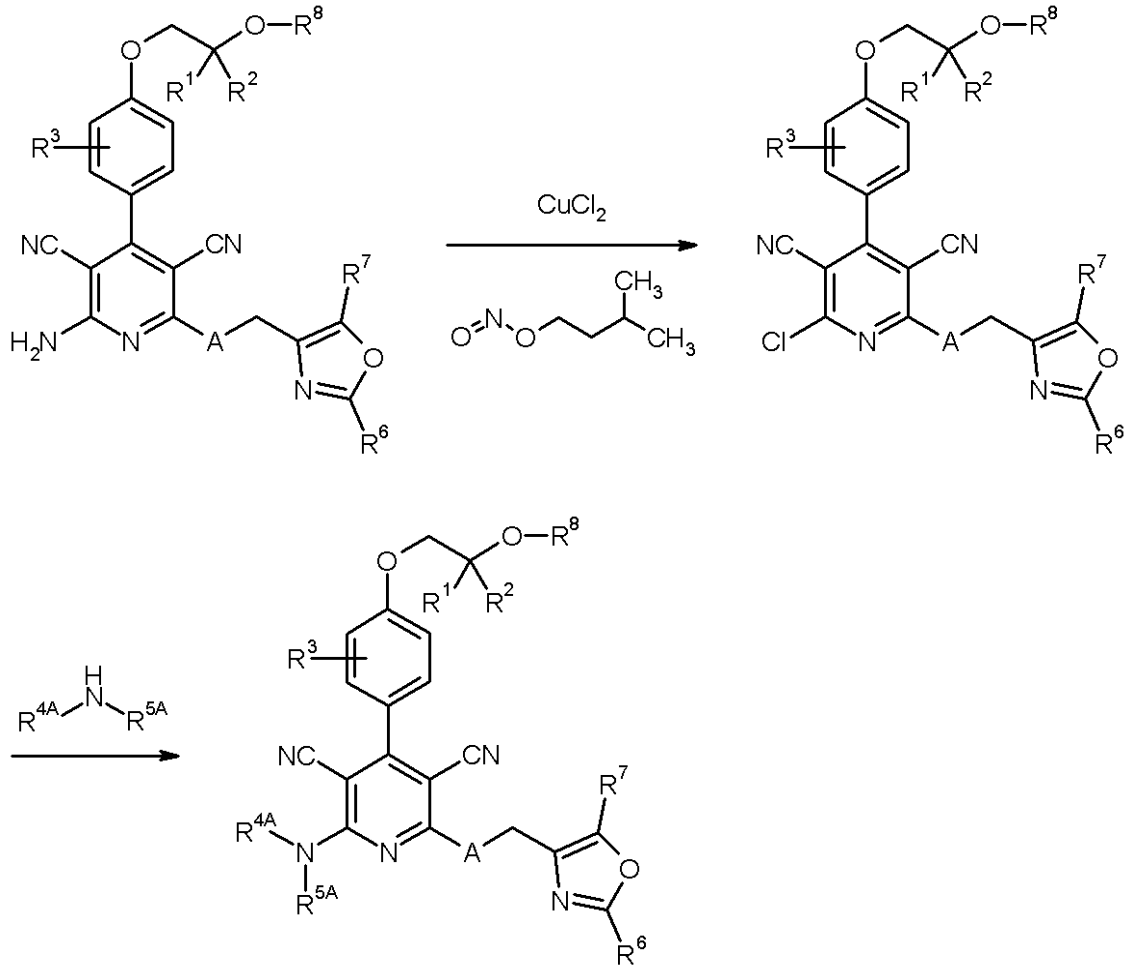
必要に応じて、 R^4 および R^5 の両方が水素を表す式 (I) の化合物を、反応順序 (IVa) (VII) (IVb) と同様に、2 個のラジカル R^4 および R^5 の少なくとも 1 個が水素を表さない対応する化合物に変換することも可能であり、ここで、必要に応じて、他の官能基の一時的な保護が好都合である。この変法を、下記の反応スキームで例示説明する：

20

【0074】

スキーム 6

【化16】



【0075】

この方法の経路のために、順序(IVa) (VII) (IVb)について上記した溶媒、反応温度およびモル比などの反応パラメーターを同様に使用する。

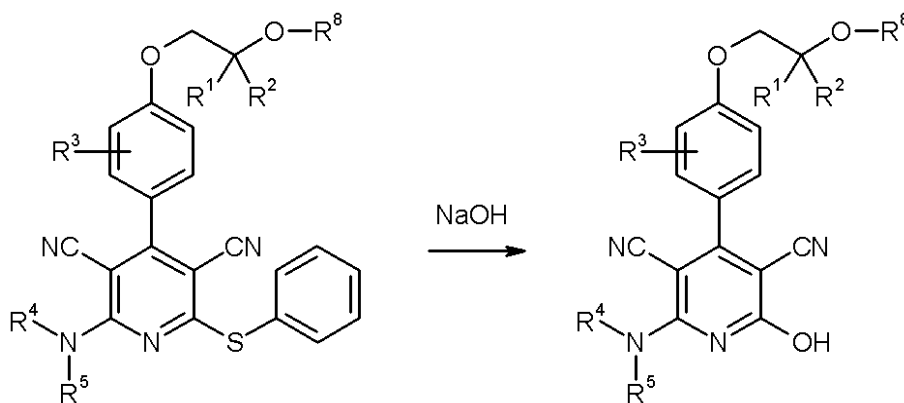
30

【0076】

AがOを表す式(II)の化合物は、式(IV)の化合物から、アルカリ金属水酸化物と共に加熱することにより得ることができる。この製造方法を、下記の反応スキームにより例示説明する：

スキーム7

【化17】



【0077】

使用するアルカリ金属水酸化物は、好ましくは、過剰の水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムである。適する溶媒は、特に、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イ

50

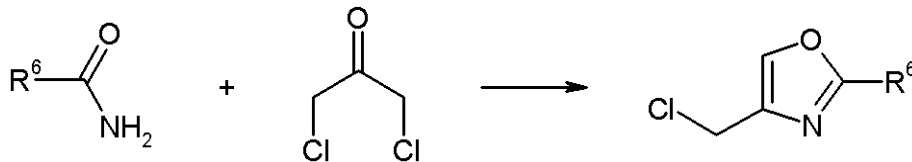
ソプロパノール、*n*-ブタノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類、および、それらの水との混合物である。この反応は、一般的に、+20 ないし +120 の温度範囲で、好ましくは +50 ないし +100 で実施する。

【0078】

式(III)の化合物は、購入できるか、文献から知られているか、または、文献から知られている方法により製造できる。例えば、アミドを1,3-ジハロアセトンと反応させることにより、2-置換オキサゾール誘導体を得ることが可能である(スキーム8参照)：

スキーム8

【化18】



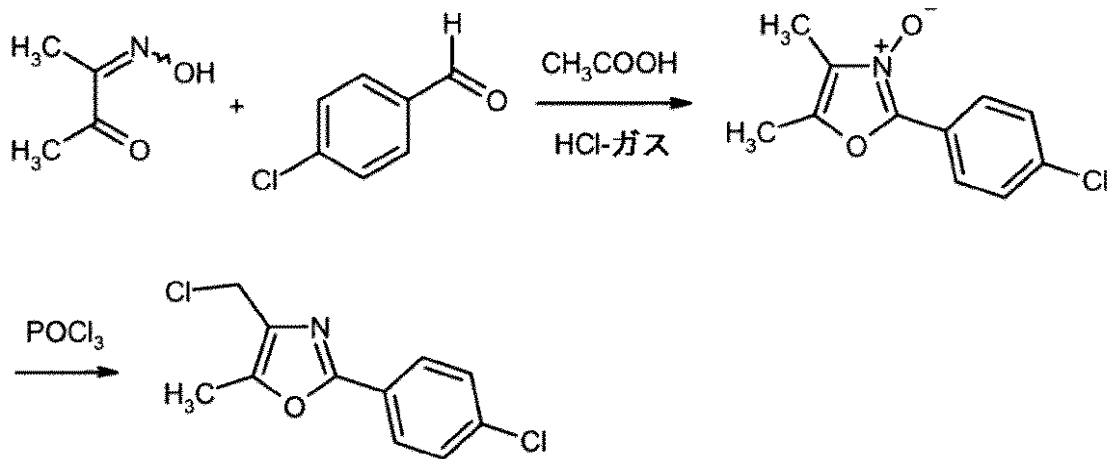
10

【0079】

式(III)の2,5-二置換オキサゾール誘導体は、文献から知られている方法と同様に、例えば、下記反応スキーム9に例示的に記載する通りに、製造できる：

スキーム9

【化19】



20

30

[例えば、Y. Goto et al., Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057 参照]。

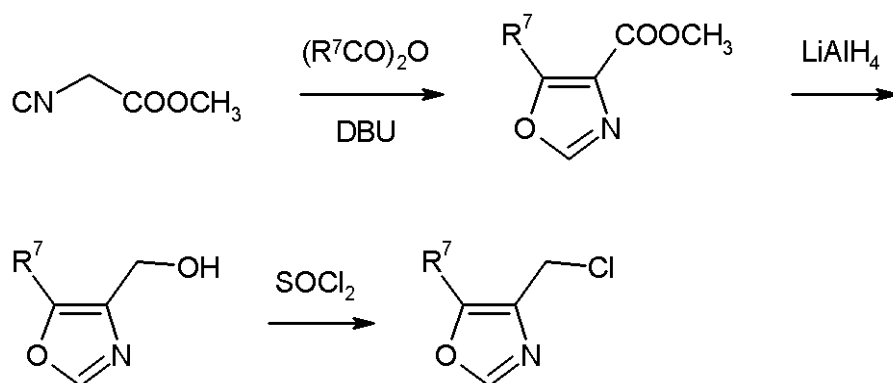
【0080】

式(III)の5位で置換されているオキサゾール誘導体は、例えば、対応するオキサゾール-4-カルボン酸エステル(これは、 α -イソシアナトアセテート類のアシル化により入手できる)の還元とその後のハロゲン化により、得ることができる(スキーム10参照)：

スキーム10

40

【化 2 0】



10

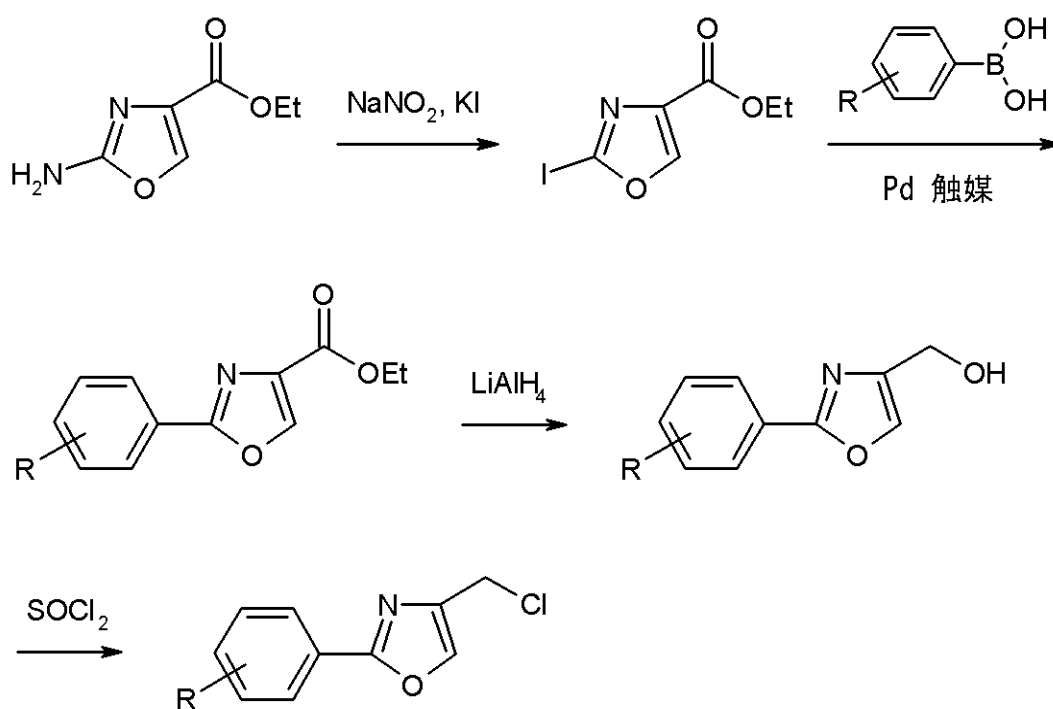
[例えば、M. Suzuki et al., J. Org. Chem. 1973, 38, 3571-3575参照]。

【 0 0 8 1】

式 (I I I) の 2 - アリールオキサゾール誘導体は、スキーム 1 1 に例示的に示す通り、パラジウムに触媒されるアリールボロン酸の 2 - ヨードオキサゾール - 4 - カルボン酸エステルとのカップリングによって得ることもできる：

スキーム 1 1

【化 2 1】



20

30

[例えば、E.A. Krasnokutskaya et al., Synthesis 2007, 1, 81-84; J. Hassan et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469 参照]。

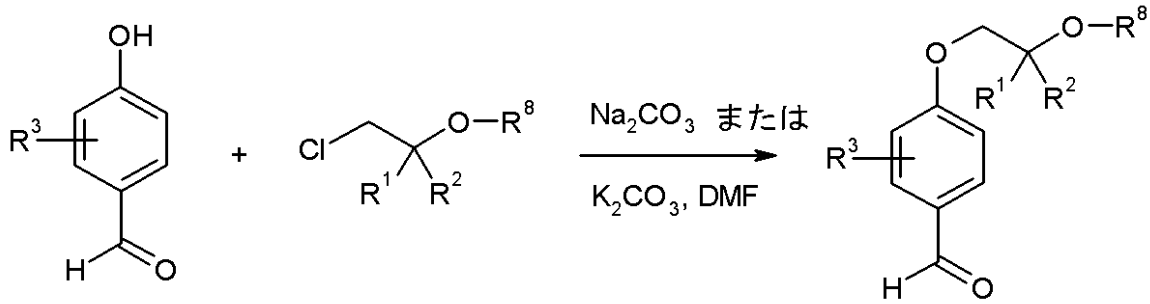
40

【 0 0 8 2】

式 (V I) の化合物は、最終的に、文献から知られているか、または、対応する 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド類から常套の方法で製造できる (スキーム 1 2 参照)：

スキーム 1 2

【化 2 2】



10

【0083】

驚くべき事に、本発明による化合物は、予見できない有用な薬理活性スペクトルを有し、従って、障害、特に心血管障害の予防および/または処置に特に適する。

【0084】

先行技術から知られている物質と比較して、本発明による化合物は、例えば、製剤に直接的に関連する水性/有機溶媒系中での溶解性の増加、経口投与後の長い薬物動態的半減期、および/または、代謝的安定性の増加などの改善された特性プロフィールを有する。

【0085】

本発明による化合物の薬理活性は、アデノシン A 1 および/または A 2 b 受容体の強力な選択的リガンドとしてのそれらの作用により説明できる。ここで、それらは、選択的 A 1 アゴニストまたは選択的デュアル A 1 / A 2 b アゴニストとして作用する。

20

【0086】

本発明に関して、「アデノシン A 1 および/または A 2 b 受容体の選択的リガンド」は、第一に A 1 および/または A 2 b アデノシン受容体サブタイプで顕著な活性が、第 2 に A 2 a および A 3 アデノシン受容体サブタイプで、全くないか、またはかなり弱い活性（10 倍またはそれ以上）が観察できるアデノシン受容体リガンドであり、ここで、活性/選択性の試験方法に関して、セクション B - 1 に記載の試験を参照する。

【0087】

各々の構造次第で、本発明による化合物は、完全または部分アデノシン受容体アゴニストとして作用する。ここで、部分アデノシン受容体アゴニストは、完全アゴニスト（例えば、アデノシン自体）により引き起こされるものよりも弱いアデノシン受容体での機能的応答を引き起こす受容体リガンドとして定義される。従って、部分アゴニストは、受容体の活性化に関して、完全アゴニストよりも低い活性を有する。

30

【0088】

式 (I) の化合物は、単独で、または 1 種もしくはそれ以上の他の活性化化合物と組み合わせて、様々な障害、例えば、特に、高血圧症および他の心血管系の障害（心血管障害）の予防および/または処置、並びに、心臓の損傷後の心臓の保護、および、代謝障害に適する。

【0089】

本発明に関して、心血管系の障害または心血管障害は、高血圧症に加えて、例えば、以下の障害を含むものと理解すべきである：末梢および心血管の障害、冠動脈心疾患、冠動脈再狭窄、例えば、末梢血管のバルーン拡張術後の再狭窄、心筋梗塞、急性冠動脈症候群、ST 上昇を伴う急性冠動脈症候群、ST 上昇を伴わない急性冠動脈症候群、安定および不安定狭心症、心筋の不全、プリンツメタル型狭心症、持続性虚血性機能不全（「冬眠心筋」）、一過性虚血後機能不全（「気絶心筋」）、心不全、頻拍症、心房頻拍、不整脈、心房および心室細動、持続性心房細動、永続性心房細動、正常な左心室機能を伴う心房細動、左心室機能の障害を伴う心房細動、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、末梢循環の障害、フィブリノーゲンおよび低密度 LDL のレベルの上昇、並びに、プラスミノーゲン活性化因子阻害因子 1 (PAI - 1) 濃度の上昇、特に、高血圧症、冠動脈心疾患、急性冠動脈症候群、狭心症、心不全、心筋梗塞および心房細動。

40

50

【 0 0 9 0 】

本発明に関して、心不全の用語には、急性および慢性の両方の心不全の顕在化、並びに、この疾患の特異的または関連の形態、例えば、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体的不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心疾患、心臓弁疾患、心臓弁疾患の結果としての心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖不全症、複合心臓弁疾患、心筋炎、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール中毒性心筋症、心臓の蓄積症、並びに、拡張期および収縮期心不全が含まれる。

【 0 0 9 1 】

本発明による化合物は、さらに、梗塞により冒された心筋領域の縮小、および、二次梗塞の予防にも、特に適する。

【 0 0 9 2 】

さらに、本発明による化合物は、血栓塞栓性障害、虚血後の再灌流障害、微小血管性および大血管性の損傷（血管炎）、動脈および静脈血栓症、浮腫、虚血、例えば、心筋梗塞、卒中および一過性虚血発作の予防および/または処置に、冠動脈バイパス術（C A B G）、経皮経管冠動脈形成（P T C A）、血栓症後のP T C A、救出的P T C A、心臓移植および心臓切開手術中の心臓の保護に、また、移植、バイパス術、カテーテル検査および他の外科的介入中の器官の保護に、特に適する。

【 0 0 9 3 】

本発明による化合物を使用し得るさらなる適応症は、例えば、過敏性膀胱（irritable bladder）、勃起不全および女性の性機能不全などの泌尿生殖系の障害の予防および/または処置であるが、加えて、喘息および炎症性皮膚疾患などの炎症性障害の、中枢神経系の障害および神経変性障害（卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、認知症、てんかん、うつ病、多発性硬化症）の、疼痛の、並びに、新生物性疾患、および癌治療に伴う悪心および嘔吐の予防および/または処置でもある。

【 0 0 9 4 】

さらなる適応症は、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D、慢性気管支炎）、肺気腫、気管支拡張症、嚢胞性線維症（粘液粘稠症（mucoviscidosis））および肺高血圧症、特に肺動脈高血圧などの呼吸管の障害の予防および/または処置である。

【 0 0 9 5 】

最後に、本発明による化合物は、糖尿病、特に、真性糖尿病、妊娠糖尿病、インスリン依存型糖尿病およびインスリン非依存型糖尿病、糖尿病の続発症、例えば、網膜症、腎症および神経障害などの代謝障害、メタボリックシンドローム、高血糖症、高インスリン血症、インスリン抵抗性、グルコース不耐性および肥満症（脂肪過多症）などの代謝障害、並びに、動脈硬化症および脂質異常症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、食後の血漿トリグリセリド濃度の上昇、低アルファリポ蛋白血症、複合型高脂血症）、特に、糖尿病、メタボリックシンドロームおよび脂質異常症の予防および/または処置にも適する。

【 0 0 9 6 】

本発明は、さらに、障害、特に上述の障害の処置および/または予防のための、本発明による化合物の使用を提供する。

本発明は、また、障害、特に上述の障害の処置および/または予防用の医薬を製造するための、本発明による化合物の使用を提供する。

本発明は、また、少なくとも1種の本発明による化合物の有効量を使用する、障害、特に上述の障害の処置および/または予防方法を提供する。

【 0 0 9 7 】

本発明による化合物は、単独で、または、必要であれば、他の活性化合物と組み合わせて使用できる。本発明は、さらに、特に上述の障害の処置および/または予防のための、少なくとも1種の本発明による化合物および1種またはそれ以上のさらなる活性化合物を

10

20

30

40

50

含む医薬を提供する。

【0098】

組み合わせに適する活性化合物は、例えば、そして好ましくは、脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、降圧剤、灌流増強および/または抗血栓剤、抗酸化剤、ケモカイン受容体アンタゴニスト、p38-キナーゼ阻害剤、NPYアゴニスト、オレキシンアゴニスト、食欲低下薬、PAF-AH阻害剤、消炎薬(COX阻害剤、LTB₄-受容体アンタゴニスト)、並びに、鎮痛薬、例えば、アスピリンである。

【0099】

本発明は、特に、少なくとも1種の本発明による化合物、および、少なくとも1種の脂質代謝を調節する活性化合物、抗糖尿病薬、降圧活性化合物および/または抗血栓剤を含む組合せを提供する。

10

【0100】

好ましくは、本発明による化合物を、以下の1種またはそれ以上と組み合わせることができる；

- ・脂質代謝を調節する活性化合物、例えば、そして好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、HMG-CoAレダクターゼ発現阻害剤、スクアレン合成阻害剤、ACAT阻害剤、LDL受容体誘導剤、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー性胆汁酸吸着剤(adsorber)、胆汁酸再吸収阻害剤、MTP阻害剤、リパーゼ阻害剤、LpL活性化剤、フィブラート類、ナイアシン、CETP阻害剤、PPAR-、PPAR- および/またはPPAR- アゴニスト、RXRモジュレーター、FXRモジュレーター、LXRモジュレーター、甲状腺ホルモンおよび/または甲状腺ホルモン模倣薬(thyroid mimetic)、ATPクエン酸塩リアーゼ阻害剤、Lp(a)アンタゴニスト、カンナビノイド受容体1アンタゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、ボンベシン受容体アゴニスト、ヒスタミン受容体アゴニストおよび抗酸化剤/ラジカル捕捉剤の群からのもの；

20

【0101】

- ・Rote Liste 2004/II、第12章に記載の抗糖尿病薬、並びに、例えば、そして好ましくは、スルホニルウレア類、ピグアナイド類、メグリチニド(meglitinide)誘導体、グルコシダーゼ阻害剤、ジペプチジルペプチダーゼIVの阻害剤(DDP-IV阻害剤)、オキサジアゾリジノン類、チアゾリジンジオン類、GLP1受容体アゴニスト、グルカゴンアンタゴニスト、インシュリン増感剤、CKK1受容体アゴニスト、レプチン受容体アゴニスト、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に關与する肝臓の酵素の阻害剤、グルコース取り込みのモジュレーターおよびカリウムチャネル開口固定薬、例えばWO97/26265およびWO99/03861に開示のものの群からのもの；

30

【0102】

- ・降圧活性化合物、例えば、そして好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、レニン阻害剤、ベータ受容体遮断薬、アルファ受容体遮断薬、利尿薬、アルドステロンアンタゴニスト、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ECE阻害剤およびバソペプチダーゼ阻害剤の群からのもの；

- ・抗血栓剤、例えば、そして好ましくは、血小板凝集阻害剤または抗凝血剤の群からのもの；

40

- ・バソプレシン受容体アンタゴニスト；

- ・有機硝酸塩およびNO供与源；

- ・陽性の変力性活性化合物；

- ・環状グアノシンーリン酸(cGMP)および/または環状アデノシンーリン酸(cAMP)の分解を阻害する化合物、例えば、ホスホジエステラーゼ(PDE)1、2、3、4および/または5の阻害剤、特にPDE5阻害剤、例えば、シルденаフィル、バルデナフィルおよびタダラフィル、および、PDE3阻害剤、例えばミルリノン；

- ・ナトリウム利尿ペプチド、例えば、「心房性ナトリウム利尿ペプチド」(ANP、アナリチド(anaritide))、「B型ナトリウム利尿ペプチド」または「脳性ナトリウム利尿ペプチド」(BNP、ネシリチド)、「C型ナトリウム利尿ペプチド」(CNP)および

50

ウロジラチン (urodilatin) ;

【 0 1 0 3 】

・プロスタサイクリン受容体 (I P 受容体) のアゴニスト、例えば、イロプロスト、ベラプロストおよびシカプロスト ;

・カルシウム感受性増強薬、例えば、そして好ましくは、レボシメンダン ;

・カリウム・サプリメント ;

・NOおよびヘムに依存しないグアニル酸シクラーゼの活性化剤、例えば、特に、W O 0 1 / 1 9 3 5 5、W O 0 1 / 1 9 7 7 6、W O 0 1 / 1 9 7 7 8、W O 0 1 / 1 9 7 8 0、W O 0 2 / 0 7 0 4 6 2 および W O 0 2 / 0 7 0 5 1 0 に記載の化合物 ;

・NOに依存しないが、ヘムに依存するグアニル酸シクラーゼの刺激剤、例えば、特に、W O 0 0 / 0 6 5 6 8、W O 0 0 / 0 6 5 6 9、W O 0 2 / 4 2 3 0 1 および W O 0 3 / 0 9 5 4 5 1 に記載の化合物 ;

・ヒト好中球エラストラーゼ (H N E) の阻害剤、例えば、シベレスタットおよび D X - 8 9 0 (レルトラン (Reltran)) ;

・シグナル伝達カスケードを阻害する化合物、例えば、チロシンキナーゼ阻害剤、特に、ソラフェニブ、イマチニブ、ゲフィチニブおよびエルロチニブ ; および / または、

・心臓のエネルギー代謝を緩和する化合物、例えば、エトモキシル、ジクロロ酢酸、ラノラジンまたはトリメタジジン。

【 0 1 0 4 】

脂質代謝を調節する活性化合物は、好ましくは、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤、スクアレン合成阻害剤、A C A T 阻害剤、コレステロール吸収阻害剤、M T P 阻害剤、リパーゼ阻害剤、甲状腺ホルモンおよび / または甲状腺ホルモン模倣薬、ナイアシン受容体アゴニスト、C E T P 阻害剤、P P A R - アゴニスト、P P A R - アゴニスト、P P A R - アゴニスト、ポリマー性胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤、抗酸化剤 / ラジカル捕捉剤、並びに、カンナビノイド受容体 1 アンタゴニストの群からの化合物を意味すると理解される。

【 0 1 0 5 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、セリバスタチンまたはピタバスタチンなどのスタチン類のクラスからの H M G - C o A レダクターゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 0 6 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、B M S - 1 8 8 4 9 4 または T A K - 4 7 5 などのスクアレン合成阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 0 7 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、アバシミブ (avasimibe)、メリナミド、パクチミブ (pactimibe)、エフルシミブ (eflucimibe) または S M P - 7 9 7 などの A C A T 阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 0 8 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、エゼチミブ、チクエシド (tiqueside) またはパマクエシドなどのコレステロール吸収阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 0 9 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、イムプリタピド (implitapide)、B M S - 2 0 1 0 3 8、R - 1 0 3 7 5 7 または J T T - 1 3 0 などの M T P 阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 0 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、オーリスタットなどのリパーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

10

20

30

40

50

【 0 1 1 1 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、D - サイロキシンまたは3, 5, 3' - トリヨードサイロニン (T 3) などの甲状腺ホルモンおよび / または甲状腺ホルモン模倣薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 2 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ナイアシン、アシピモックス、アシフラン (acifran) またはラデコール (radecol) などのナイアシン受容体のアゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 1 3 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、トルセトラピブ、J T T - 7 0 5、B A Y 6 0 - 5 5 2 1、B A Y 7 8 - 7 4 9 9 またはC E T P ワクチン (Avant) などのC E T P 阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【 0 1 1 4 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどのP P A R - アゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 1 5 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、G W - 5 0 1 5 1 6 またはB A Y 6 8 - 5 0 4 2 などのP P A R - アゴニストと組み合わせて投与される。

20

【 0 1 1 6 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、コレステラミン、コレステポール、コレソルバム (colesolvam)、CholestaGel またはコレステミドなどのポリマー性胆汁酸吸着剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 7 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、A S B T (= I B A T) 阻害剤、例えば、A Z D - 7 8 0 6、S - 8 9 2 1、A K - 1 0 5、B A R I - 1 7 4 1、S C - 4 3 5 またはS C - 6 3 5 などの胆汁酸再吸収阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 1 8 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プロブコール、A G I - 1 0 6 7、B O - 6 5 3 またはA E O L - 1 0 1 5 0 などの抗酸化剤 / ラジカル捕捉剤と組み合わせて投与される。

30

【 0 1 1 9 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、リモナバンまたはS R - 1 4 7 7 7 8 などのカンナビノイド受容体 1 アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 0 】

抗糖尿病薬は、好ましくは、インシュリンおよびインシュリン誘導体並びに経口で有効な低血糖活性化合物を意味すると理解される。ここで、インシュリンおよびインシュリン誘導体には、動物、ヒトまたは生物工学的起源のインシュリンおよびそれらの混合物の両方が含まれる。経口で有効な低血糖活性化合物には、好ましくは、スルホニルウレア類、ビッグアナイド類、メグリチニド誘導体、グルコシダーゼ阻害剤、D D P - I V 阻害剤およびP P A R - アゴニストが含まれる。

40

【 0 1 2 1 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、インシュリンと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 2 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、トルブタミド、グリベンクラミド、グリメピリド、グリピジドまたはグリクラジドなどの

50

スルホニルウレアと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 3 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、メトホルミンなどのピグアナイドと組み合わせて投与される。

【 0 1 2 4 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、レバグリニドまたはナテグリニドなどのメグリチニド誘導体と組み合わせて投与される。

【 0 1 2 5 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ミグリトールまたはアカルボースなどのグルコシダーゼ阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【 0 1 2 6 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、シタグリブチンまたはビルダグリブチンなどのDPP-IV阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 2 7 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンなどの、チアゾリジジオン類のクラスからのPPAR- α アゴニストと組み合わせて投与される。

20

【 0 1 2 8 】

降圧剤は、好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAIIアンタゴニスト、ACE阻害剤、レニン阻害剤、ベータ受容体遮断剤、アルファ受容体遮断剤および利尿剤の群からの化合物を意味すると理解される。

【 0 1 2 9 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムなどのカルシウム拮抗薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 3 0 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、エンブサルタン(embusartan)、オルメサルタンまたはテルミサルタンなどのアンジオテンシンAIIアンタゴニストと組み合わせて投与される。

30

【 0 1 3 1 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、キノプリル(quinopril)、ペリンドプリルまたはトランドプリル(trandopril)などのACE阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 3 2 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、アリスキレン、SPP-600またはSPP-800などのレニン阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【 0 1 3 3 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルブレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、カラザロール(carazalol)、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ピソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールなどのベータ受容体遮断薬と組み合わせて投与される。

50

【 0 1 3 4 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、プラゾシンなどのアルファ受容体遮断薬と組み合わせて投与される。

【 0 1 3 5 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、フロセミド、ブメタニド、トルセミド、ベンドロフルメチアジド、クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロチアジド、ポリチアジド、トリクロロメチアジド、クロルタリドン、インダパミド、メトラゾン、キネタゾン、アセタゾラミド、ジクロフェナミド、メタゾラミド、グリセロール、イソソルビド、マンニトール、アミロライドまたはトリアムテレンなどの利尿剤と組み合わせて投与される。

10

【 0 1 3 6 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、スピロラクトンまたはエプレレノンなどのアルドステロンまたは鉱質コルチコイド受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 7 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、コニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン (lixivaptan) または SR - 1 2 1 4 6 3 などのバソプレシン受容体アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 3 8 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたは SIN - 1 などの有機硝酸塩または NO 供給源と組み合わせて、または、吸入 NO と組み合わせて、投与される。

20

【 0 1 3 9 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、強心配糖体 (ジゴキシン)、ベータ - アドレナリンおよびドーパミン受容体アンタゴニスト、例えば、イソプロテレノール、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミンおよびドブタミンなどの陽性の変力性活性化合物と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 0 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、レセルピン、クロニジンもしくはアルファ - メチルドーパなどの交感神経抑制薬 (antisympathotonic) と組み合わせて、または、ミノキシジル、ジアゾキシド、ジヒドララジンもしくはヒドララジンなどのカリウムチャネル受容体アンタゴニストと組み合わせて、投与される。

30

【 0 1 4 1 】

抗血栓剤は、好ましくは、血小板凝集阻害剤または抗凝血剤の群からの化合物を意味するものと理解される。

【 0 1 4 2 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、チクロピジンまたはジピリダモールなどの血小板凝集阻害剤と組み合わせて投与される。

40

【 0 1 4 3 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、キシメラガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはクレキサンの群からのトロンビン阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 4 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、チロフィバンまたはアプシキシマブなどの GPII b / III a アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 5 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、

50

リバロキサバン (B A Y 5 9 - 7 9 3 9)、 D U - 1 7 6 b、アピキサバン、オタミキサバン (otamixaban)、フィデキサバン (fidexaban)、ラザキサバン (razaxaban)、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、 P M D - 3 1 1 2、 Y M - 1 5 0、 K F A - 1 9 8 2、 E M D - 5 0 3 9 8 2、 M C M - 1 7、 M L N - 1 0 2 1、 D X 9 0 6 5 a、 D P C 9 0 6、 J T V 8 0 3、 S S R - 1 2 6 5 1 2 または S S R - 1 2 8 4 2 8 などの X a 因子阻害剤と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 6 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、ヘパリンまたは低分子量 (L M W) ヘパリン誘導体と組み合わせて投与される。

【 0 1 4 7 】

本発明の好ましい実施態様では、本発明による化合物は、例えば、そして好ましくは、クマリンなどのビタミン K アンタゴニストと組み合わせて投与される。

【 0 1 4 8 】

本発明の目的上、特に好ましいのは、少なくとも 1 種の本発明による化合物、並びに、 H M G - C o A レダクターゼ阻害剤 (スタチン類)、利尿剤、ベータ受容体遮断薬、有機硝酸塩および NO 供与源、 A C E 阻害剤、アンジオテンシン A I I アンタゴニスト、アルドステロンおよび鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト、バソプレシン受容体アンタゴニスト、血小板凝集阻害剤および抗凝血剤からなる群から選択される 1 種またはそれ以上のさらなる活性化化合物を含む組み合わせ、並びに、上述の障害の処置および / または予防のためのそれらの使用である。

【 0 1 4 9 】

本発明は、さらに、少なくとも 1 種の本発明による化合物を、通常、 1 種またはそれ以上の不活性、非毒性の医薬的に適する補助剤と共に含む医薬、および、上述の目的のためのそれらの使用を提供する。

【 0 1 5 0 】

本発明による化合物は、全身のおよび / または局所的に作用できる。この目的で、それらを、例えば、経口で、非経腸で、肺に、鼻腔に、舌下に、舌に、頬側に、直腸に、皮膚に、経皮で、結膜に、耳に、または、インプラントもしくはステントとしてなど、適する方法で投与できる。

これらの投与経路のために、本発明による化合物を、適する投与形で投与できる。

【 0 1 5 1 】

経口投与に適するのは、先行技術に準じて働き、本発明による化合物を迅速に、かつ / または、改変された形態で放出し、本発明による化合物を結晶形および / または不定形および / または溶解形で含む投与形、例えば、錠剤 (非被覆または被覆錠剤、例えば、腸溶性被覆、または、遅れて溶解するか、または不溶であり、本発明による化合物の放出を制御する被覆を有する錠剤)、口腔中で迅速に溶解するフィルム / オブラートまたは錠剤、フィルム / 凍結乾燥剤、カプセル剤 (例えば、ハードまたはソフトゼラチンカプセル剤)、糖衣錠、顆粒剤、ペレット剤、粉末剤、乳剤、懸濁剤、エアゾル剤または液剤である。

【 0 1 5 2 】

非経腸投与は、生体吸収段階を回避して (例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または腰椎内に)、または、生体吸収を含めて (例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内に)、行い得る。非経腸投与に適する投与形は、とりわけ、液剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤または滅菌粉末剤の形態の注射または点滴用製剤である。

【 0 1 5 3 】

他の投与経路に適するのは、例えば、吸入に適する医薬 (とりわけ、粉末吸入器、噴霧器)、点鼻薬、液またはスプレー、舌に、舌下にまたは頬側に投与するための錠剤、フィルム / オブラートまたはカプセル剤、坐剤、耳または眼に投与するための製剤、腔用カプセル剤、水性懸濁剤 (ローション、振盪混合物)、親油性懸濁剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム (例えば、プラスター)、ミルク、ペースト、フォーム、散布用粉末剤 (powders for pouring)、インプラントまたはステントである。

10

20

30

40

50

好ましいのは、経口または非経腸投与、特に経口および静脈内投与である。

【0154】

本発明による化合物は、上述の投与形に変換できる。これは、不活性、非毒性、医薬的に適する補助剤と混合することにより、それ自体既知の方法で実施できる。これらの補助剤には、とりわけ、担体（例えば、微結晶セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、ポリオキシソルビタンオレエート）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定化剤（例えば、アスコルビン酸などの抗酸化剤）、着色料（例えば、酸化鉄などの無機色素）および香味および/または臭気の矯正剤が含まれる。

10

【0155】

一般に、非経腸投与の場合、約0.001ないし1mg/体重kg、好ましくは約0.01ないし0.5mg/体重kgの量を投与するのが、有効な結果を得るために有利であると判明した。経口投与の場合、投与量は、約0.01ないし100mg/体重kg、好ましくは約0.01ないし20mg/体重kg、ことさら特に好ましくは約0.1ないし10mg/体重kgである。

【0156】

それにも拘わらず、体重、投与経路、活性化化合物に対する個体の応答、製剤のタイプおよび投与を行う時間または間隔に応じて、上述の量から逸脱することが必要であり得る。従って、上述の最小量より少なく投与しても十分な場合があり得、一方、上述の上限を超えなければならない場合もある。比較的大量に投与する場合、これらを1日に亘って投与される複数の個別投与量に分割するのが好都合であり得る。

20

【0157】

下記の実施例は、本発明を例示説明する。本発明は、これらの実施例に限定されない。

下記の試験および実施例における百分率は、断りの無い限り、重量パーセントである；部は、重量部である。液体/液体溶液の溶媒比、希釈比および濃度は、各場合で体積を基準とする。

【実施例】

【0158】

A. 実施例

使用する略号：

30

【表 1】

Ex.	実施例	
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DCI	直接化学イオン化法 (MS中)	
DME	1,2-ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EA	酢酸エチル	
EI	電子衝撃イオン化法 (MS中)	10
ESI	エレクトロスプレーイオン化法 (MS中)	
Et	エチル	
EtOH	エタノール	
m.p.	融点	
sat.	飽和	
h	時間	
HOAc	酢酸	
HPLC	高圧高速液体クロマトグラフィー	
conc.	濃	
KO ^t Bu	カリウムtert-ブトキシド	20
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析の組合せ	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
lit.	文献(参考文献)	
sol.	溶液	
min	分	
MS	質量分析	
NMM	N-メチルモルホリン	
NMR	核磁気共鳴分光法	
PBS	リン酸緩衝食塩水	
PEG	ポリエチレングリコール	
Ph	フェニル	30
RP-HPLC	逆相HPLC	
RT	室温	
R _t	保持時間 (HPLC中)	
THF	テトラヒドロフラン	
dil.	希	
aq.	水性	

【 0 1 5 9 】

HPLCおよびLC-MSの方法:方法1 (HPLC):

装置: Hewlett Packard Series 1050; カラム: Symmetry TM C18 3.9 x 150 mm; 流速: 1.5 ml / 分; 移動相 A: 水、移動相 B: アセトニトリル; グラジエント: 0.6分10% B 3.8分100% B 5.0分100% B 5.5分10% B; 停止時間: 6.0分; 注入量: 10 μl; ダイオードアレイ検出器シグナル: 214および254 nm。

【 0 1 6 0 】

方法2 (LC-MS):

MS装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC装置タイプ: Waters Alliance 2795; カラム: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm; 移動相 A: 水 + 50% 濃度ギ酸 500 μl / l、移動相 B: アセトニトリル + 50% 濃度ギ酸 500 μl / l; グラジエント: 0.0分10% B 7.0分95% B 9.0分95% B; オープン: 35 ; 流速: 50

0.0分1.0ml/分 7.0分2.0ml/分 9.0分2.0ml/分; UV検出: 210nm。

【0161】

方法3 (LC-MS):

MS装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC装置タイプ: HP 1100 Series; UV DAD; カラム: Phenomenex Gemini 3 μ 30mm x 3.00mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 2.5分30%A 3.0分5%A 4.5分5%A; 流速: 0.0分1ml/分 2.5分/3.0分/4.5分2ml/分; オープン: 50; UV検出: 210nm。

【0162】

方法4 (LC-MS):

装置: HPLC Agilent Serie 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ; カラム: Phenomenex Onyx monolithic C18, 100mm x 3mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 2分65%A 4.5分5%A 6分5%A; 流速: 2ml/分; オープン: 40; UV検出: 208 - 400nm。

【0163】

方法5 (LC-MS):

MS装置タイプ: Waters ZQ; HPLC装置タイプ: Waters Alliance 2795; カラム: Merck Chromolith RP-18e, 100mm x 3mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 2分65%A 4.5分5%A 6分5%A; 流速: 2ml/分; オープン: 40; UV検出: 210nm。

【0164】

方法6 (LC-MS):

装置: HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ; カラム: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20mm x 4mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 0.1分90%A 3.0分5%A 4.0分5%A 4.1分90%A; 流速: 2ml/分; オープン: 50; UV検出: 208 - 400nm。

【0165】

方法7 (LC-MS):

MS装置タイプ: Micromass ZQ; HPLC装置タイプ: Waters Alliance 2795; カラム: Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20mm x 4mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 0.1分90%A 3.0分5%A 4.0分5%A 4.01分90%A; 流速: 2ml/分; オープン: 50; UV検出: 210nm。

【0166】

方法8 (LC-MS):

装置: HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Platform LCZ; カラム: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20mm x 4mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分100%A 0.2分100%A 2.9分30%A 3.1分10%A 5.5分10%A; 流速: 0.8ml/分; オープン: 50; UV検出: 210nm。

【0167】

方法9 (LC-MS):

装置: HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Quattro LCZ; カラム: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm x 4mm; 移動相A: 水1l + 50%濃度ギ酸0.5ml、移動相B: アセトニトリル1l + 50%濃度ギ酸0.5ml; グラジエント: 0.0分90%A 2.5分30%A 3.0分5%A 4.5分5%A; 流速: 0.0分1ml

10

20

30

40

50

/分 2.5分/3.0分/4.5分 2 ml /分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 208 - 400 nm。

【0168】

方法10 (LC-MS) :

MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : HP 1100 Series ; UV DAD ; カラム : Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90% A 2.5分 30% A 3.0分 5% A 4.5分 5% A ; 流速 : 0.0分 1 ml /分 2.5分 / 3.0分 / 4.5分 2 ml /分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

10

【0169】

方法11 (LC-MS) :

MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : HP 1100 Series ; UV DAD ; カラム : Phenomenex Synergi 2.5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90% A 0.1分 90% A 3.0分 5% A 4.0分 5% A 4.1分 90% A ; 流速 : 2 ml /分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

【0170】

方法12 (LC-MS) :

MS装置タイプ : Micromass ZQ ; HPLC装置タイプ : Waters Alliance 2795 ; カラム : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4.6 mm ; 移動相 A : 水 + 50% 濃度ギ酸 500 μ l / l ; 移動相 B : アセトニトリル + 50% ギ酸 500 μ l / l ; グラジエント : 0.0分 10% B 7.0分 95% B 9.0分 95% B ; 流速 : 0.0分 1.0 ml /分 7.0分 2.0 ml /分 9.0分 2.0 ml /分 ; オープン : 35 ; UV検出 : 210 nm。

20

【0171】

方法13 (LC-MS) :

MS装置タイプ : M-40 DCI (NH₃) ; HPLC装置タイプ : DAD 検出を備えた HP 1100 ; カラム : Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ m ; 移動相 A : HClO₄ (70% 濃度) 5 ml / 水 1 l、移動相 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0分 2% B 0.5分 2% B 4.5分 90% B 6.5分 90% B 6.7分 2% B 7.5分 2% B ; 流速 : 0.75 ml /分 ; カラム温度 : 30 ; UV検出 : 210 nm。

30

【0172】

方法14 (LC-MS) :

装置 : Waters UPLC Acquity を備えた Micromass QuattroPremier ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 90% A 0.1分 90% A 1.5分 10% A 2.2分 10% A ; 流速 : 0.33 ml /分 ; オープン : 50 ; UV検出 : 210 nm。

40

【0173】

方法15 (LC-MS) :

装置 : HPLC Agilent Series 1100 を備えた Micromass Quattro Micro MS ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l + 50% 濃度ギ酸 0.5 ml ; グラジエント : 0.0分 100% A 3.0分 10% A 4.0分 10% A 4.01分 100% A (流速 2.5 ml /分) 5.00分 100% A ; オープン : 50 ; 流速 : 2 ml /分 ; UV検出 : 210 nm。

【0174】

方法16 (分取HPLC) :

HPLC装置タイプ : Abimed/Gilson Pump 305/306; Manometric Module 806; UV Knauer

50

Variable Wavelength Monitor ; カラム : Gromsil C18, 10 nm, 250 mm x 30 mm ; 移動相 A : 水 1 l + 9.9% 濃度トリフルオロ酢酸 0.5 ml、移動相 B : アセトニトリル 1 l ; グラジエント : 0.0分 2% B 1.0分 2% B 5.0分 90% B ; 流速 : 2.0 ml / 分 ; 体積 : 6.28 ml の A および 3.72 ml の B。

【0175】

方法 17 (HPLC) :

HPLC 装置タイプ : DAD 検出を備えた Agilent 1100 ; カラム : Merck Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 mm x 4.6 mm ; 移動相 A : 0.05% 濃度 H_3PO_4 、移動相 B : アセトニトリル ; グラジエント : 0分 5% B 2.5分 95% B 3.0分 95% B ; 流速 : 5 ml / 分 ; カラム温度 : 40 ; UV 検出 : 210 nm。

10

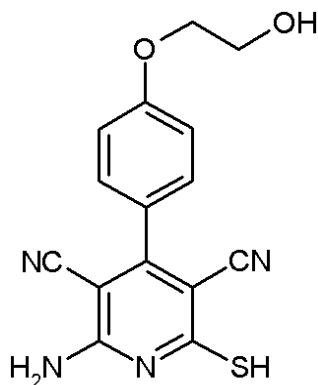
【0176】

出発物質および中間体 :

実施例 1 A

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - メルカプトピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 2 3】



20

4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド 14.90 g (89.66 mmol) およびシアノチオアセトアミド 17.96 g (179.33 mmol) を、先ず、エタノール 280 ml に加える。次いで、4 - メチルモルホリン 18.14 g (179.33 mmol) を添加する。反応混合物を還流下で 4 時間加熱し、次いで室温でさらに 20 時間攪拌する。得られる沈殿を吸引濾過し、約 20 ml のエタノールで洗浄し、乾燥させる。

30

収量 : 9.90 g (理論値の 35%)

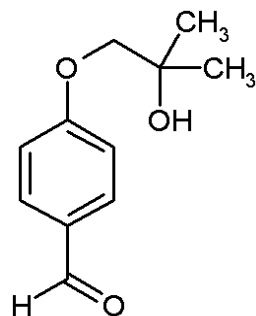
LC-MS (方法 10) : $R_t = 1.63$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 313$ [M+H]⁺.

【0177】

実施例 2 A

4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド

【化 2 4】



40

4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 5.00 g (40.94 mmol)、1 - クロロ - 2 - メチル - 2 - プロパノール 4.44 g (40.94 mmol) および炭酸ナトリウム 6.08 g (57.32 mmol) を、先ず、乾燥 DMF 50 ml に加え、還流下で 24 時間攪

50

拌する。室温に冷却後、酢酸エチル 20 ml および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 20 ml を添加する。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒の除去後、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィーにより精製する（移動相グラジエント：シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 1 : 1）。これにより、赤みがかった固体を得、これをさらに精製せずに後続の工程に使用する。

収量：4.40 g（理論値の 50%、純度 90%）

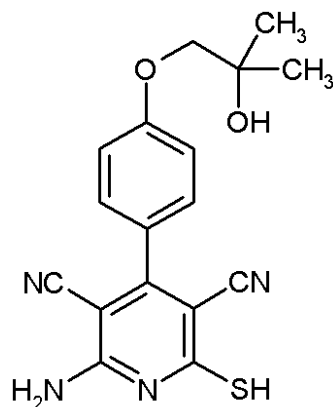
LC-MS（方法 2）： $R_t = 1.37$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 195$ [M+H]⁺。

【0178】

実施例 3 A

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロポキシ) フェニル] - 6 - メ
ルカプトピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化 25】



実施例 2 A の化合物 3.38 g (15.49 mmol) およびシアノチオアセトアミド 3.26 g (32.52 mmol) を、まず、エタノール 50 ml に加える。次いで、4 - メチルモルホリン 3.13 g (30.98 mmol) を添加する。攪拌しながら、混合物を還流で 6 時間加熱する。室温に冷却後、混合物をこの温度で 20 時間攪拌する。次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 50 ml を添加し、混合物を各 50 ml の酢酸エチルで 4 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒の除去後、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィーにより精製する（移動相グラジエント：シクロヘキサン / 酢酸エチル 2 : 1 1 : 4）。得られる生成物を、さらに精製せずに後続の工程に使用する。

収量：0.92 g（理論値の 16%、純度 90%）

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.00-12.91$ (br. s, 1H), 8.09-7.78 (br. s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 1.22 (s, 6H)。

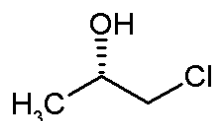
LC-MS（方法 2）： $R_t = 1.46$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 341$ [M+H]⁺。

【0179】

実施例 4 A

(2S) - 1 - クロロプロパン - 2 - オール

【化 26】



塩化リチウム 32.50 g (766.66 mmol) を、まず、THF 100 ml に加える。次いで、4.96 M 塩酸 18.75 ml (92.97 mmol) を添加する。混合物を -30 に冷却し、THF 10 ml 中の S - (-) - プロピレンオキシド 5.40 g (92.97 mmol) の溶液を滴下して添加する。添加後、混合物を室温に温め、20 時間攪拌する。形成される沈殿を吸引濾過し、濾液を分留に付す（61 mbar、ヘッド温度 30 - 40 ）。かくして得られる生成物混合物を、さらに精製せずに後続の工程に使用

する。

収量：4.50 g (理論値の16%、純度32%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 5.01 (d, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 1.12 (d, 3H).

生成物は、約10%の位置異性体(2S)-2-クロロプロパン-1-オールを含有する：

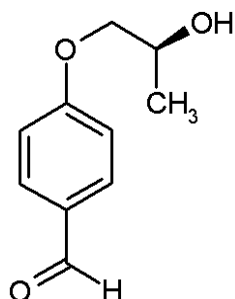
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 5.18-5.12 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 1.41 (d, 3H).

【0180】

実施例 5 A

4 - { [(2S) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } ベンズアルデヒド

【化27】



4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 6.30 g (51.62 mmol) および実施例 4 A の生成物 4.88 g (51.62 mmol) を、乾燥 DMF 100 ml に溶解する。炭酸ナトリウム 16.41 g (154.85 mmol) を溶液に添加し、混合物を 130 で 20 時間攪拌する。室温に冷却後、酢酸エチル 100 ml および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 50 ml を混合物に添加する。混合物を各 50 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒の除去後、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (移動相グラジエント：シクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 2 : 1) により精製する。

収量：2.40 g (理論値の26%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 7.86 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.91 (d, 2H), 1.16 (d, 3H).

LC-MS (方法 2): $R_t = 1.19$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 181$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

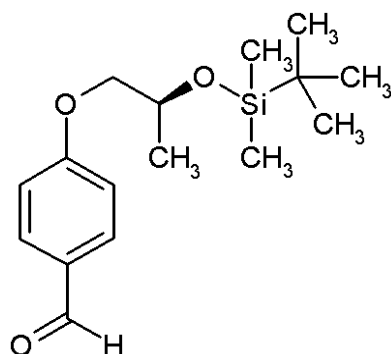
生成物は、約10%の位置異性体 4 - [(1S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチルエトキシ] ベンズアルデヒドを含有する。

【0181】

実施例 6 A

4 - { [(2S) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル] オキシ } ベンズアルデヒド

【化28】



実施例 5 A の化合物 2.40 g (13.32 mmol) を、先ず、乾燥 DMF 60 ml に

10

20

30

40

50

加え、tert-ブチルジメチルシリルクロリド 2.81 g (18.65 mmol) およびイミダゾール 1.72 g (25.30 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。次いで、ジエチルエーテル約 30 ml および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 30 ml を混合物に添加する。相を分離し、水相を各 30 ml のジエチルエーテルで 2 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー（移動相グラジエント：シクロヘキサン/酢酸エチル 50 : 1 10 : 1）により精製する。

収量：1.95 g（理論値の 50%）

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 7.82 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.3 (s, 3H), 0.1 (s, 3H).

10

LC-MS (方法 9): R_t = 3.30 分; MS (ESIpos): m/z = 295 [M+H]⁺.

生成物は、約 10% の位置異性体 4 - [(1S) - 2 - {tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ] - 1 - メチルエトキシ]ベンズアルデヒドを含有する。

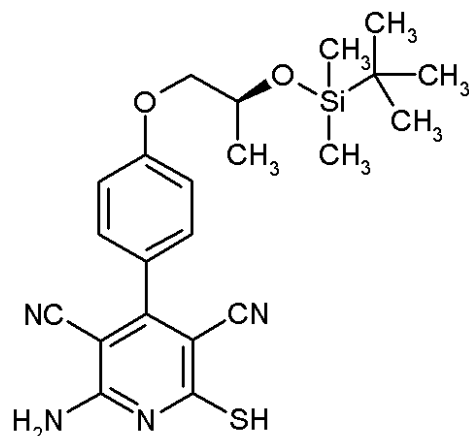
【0182】

実施例 7 A

2 - アミノ - 4 - (4 - {[(2S) - 2 - {tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ]プロピル}オキシ}フェニル) - 6 - メルカプトピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 29】

20



30

実施例 6 A の化合物 1.95 g (6.62 mmol) およびシアノチオアセトアミド 1.39 g (13.91 mmol) を、先ず、エタノール 27 ml に加え、4 - メチルモルホリン 1.34 g (13.24 mmol) を添加する。混合物を還流下で 6 時間加熱する（油浴温度 100）。次いで、混合物を室温でさらに 20 時間攪拌する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー（移動相グラジエント：ジクロロメタン/エタノール 50 : 1 5 : 1）により直接精製する。

収量：1.30 g（理論値の 29%、純度 65%）

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 7.68-7.48 (br. s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.88 (dd, 1H), 1.20 (d, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

40

LC-MS (方法 2): R_t = 2.79 分; MS (ESIpos): m/z = 441 [M+H]⁺.

生成物は、約 10% の位置異性体 2 - アミノ - 4 - {4 - [(1S) - 2 - {tert-ブチル(ジメチル)シリル}オキシ] - 1 - メチルエトキシ}フェニル} - 6 - メルカプトピリジン - 3,5 - ジカルボニトリルを含有する。

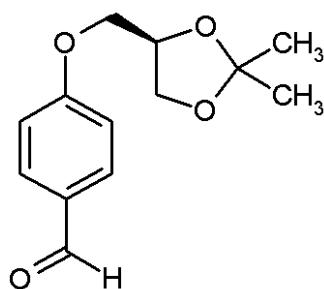
【0183】

実施例 8 A

4 - {[(4R) - 2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキサラン - 4 - イル]メトキシ}ベンズアルデヒド

50

【化30】



4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 31.2 g (255.4 mmol) を、先ず、乾燥 DMF 400 ml に加え、炭酸カリウム 105.7 g (766.1 mmol) および (S) - (-) - 3 - クロロ - 1,2 - プロパンジオールアセトニド 50.0 g (332.0 mmol) を室温で添加する。混合物を 160 で 16 時間攪拌する。次いで、水 4000 ml を添加し、混合物を各 500 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を水 500 ml および飽和塩化ナトリウム水溶液 500 ml で 1 回ずつ洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (移動相グラジエント: 酢酸エチル / 石油エーテル 1 : 9 2 : 8) により精製する。

収量: 40.4 g (理論値の 63%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.90 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.50 (q, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

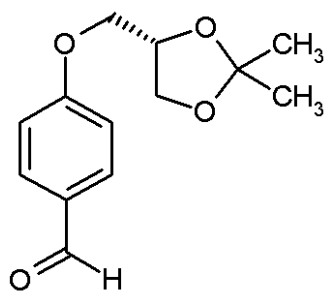
LC-MS (方法 13): R_t = 3.97 分; MS (ESIpos): m/z = 254 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

【0184】

実施例 9 A

4 - { [(4S) - 2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ } ベンズアルデヒド

【化31】



表題化合物を、実施例 8 A と同様に、適当な出発物質から製造する。

収量: 理論値の 79%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 9.89 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 4.50 (q, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 4.04 (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

LC-MS (方法 13): R_t = 4.02 分; MS (ESIpos): m/z = 254 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

【0185】

実施例 10 A

2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4R) - 2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) - 6 - メルカプトピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

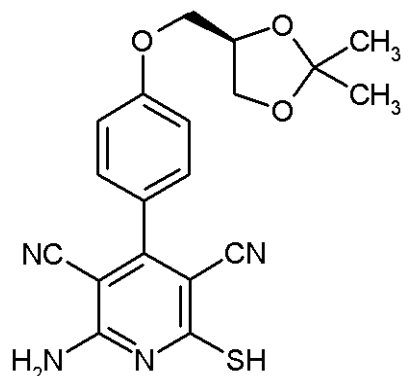
10

20

30

40

【化32】



10

実施例 8 A の化合物 40.4 g (171.0 mmol) およびシアノチオアセトアミド 34.2 g (342.0 mmol) を、先ず、エタノール 700 ml に加える。4 - メチルホルホリン 34.5 g (342.0 mmol) を添加し、反応混合物を、攪拌しながら、還流で 3 時間加熱する。室温に冷却後、混合物をこの温度でさらに 16 時間攪拌する。得られる沈殿を吸引濾過し、エタノール約 100 ml で洗浄し、乾燥キャビネット中で乾燥させる。生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：19.5 g (理論値の 29%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.63-7.31 (br. s, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.15-3.99 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.77-2.68 (br. s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

20

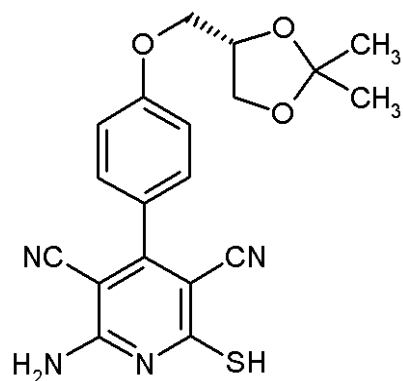
LC-MS (方法 9): R_t = 1.95 分; MS (ESIpos): m/z = 424 $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$.

【0186】

実施例 11 A

2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4 S) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ } フェニル) - 6 - メルカプトピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化33】



30

表題化合物を、実施例 10 A と同様に、実施例 9 A の化合物から製造する。

40

収量：理論値の 32%

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.69-7.37 (br. s, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.78 (dd, 1H), 3.66 (dd, 1H), 2.77-2.68 (br. s, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

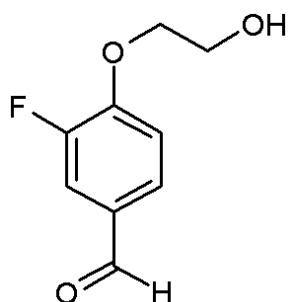
LC-MS (方法 2): R_t = 1.75 分; MS (ESIpos): m/z = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0187】

実施例 12 A

3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド

【化34】



3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒド 5.00 g (35.69 mmol) を、乾燥 DMF 50 ml に溶解する。2 - プロモエタノール 5.35 g (42.82 mmol) および炭酸カリウム 19.73 g (142.74 mmol) を添加する。反応混合物を 150 で 10 時間攪拌する。次いで、混合物を濾過し、濾液から溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を酢酸エチル 30 ml に取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 20 ml を添加する。相を分離し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。得られる生成物を、さらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：4.45 g (理論値の 67%)

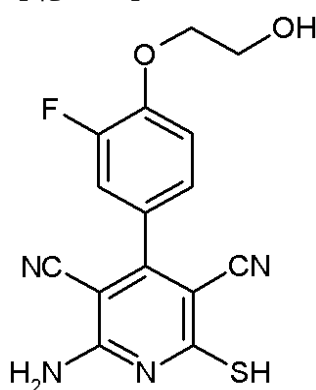
LC-MS (方法 3): $R_t = 1.39$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 185$ [M+H]⁺.

【0188】

実施例 13A

2 - アミノ - 4 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル] - 6 - スルファニルピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化35】



実施例 12A の粗生成物 4.45 g (24.16 mmol) およびシアノチオアセトアミド 4.84 g (48.33 mmol) を、先ず、エタノール 54 ml に加え、4 - メチル - モルホリン 4.89 g (48.33 mmol) を添加する。反応混合物を +80 で 4 時間攪拌する。次いで、混合物を室温で 8 時間攪拌する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (移動相グラジエント: ジクロロメタン/エタノール 15:1 5:1) により直接精製する。得られる生成物を、さら

収量: 2.65 g (理論値の 28%、純度約 90%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 1.62$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 331$ [M+H]⁺.

【0189】

実施例 14A

4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ)ベンズアルデヒド

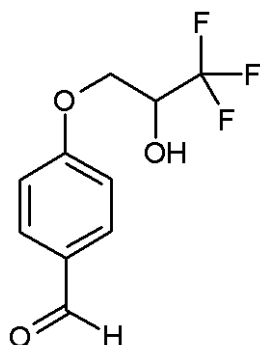
10

20

30

40

【化36】



10

表題化合物を、実施例12Aと同様に、4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよび3-ブ
ロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールから製造する。

収量：理論値の84%

LC-MS (方法6): $R_t = 1.58$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 235$ $[M+H]^+$.

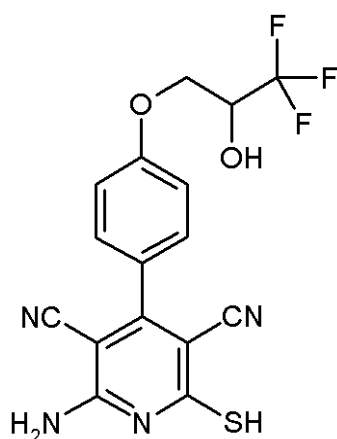
【0190】

実施例15A

2-アミノ-6-スルファニル-4-[4-(3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ
プロポキシ)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化37】

20



30

表題化合物を、実施例10Aと同様に、実施例14Aの化合物から製造する。得られる
生成物を、さらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：理論値の26% (純度56%)

LC-MS (方法3): $R_t = 1.98$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 381$ $[M+H]^+$.

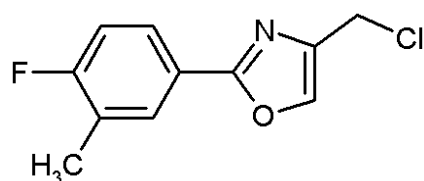
【0191】

実施例16A

4-(クロロメチル)-2-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-1,3-オキサゾ
ール

40

【化38】



4-フルオロ-3-メチルベンズアミド2.00g (12.80mmol)および1,3-
ジクロロアセトン1.79g (14.08mmol)を、130 で2日間攪拌する。融
解物が形成される。次いで、混合物を室温に冷却し、濃硫酸3.0mlをこの温度で注意

50

深く添加し、混合物を15分間攪拌する。得られる懸濁液を氷水20mlに注ぎ、室温で終夜攪拌する。形成される沈殿を濾過し、40℃で、真空の乾燥キャビネット中で終夜乾燥させる。

収量：2.05g（理論値の64%、純度90%）

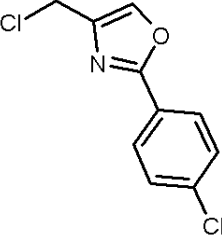
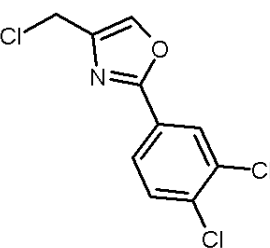
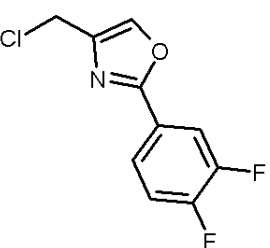
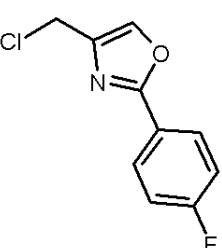
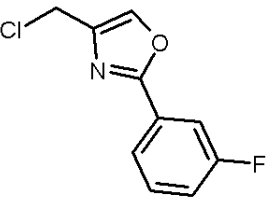
LC-MS（方法7）： $R_t = 2.05$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 226$ [M+H]⁺。

【0192】

表1に列挙する化合物は、実施例16Aと同様に、適当な出発物質から製造する：

表1

【表 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ =
17A	 <p>(理論値の49%)</p>	3.78 分 (8); m/z = 228 [M] ⁺	
18A	 <p>(理論値の58%)</p>	2.29 分 (7); m/z = 262	
19A	 <p>(理論値の47%)</p>	2.40 分 (9); m/z = 230	8.31 (s, 1H), 7.98 (dt, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.64 (q, 1H), 4.76 (s, 2H).
20A	 <p>(理論値の61%)</p>	2.11 分 (12); m/z = 212	8.29 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.75 (s, 2H).
21A	 <p>(理論値の38%)</p>	2.41 分 (9); m/z = 212	8.32 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61 (q, 1H), 7.41 (dt, 1H), 4.76 (s, 2H).

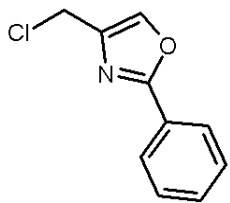
10

20

30

40

【表 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ =
22A	 (理論値の84%)	1.13 分 (14); m/z = 194	

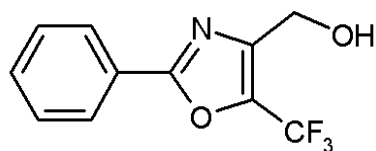
10

【0194】

実施例 23A

[2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール

【化39】



20

2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸 500 mg (1.94 mmol) を、乾燥 THF 40 ml に溶解し、-10 に冷却する。4-メチルモルホリン 197 mg (1.94 mmol) およびエチルクロロホルメート 211 mg (1.94 mmol) を添加する。反応溶液を -10 で 1 時間攪拌する。次いで、THF 中の 1 M 水素化リチウムアルミニウム溶液 3.9 ml (3.89 mmol) を、ゆっくりと滴下して添加する。反応混合物を終夜攪拌し、ゆっくりと室温に温ませる。次いで、混合物をもう一度 0 に冷却し、水 0.6 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 1.2 ml を注意深く添加する。次いで、混合物を室温で終夜攪拌する。濾過後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

30

収量: 359 mg (理論値の 58%、純度 76%)

LC-MS (方法 8): R_t = 3.34 分; MS (ESIpos): m/z = 244 [M+H]⁺.

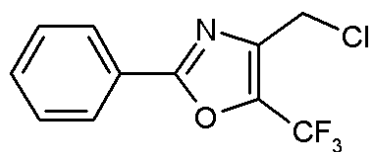
【0195】

実施例 24A

4-(クロロメチル)-2-フェニル-5-(トリフルオロメチル)-1,3-オキサゾール

40

【化40】



実施例 23A の化合物 359 mg (1.137 mmol、76% 純度) を、先ず、塩化チオニル 0.63 ml (8.64 mmol) に加える。反応混合物を室温で 48 時間攪拌する。ロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣を酢酸エチル 10 ml に取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 5 ml で 1 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。

50

濾過後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をシリカゲル60のカラムクロマトグラフィー（移動相グラジエント：シクロヘキサン/酢酸エチル400：160：1）により精製する。これにより、明茶色の固体を得る。

収量：148mg（理論値の50%）

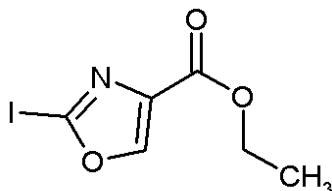
LC-MS（方法7）： $R_t = 2.34$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 262$ [M+H]⁺。

【0196】

実施例25A

エチル2-ヨード-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレート

【化41】



10

エチル2-アミノ-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレート2.00g（12.81mmol）を、アセトニトリル48ml中のp-トルエンスルホン酸二水和物8.00g（38.43mmol）の溶液に添加する。懸濁液を0℃に冷却し、次いで、水7.2ml中の亜硝酸ナトリウム1.77g（25.62mmol）およびヨウ化カリウム5.32g（32.02mmol）の溶液を添加する。混合物を0℃で10分間攪拌し、室温に温めた後、さらに終夜攪拌する。次いで、混合物を水200mlで希釈する。1M重炭酸ナトリウム水溶液の添加により、pHを9に調節する。次いで、2Mチオ硫酸ナトリウム溶液24mlを添加する。水相を各30mlの酢酸エチルで3回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をシリカゲル60のカラムクロマトグラフィー（移動相グラジエント：シクロヘキサン/酢酸エチル300：12：1）により精製する。

20

収量：0.97g（理論値の28%）

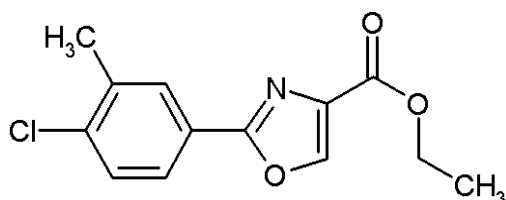
LC-MS（方法6）： $R_t = 1.41$ 分；MS（ESIpos）： $m/z = 268$ [M+H]⁺。

【0197】

実施例26A

エチル2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-カルボキシレート

【化42】



30

実施例25Aの化合物385mg（1.44mmol）および4-クロロ-3-メチルフェニルボロン酸319mg（1.87mmol）を、先ず、乾燥N-メチル-2-ピロリドン12.7mlに加える。次いで、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）クロリド105mg（0.14mmol）、水0.33mlおよび炭酸セシウム940mg（2.88mmol）を添加する。反応混合物を50℃で4時間攪拌する。次いで、混合物を室温に冷却し、酢酸エチル20mlおよび水10mlを添加する。水相を各20mlの酢酸エチルで2回抽出する。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム水溶液10mlで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させる。濾過後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を分取HPLC（カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm；移動相グラジエント：アセトニトリル/水10：90 95：5）により精製する。

40

収量：162mg（理論値の42%）

50

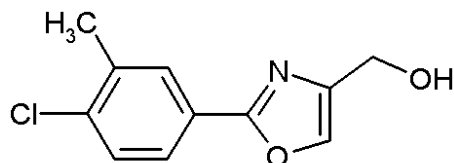
LC-MS (方法 7): $R_t = 2.19$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 266$ $[M+H]^+$.

【0198】

実施例 27A

[2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール

【化43】



10

水素化リチウムアルミニウム 46 mg (1.22 mmol) を、先ず、THF 8.0 ml に加え、0 に冷却する。THF 2.5 ml 中の実施例 26A の化合物 161 mg (0.61 mmol) の溶液を、次いで滴下して添加する。混合物を室温で 2 時間攪拌する。次いで、反応溶液をもう一度 0 に冷却し、水 0.2 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.4 ml を添加する。混合物を室温で終夜攪拌する。形成される沈殿を濾過し、ロータリーエバポレーターを使用して濾液から溶媒を除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量: 137 mg (理論値の 70%、純度 70%)

LC-MS (方法 3): $R_t = 2.14$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 224$ $[M+H]^+$.

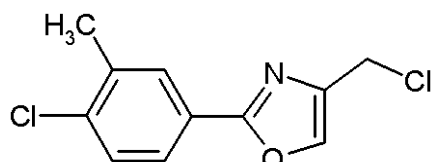
20

【0199】

実施例 28A

4-(クロロメチル)-2-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-1,3-オキサゾール

【化44】



30

実施例 27A の化合物 136 mg (0.61 mmol) を、ジクロロメタン 2 ml に懸濁する。懸濁液を 0 に冷却し、塩化チオニル 49 μ l (0.67 mmol) をゆっくりと添加する。反応溶液を室温で終夜攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量: 178 mg (理論値の 42%、純度 35%)

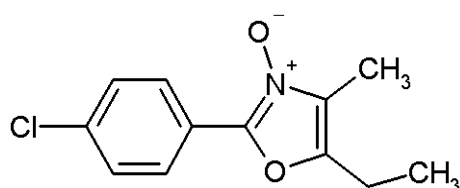
LC-MS (方法 7): $R_t = 2.56$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 242$ $[M+H]^+$.

【0200】

実施例 29A

2-(4-クロロフェニル)-5-エチル-4-メチル-1,3-オキサゾール 3-オキシド

【化45】



40

2,3-ペンタンジオン 2-オキシム 1.00 g (8.69 mmol) および 4-クロロベンズアルデヒド 1.34 g (9.55 mmol) を、先ず、氷酢酸 2 ml (34.94 mmol) に加える。次いで、反応混合物を氷冷しながら、塩化水素ガスを 30 分間導入す

50

る。次いで、ジエチルエーテル 10 ml を反応混合物に添加する。沈殿が形成され、これを吸引濾過し、各 2 ml のジエチルエーテルで 2 回洗浄する。沈殿を約 5 ml の水に再懸濁し、アンモニアを使用して懸濁液を塩基性にする。次いで、懸濁液を各 10 ml のジクロロメタンで 4 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：1.6 g (理論値の 76%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.42 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 2.76 (q, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (t, 3H).

LC-MS (方法 6): R_t = 1.67 分; MS (ESIpos): m/z = 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

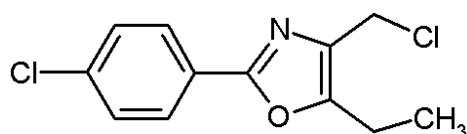
【0201】

10

実施例 30 A

4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エチル - 1,3 - オキサゾール

【化 46】



実施例 29 A の化合物 1.00 g (4.21 mmol) を、クロロホルム 15 ml に溶解し、塩化ホスホリル 1.4 ml (15.15 mmol) を注意深く添加する。混合物を還流に加熱し、この温度で 30 分間攪拌する。次いで、混合物を 0 °C に冷却し、アンモニアを使用してわずかに塩基性にする。反応混合物を各 20 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を真空の乾燥キャビネット中で乾燥させる。生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

20

収量：1.2 g (理論値の 84%、純度 74%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.85 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

LC-MS (方法 6): R_t = 2.56 分; MS (ESIpos): m/z = 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

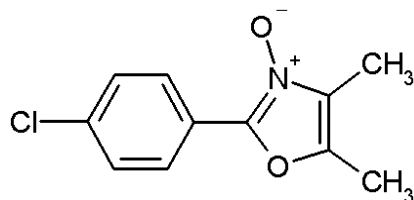
【0202】

実施例 31 A

30

2 - (4 - クロロフェニル) - 4,5 - ジメチル - 1,3 - オキサゾール 3 - オキシド

【化 47】



ジアセチルモノオキシム 1.00 g (9.89 mmol) および 4 - クロロベンズアルデヒド 1.53 g (10.88 mmol) を、先ず、氷酢酸 2 ml (34.94 mmol) に加える。次いで、反応混合物を氷冷しながら、塩化水素ガスを 30 分間導入する。次いで、ジエチルエーテル 10 ml を反応混合物に添加する。沈殿が形成され、それを吸引濾過し、各 2 ml のジエチルエーテルで 2 回洗浄する。沈殿を約 5 ml の水に再懸濁し、アンモニアを使用して懸濁液を塩基性にする。次いで、懸濁液を各 10 ml のジクロロメタンで 4 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

40

収量：1.85 g (理論値の 84%)

LC-MS (方法 5): R_t = 2.29 分; MS (ESIpos): m/z = 224 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

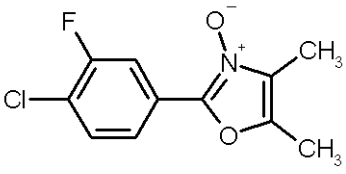
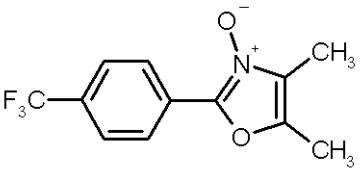
【0203】

表 2 に挙げる化合物は、実施例 31 A と同様に、適当な出発物質から製造する：

50

表 2

【表 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
32A	 (理論値の82%)	1.99 分 (3); m/z = 242
33A	 (理論値の75%)	1.82 分 (15); m/z = 258

10

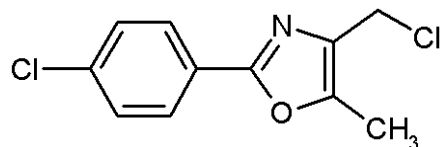
20

【0204】

実施例 34A

4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1,3 - オキサゾール

【化 48】



30

実施例 31A の化合物 1.00 g (4.47 mmol) を、まず、クロロホルム 15 ml に加え、塩化ホスホリル 1.5 ml (16.10 mmol) を注意深く添加する。攪拌しながら、反応混合物を還流で 30 分間加熱する。次いで、混合物を 0 に冷却し、アンモニアの添加により弱塩基性にする。混合物を各 20 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を各 5 ml の水で 2 回洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の工程で使用する。

収量: 1.33 g (理論値の 96%、純度 78%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 7.95 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.80 分; MS (ESIpos): m/z = 242 [M+H]⁺.

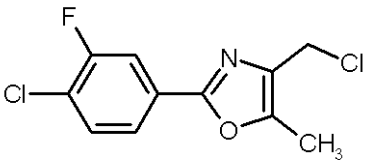
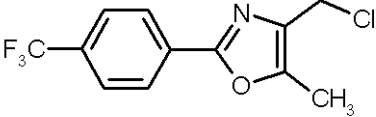
40

【0205】

表 3 に挙げる実施例は、実施例 34A と同様に、適当な出発物質から製造する:

表 3

【表 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺
35A	 (理論値の83%)	2.27 分 (7); m/z = 260
36A	 (理論値の84%)	1.37 分 (14); m/z = 276

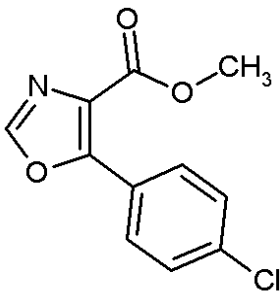
10

【 0 2 0 6 】

実施例 3 7 A

メチル 5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - カルボキシレート

【 化 4 9 】



20

4 - クロロベンジルクロリド 1.40 g (8.00 mmol)、メチルイソシアナトアセテート 1.00 g (10.09 mmol) およびトリエチルアミン 5.9 ml (42.39 mmol) を、乾燥 THF 15 ml に溶解し、室温で 48 時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を酢酸エチル 20 ml に取り、水 5 ml で 1 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をシクロヘキサン 10 ml に懸濁し、濾過する。次いで、約 10 ml のメタノールから再結晶する。これにより、針状結晶を得、これを乾燥キャビネット中、50

30

で乾燥させる。再結晶後の再沈殿により、さらなる生成物画分を得る。

収量：0.85 g (理論値の 45%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 8.61 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 3.82 (s, 3H).

40

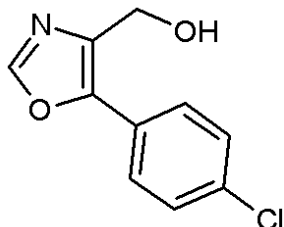
LC-MS (方法 14): R_t = 1.09 分; MS (ESIpos): m/z = 238 [M+H]⁺.

【 0 2 0 7 】

実施例 3 8 A

[5 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メタノール

【化50】



水素化リチウムアルミニウム 166 mg (4.38 mmol) を、先ず、乾燥 THF 10 ml に加え、0 °C に冷却する。乾燥 THF 10 ml 中の実施例 37 A の化合物 260 mg (1.09 mmol) の溶液を滴下して添加する。添加終了後、反応溶液をゆっくりと室温に温め、この温度で 1 時間攪拌する。次いで、攪拌しながら、混合物を還流で 2 時間加熱する。次いで、混合物を再度 0 °C に冷却し、水 0.4 ml および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.8 ml を注意深く添加し、混合物を室温で 3 時間攪拌する。形成される沈殿を濾過し、濾液から溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：219 mg (理論値の 82%、純度 86%)

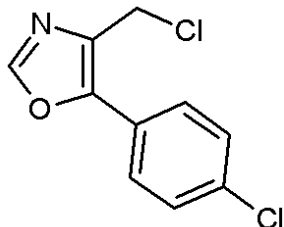
LC-MS (方法 15): $R_t = 1.74$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 210$ [M+H]⁺.

【0208】

実施例 39 A

4-(クロロメチル)-5-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール

【化51】



実施例 38 A の化合物 269 mg (0.77 mmol) を、先ず、塩化チオニル 0.43 ml (5.85 mmol) に加える。反応混合物を室温で 12 時間攪拌し、次いで、過剰の塩化チオニルを減圧下で除去する。残渣を酢酸エチル 5 ml に取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 2 ml で 1 回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。得られる生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：145 mg (理論値の 62%、純度 76%)

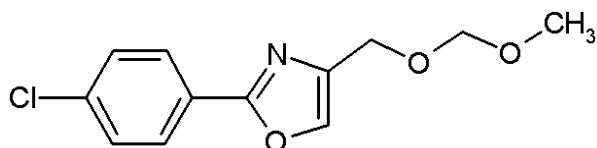
LC-MS (方法 14): $R_t = 1.21$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 228$ [M+H]⁺.

【0209】

実施例 40 A

2-(4-クロロフェニル)-4-[(メトキシメトキシ)メチル]-1,3-オキサゾール

【化52】



[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メタノール (実施例 100 A) 1.32 g (7.54 mmol) を、先ず、乾燥 THF 18.5 ml に加え、0 °C に冷却し、水素化ナトリウム (60% 濃度、鉱油中) 0.33 g (8.29 mmol)

10

20

30

40

50

を添加する。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで室温で 1 時間攪拌する。反応混合物を再度 0 に冷却し、クロロジメチルエーテル 0.69 ml (9.04 mmol) を添加する。混合物を 0 で 10 分間攪拌し、次いで室温で 2 時間攪拌する。次いで水 5 ml を添加し、反応混合物を各 25 ml の酢酸エチルで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。得られる生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：1.70 g (理論値の 87%、純度 85%)

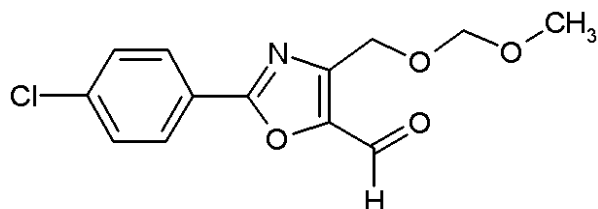
LC-MS (方法 7): $R_t = 1.58$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 220$ [M+H]⁺.

【0210】

実施例 41A

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [(メトキシメトキシ)メチル] - 1,3 - オキサゾール - 5 - カルボアルデヒド

【化 53】



実施例 40A の粗生成物 200 mg (0.91 mmol) を、先ず、乾燥ジエチルエーテル 3.5 ml に加え、-78 に冷却する。ヘキサン中の 1.6 M n - ブチルリチウム溶液 0.63 ml (1.00 mmol) を、ゆっくりと滴下して添加する。反応混合物を -78 で 1 時間攪拌する。次いで、N,N - ジメチルホルムアミド 0.21 ml (2.74 mmol) をゆっくりと滴下して添加する。混合物を室温に温ませ、室温でさらに 1 時間攪拌する。次いで、混合物を水約 3 ml に注ぐ。混合物を各 10 ml のジエチルエーテルで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー (移動相グラジエント: シクロヘキサン / 酢酸エチル 20 : 1 2 : 1) により精製する。

収量：161 mg (理論値の 56%、純度 79%)

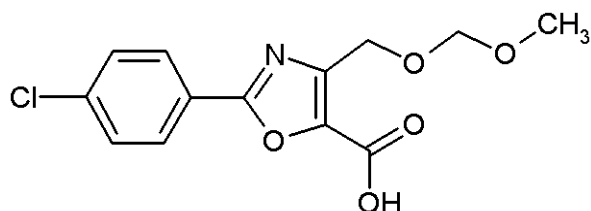
LC-MS (方法 6): $R_t = 1.74$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 248$ [M+H]⁺.

【0211】

実施例 42A

2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [(メトキシメトキシ)メチル] - 1,3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸

【化 54】



実施例 41A の化合物 556 mg (2.25 mmol) およびジオキサン 14.7 ml を、水 2 ml 中の硝酸銀 (I) 802 mg (4.72 mmol) の懸濁液に添加する。次いで、水 7.8 ml 中の水酸化ナトリウム 193 mg (4.84 mmol) の溶液をゆっくりと添加する。混合物を室温で 3 時間攪拌する。次いで、Celite で混合物を濾過し、それを温水で洗浄する。得られる濾液を 1 N 塩酸の添加により酸性化し、各 20 ml のジエチルエーテルで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製する。

10

20

30

40

50

収量：138 mg (理論値の21%、純度92%)

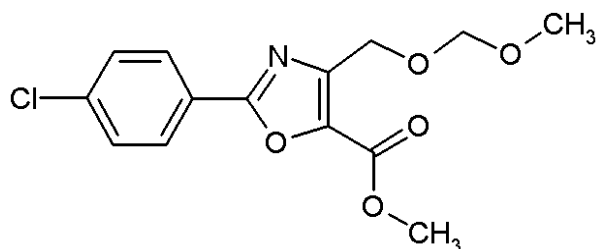
LC-MS (方法 3): $R_t = 1.93$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 286$ [M+Na]⁺.

【0212】

実施例 4 3 A

メチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - [(メトキシメトキシ)メチル] - 1,3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート

【化 5 5】



10

実施例 4 2 A の化合物 138 mg (0.52 mmol) を、トルエン 3 ml およびメタノール 2.5 ml に溶解する。次いで、ヘキサン中の 2 M トリメチルシリルジアゾメタン溶液 0.4 ml (0.79 mmol) を、滴下して添加する。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：144 mg (理論値の90%、純度91%)

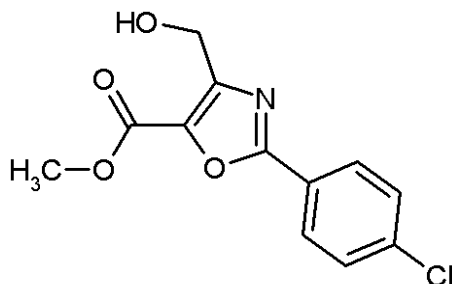
LC-MS (方法 15): $R_t = 1.98$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 300$ [M+Na]⁺.

【0213】

実施例 4 4 A

メチル 2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1,3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート

【化 5 6】



30

実施例 4 3 A の化合物 144 mg (0.52 mmol) を、先ず、メタノール 0.5 ml に加え、4 N 塩酸 0.13 ml を添加する。次いで、3 滴の濃塩酸を添加する。反応混合物を室温で 8 時間攪拌する。次いで、混合物を約 5 ml の水で希釈し、各 10 ml のジエチルエーテルで 3 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。得られる生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：100 mg (理論値の81%、純度84%)

LC-MS (方法 7): $R_t = 1.29$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 234$ [M+H]⁺.

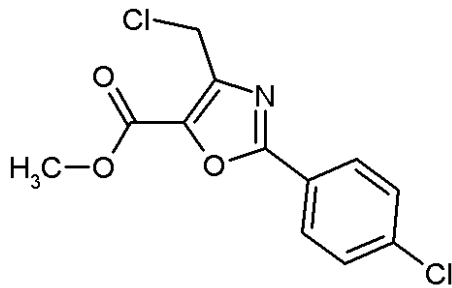
【0214】

実施例 4 5 A

メチル 4 - (クロロメチル) - 2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 5 - カルボキシレート

40

【化57】



実施例44Aの化合物100mg(0.43mmol)を、塩化チオニル0.24ml(3.24mmol)と共に、室温で8時間攪拌する。過剰の塩化チオニルを減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル約5mlに取る。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液2mlで1回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去する。得られる生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：99mg(理論値の92%、純度98%)

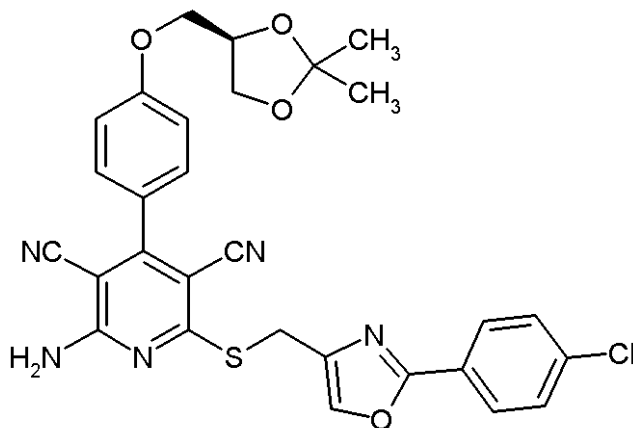
LC-MS(方法7): $R_t = 1.96$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 252$ [M+H]⁺.

【0215】

実施例46A

2-アミノ-6-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}スルファニル)-4-(4-{ [(4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化58】



実施例10Aの化合物70mg(0.18mmol)および実施例17Aの化合物46mg(0.20mmol)を、重炭酸ナトリウム46mg(0.55mmol)と共に、乾燥DMF1.9mlに懸濁する。反応混合物を室温で20時間攪拌する。次いで、ロータリーエバポレーターで混合物から溶媒を除去し、残渣を分取HPLC(カラム:YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント:アセトニトリル/水10:90 95:5)により精製する。

収量：79mg(理論値の75%)

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): = 8.37(s, 1H), 8.30-8.01(br. s, 2H), 7.97(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.12(d, 2H), 4.48-4.40(m, 1H), 4.42(s, 2H), 4.16-4.03(m, 3H), 3.78(dd, 1H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H).

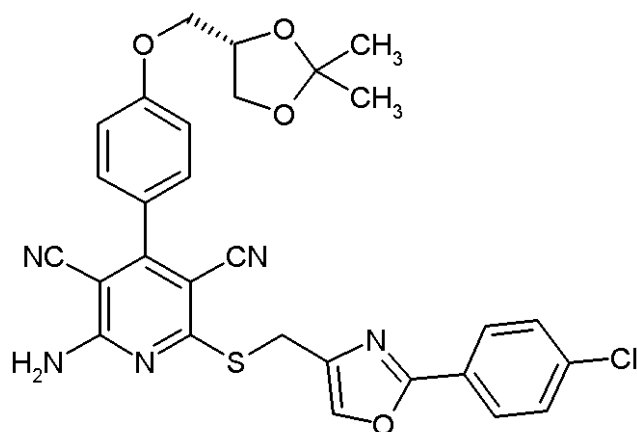
LC-MS(方法3): $R_t = 2.99$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 574$ [M+H]⁺.

【0216】

実施例47A

2-アミノ-6-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}スルファニル)-4-(4-{ [(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イル]メトキシ}フェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化 5 9】



10

実施例 11A の化合物 150 mg (0.39 mmol) および実施例 17A の化合物 98 mg (0.43 mmol) を、重炭酸ナトリウム 99 mg (1.18 mmol) と共に、乾燥 DMF 2 ml に懸濁する。反応混合物を室温で 20 時間攪拌する。次いで、混合物を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により直接精製する。

収量: 147 mg (理論値の 65%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.37 (s, 1H), 8.29-7.91 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.77 (dd, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

LC-MS (方法 4): R_t = 4.23 分; MS (ESIpos): m/z = 574 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

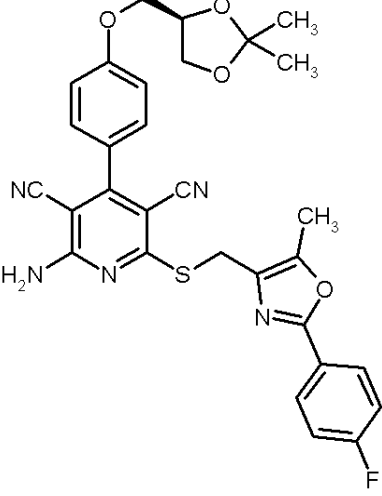
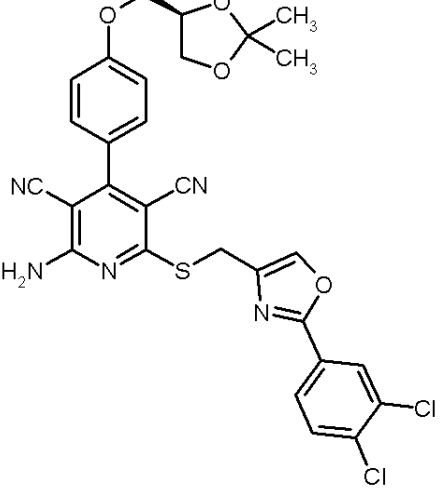
【 0 2 1 7】

表 4 に挙げる実施例は、実施例 46A および 47A と同様に、適当な出発物質から製造する:

表 4

20

【表 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
48A	 <p>(理論値の67%)</p>	2.98 分 (3); m/z = 572	
49A	 <p>(理論値の77%)</p>	2.80 分 (6); m/z = 608	8.41 (s, 1H), 8.36-7.98 (br. s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

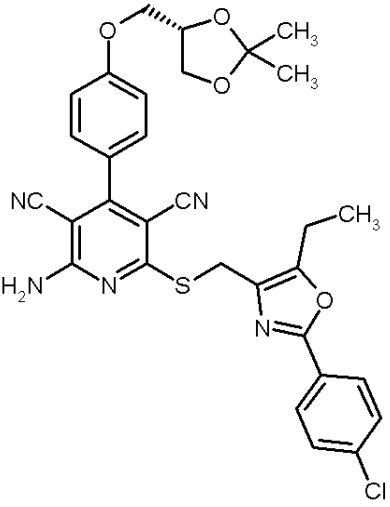
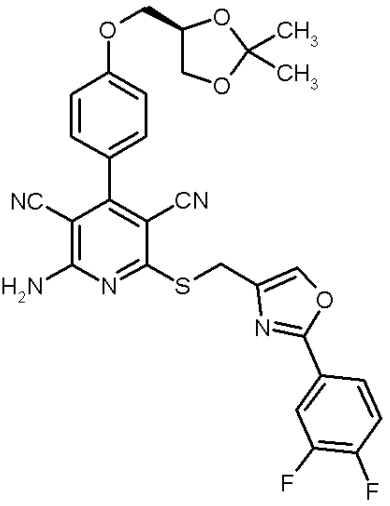
10

20

30

【 0 2 1 8 】

【表 7】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
50A	 <p>(理論値の36%)</p>	2.63 分 (7); m/z = 602	8.21-7.89 (br. s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.89 (q, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.20 (t, 3H).
51A	 <p>(理論値の92%)</p>	2.38 分 (7); m/z = 576	

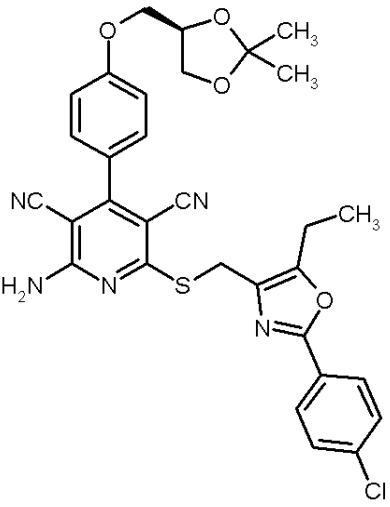
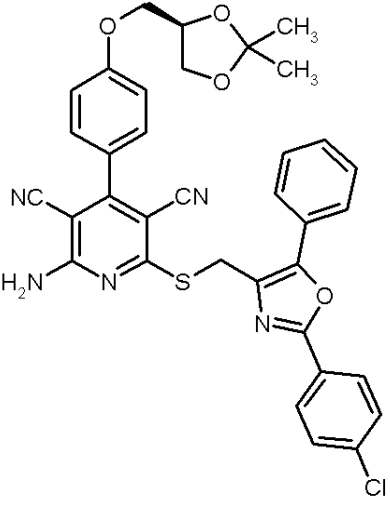
10

20

30

【 0 2 1 9 】

【表 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
52A	 <p>(理論値の54%)</p>	3.22 分 (3); m/z = 602	8.21-7.88 (br. s, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.79 (t, 1H), 2.88 (q, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).
53A	 <p>(理論値の80%)</p>	3.40 分 (3); m/z = 650	8.15-8.07 (m, 2H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

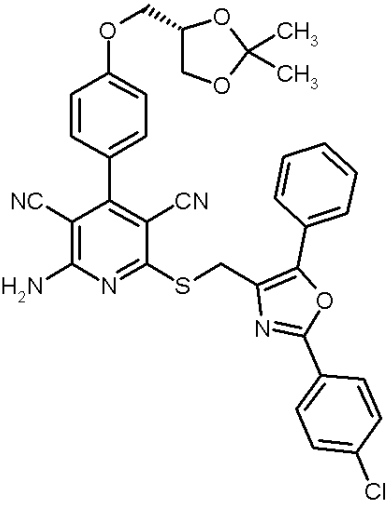
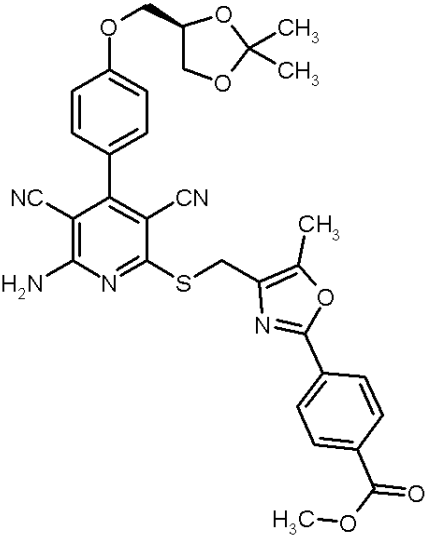
10

20

30

【 0 2 2 0 】

【表 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
54A	 <p>(理論値の76%)</p>	3.40 分 (3); m/z = 650	
55A	 <p>(理論値の59%)</p>	3.96 分 (5); m/z = 612	8.33-8.18 (m, 6 H), 7.66 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.36-4.22 (m, 3H), 4.08 (s, 3H), 4.00-3.92 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

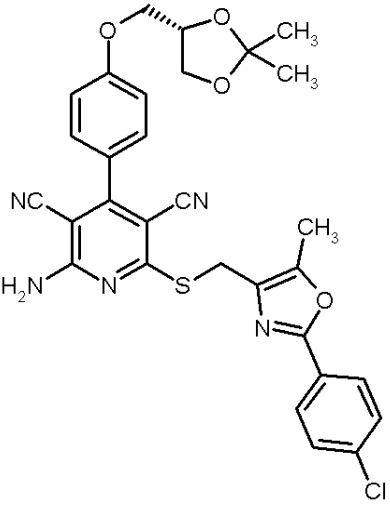
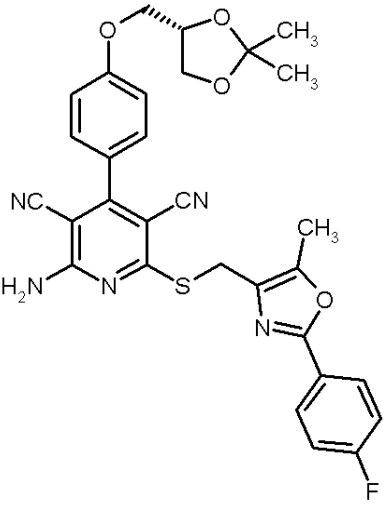
10

20

30

【 0 2 2 1 】

【表 10】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
56A	 <p>(理論値の42%)</p>	2.54 分 (7); m/z = 588	
57A	 <p>(理論値の77%)</p>	2.58 分 (6); m/z = 572	8.14-7.92 (br. s, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 1H), 3.79 (dd, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

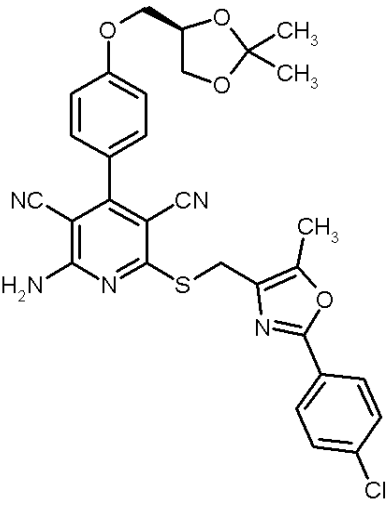
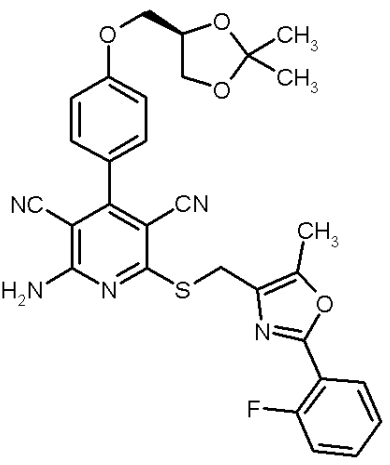
10

20

30

【 0 2 2 2 】

【表 1 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
58A	 <p>(理論値の60%)</p>	2.54 分 (7); m/z = 588	8.19-7.97 (br. s, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.79 (dd, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
59A	 <p>(理論値の76%)</p>	2.34 分 (7); m/z = 572	8.19-7.95 (br. s, 2H), 7.96 (dt, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

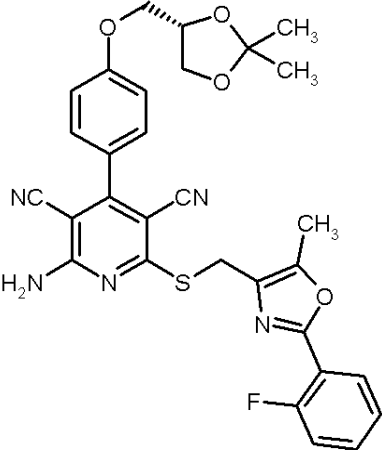
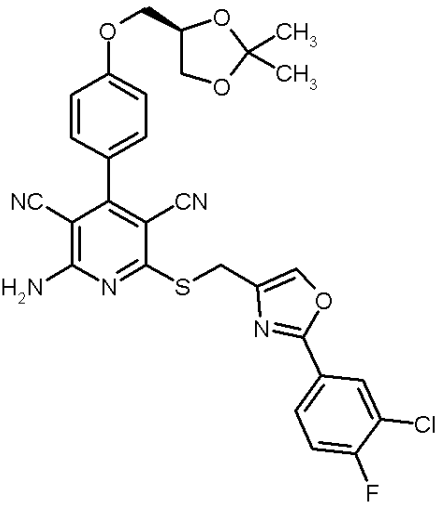
【 0 2 2 3 】

10

20

30

【表 1 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
60A	 <p>(理論値の72%)</p>	2.34 分 (7); m/z = 572	8.21-7.96 (br. s, 2H), 7.96 (dt, 1 H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
61A	 <p>(理論値の82%)</p>	2.48 分 (7); m/z = 592	8.49 (s, 1H), 8.26-7.92 (br. s, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.60 (偽-t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

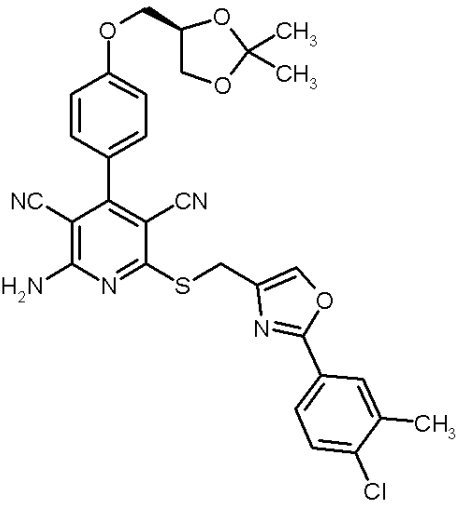
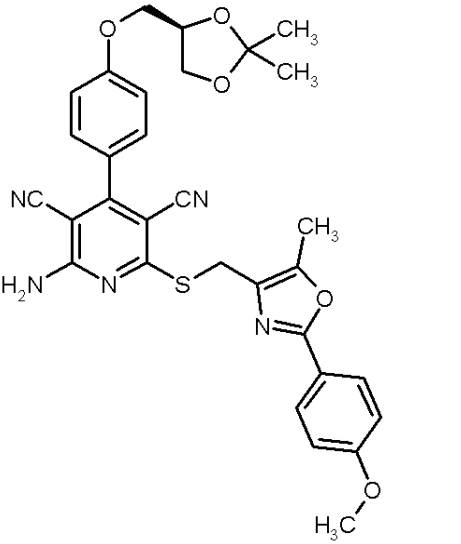
10

20

30

【 0 2 2 4 】

【表 13】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
62A	 <p>(理論値の12%)</p>	3.19 分 (3); m/z = 588	
63A	 <p>(理論値の45%)</p>	2.35 分 (7); m/z = 584	8.19-7.95 (br. s, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.75 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

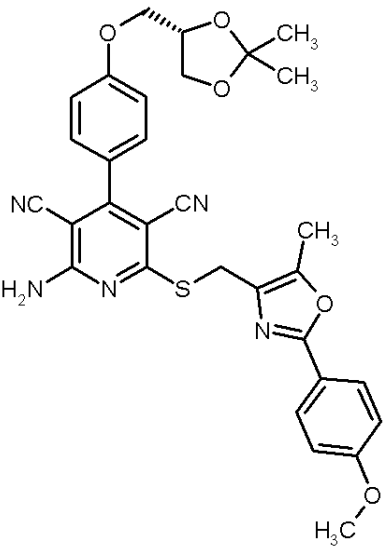
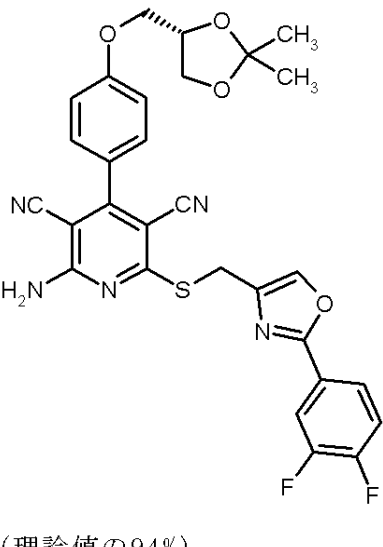
10

20

30

【 0 2 2 5 】

【表 1 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
64A	 <p>(理論値の44%)</p>	2.94 分 (3); m/z = 584	8.19-7.93 (br. s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.81-3.74 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
65A	 <p>(理論値の94%)</p>	2.99 分 (3); m/z = 576	

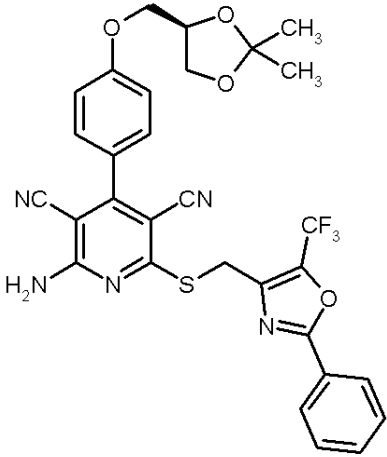
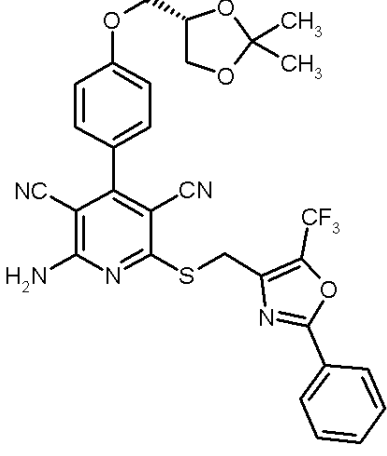
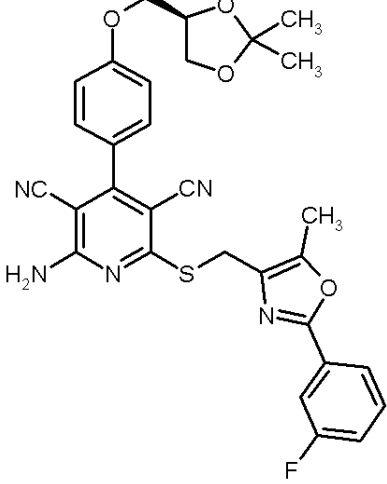
10

20

30

【 0 2 2 6 】

【表 15】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
66A	 <p>(理論値の56%)</p>	3.15 分 (3); m/z = 608	8.06-7.93 (br. s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.18-4.04 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
67A	 <p>(理論値の61%)</p>	3.15 分 (3); m/z = 608	8.07-7.95 (br. s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.17-4.05 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
68A	 <p>(理論値の74%)</p>	3.01 分 (3); m/z = 572	8.17-7.96 (br. s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (dt, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

【 0 2 2 7 】

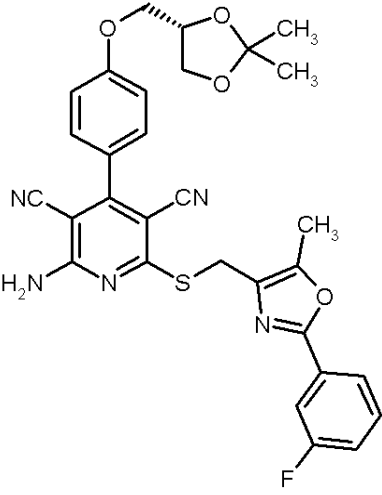
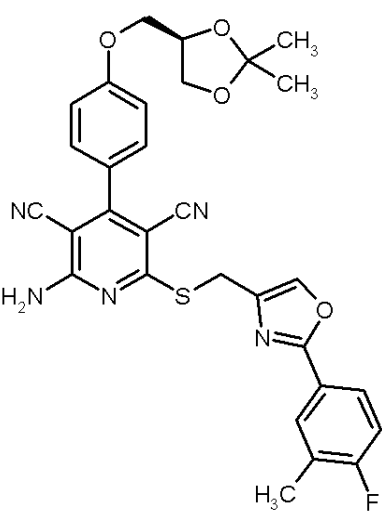
10

20

30

40

【表 16】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
69A	 <p>(理論値の75%)</p>	3.01 分 (3); m/z = 572	8.16-7.97 (br. s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.37 (dt, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
70A	 <p>(理論値の80%)</p>	2.62 分 (6); m/z = 572	8.33 (s, 1H), 8.25-7.97 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

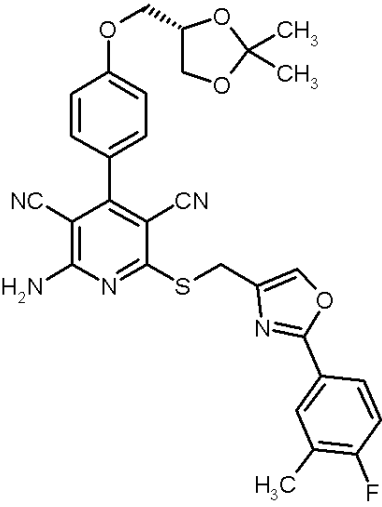
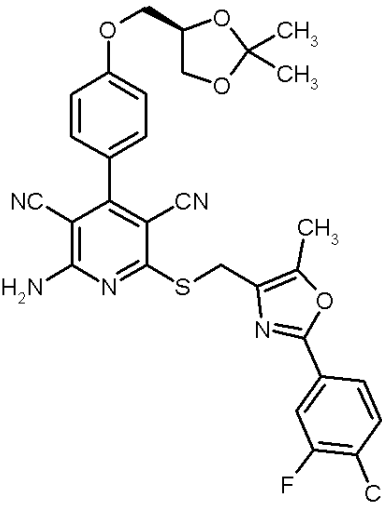
10

20

30

【 0 2 2 8 】

【表 17】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
71A	 <p>(理論値の78%)</p>	2.62 分 (6); m/z = 572	8.32 (s, 1H), 8.25-7.97 (br. s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
72A	 <p>(理論値の71%)</p>	3.21 分 (3); m/z = 606	8.17-7.96 (br. s, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

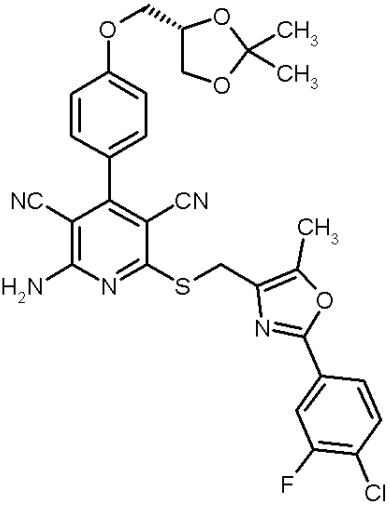
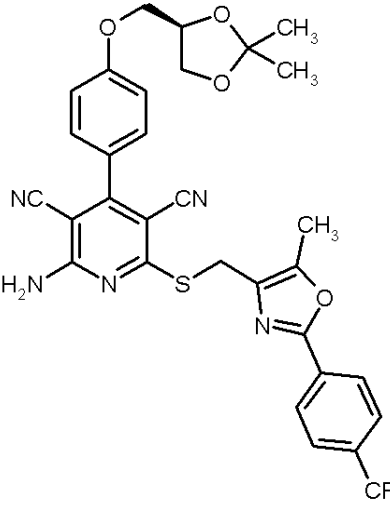
10

20

30

【 0 2 2 9 】

【表 18】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
73A	 <p>(理論値の66%)</p>	3.21 分 (3); m/z = 606	8.19-7.95 (br. s, 2H), 7.85 (d d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.74 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
74A	 <p>(理論値の49%)</p>	3.10 分 (3); m/z = 622	8.17-7.98 (br. s, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

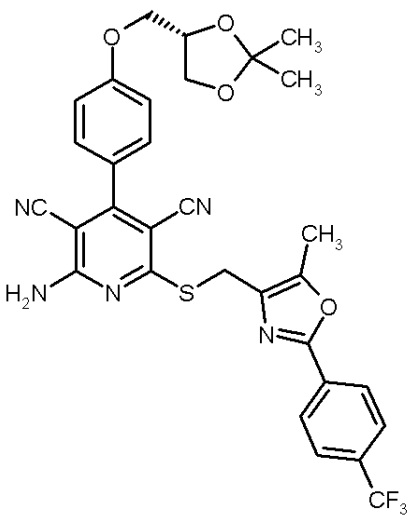
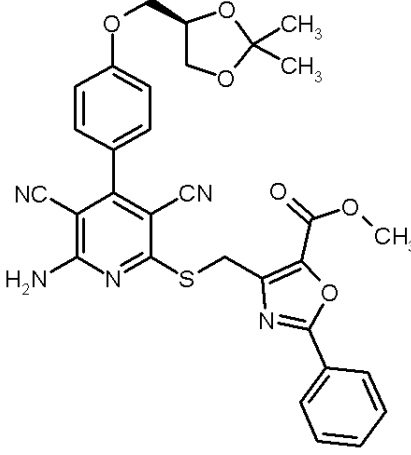
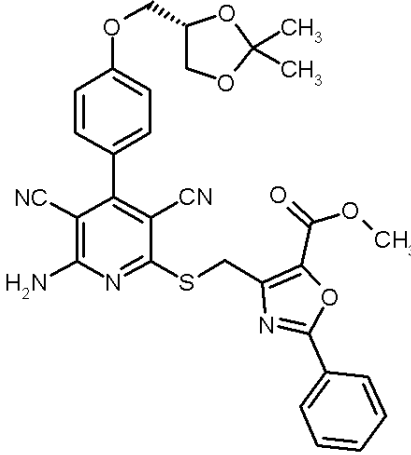
10

20

30

【 0 2 3 0 】

【表 19】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
75A	 <p>(理論値の54%)</p>	2.56 分 (7); m/z = 622	8.17-7.97 (br. s, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
76A	 <p>(理論値の66%)</p>	1.41 分 (14); m/z = 598	8.12-7.92 (br. s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.17-4.06 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
77A	 <p>(理論値の67%)</p>	2.36 分 (7); m/z = 598	8.11-7.96 (br. s, 2H), 8.06 (d, 2H), 7.67-7.58 (m, 3H), 7.51 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

【 0 2 3 1 】

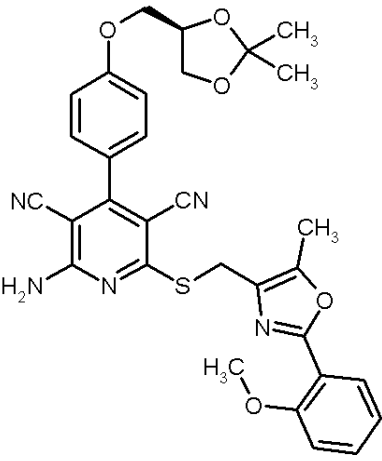
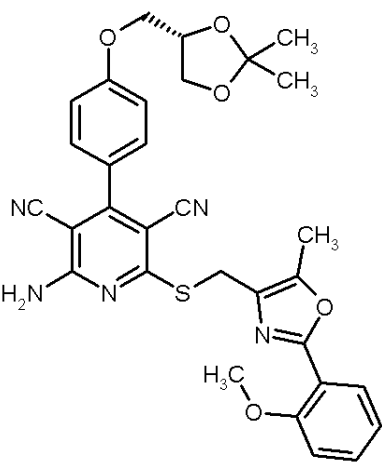
10

20

30

40

【表 20】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
78A	 <p>(理論値の75%)</p>	1.36 分 (14) ; m/z = 584	8.16-7.96 (br. s, 2H), 7.75 (d d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).
79A	 <p>(理論値の78%)</p>	2.26 分 (7); m/z = 584	8.17-7.95 (br. s, 2H), 7.76 (d d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

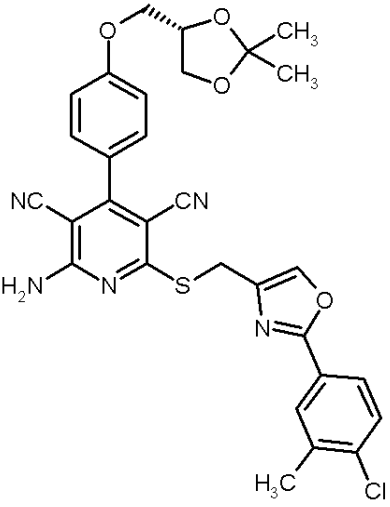
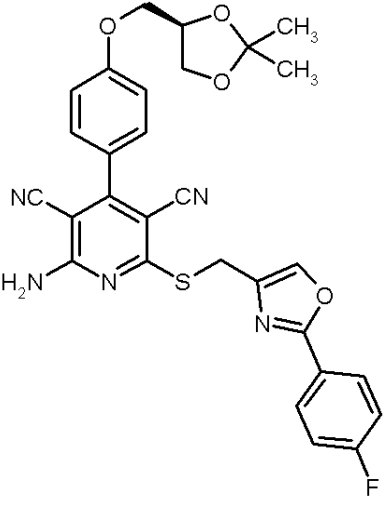
10

20

30

【 0 2 3 2 】

【表 2 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
80A	 <p>(理論値の54%)</p>	3.21 分 (3); m/z = 588	
81A	 <p>(理論値の68%)</p>	2.32 分 (7); m/z = 558	8.33 (s, 1H), 8.23-8.02 (br. s, 2H), 8.01 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.49-4.40 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

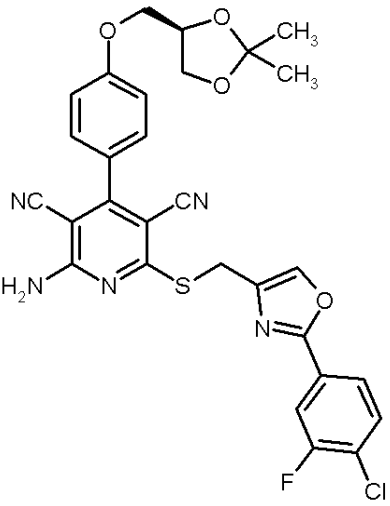
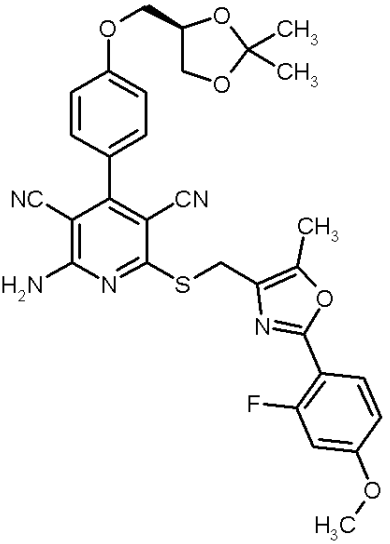
10

20

30

【 0 2 3 3 】

【表 2 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
82A	 <p>(理論値の41%)</p>	1.49 分 (14) ; m/z = 592	
83A	 <p>(理論値の59%)</p>	1.40 分 (14) ; m/z = 602	8.19-7.96 (br. s, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

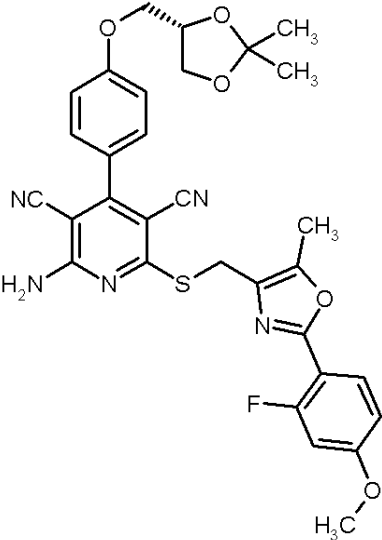
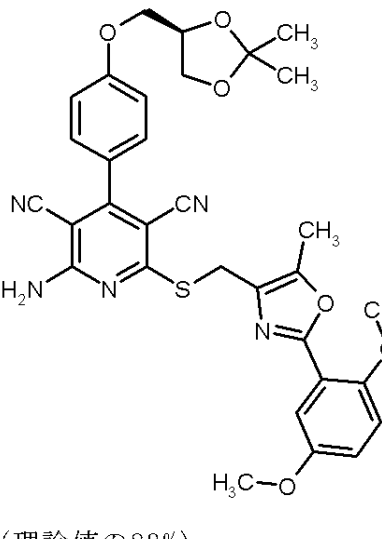
10

20

30

【 0 2 3 4 】

【表 2 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
84A	 <p>(理論値の58%)</p>	1.40 分 (14) ; m/z = 602	8.15-7.96 (br. s, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.49-4.41 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
85A	 <p>(理論値の82%)</p>	1.35 分 (14) ; m/z = 614	8.16-7.97 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.11 (dd, 1H), 7.06 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

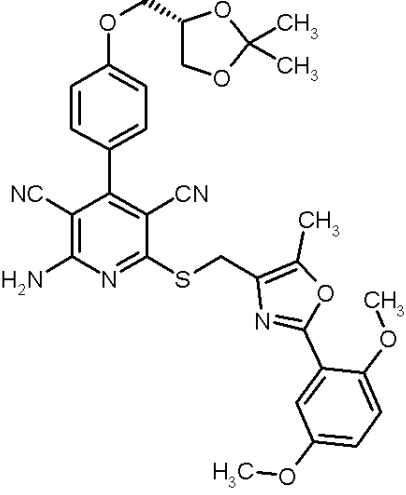
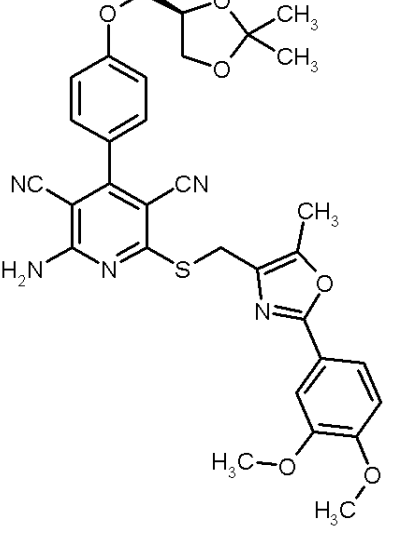
10

20

30

【 0 2 3 5 】

【表 2 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
86A	 <p>(理論値の73%)</p>	1.35 分 (14) ; m/z = 614	8.17-7.98 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
87A	 <p>(理論値の73%)</p>	2.50 分 (15) ; m/z = 614	8.17-7.96 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82-3.75 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

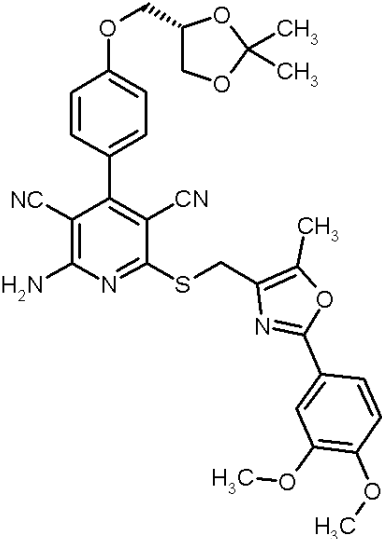
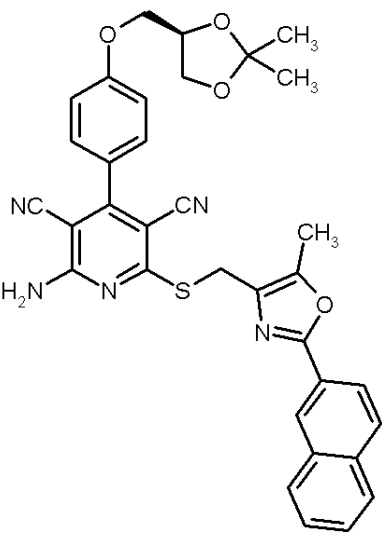
10

20

30

【 0 2 3 6 】

【表 25】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
88A	 <p>(理論値の73%)</p>	2.50 分 (15); m/z = 614	8.17-7.96 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (d, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
89A	 <p>(理論値の35%)</p>	2.56 分 (7); m/z = 604	8.52 (s, 1H), 8.13-7.95 (br. s, 2H), 8.13-8.08 (m, 1H), 8.038 (s, 2H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.79 (d, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).

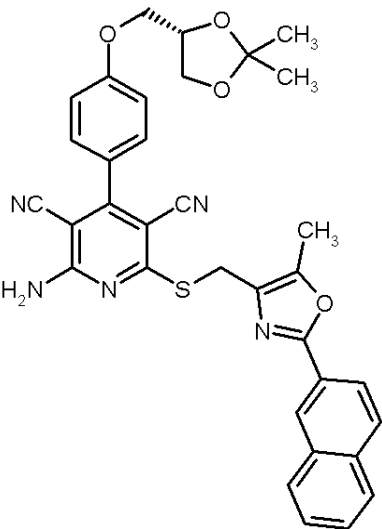
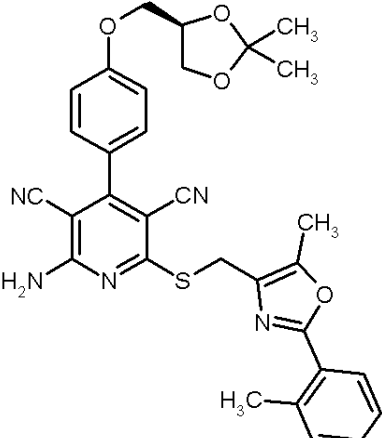
10

20

30

【 0 2 3 7 】

【表 2 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
90A	 <p>(理論値の46%)</p>	2.56 分 (7); m/z = 604	8.52 (s, 1H), 8.13-7.94 (br. s, 2H), 8.13-8.08 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48-4.40 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
91A	 <p>(理論値の82%)</p>	2.76 分 (15); m/z = 568	8.13-7.92 (br. s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.40-7.29 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

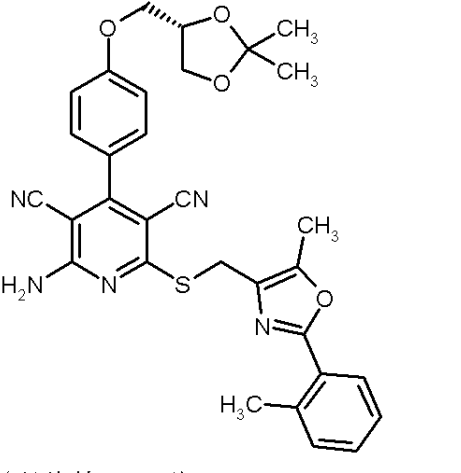
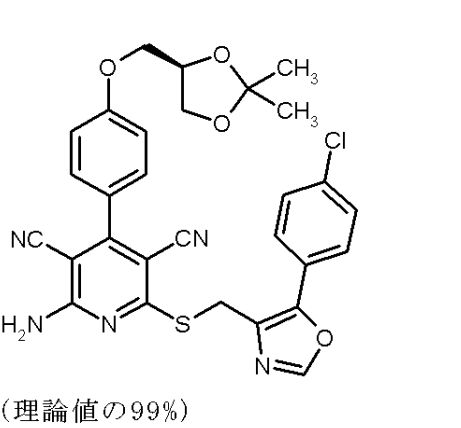
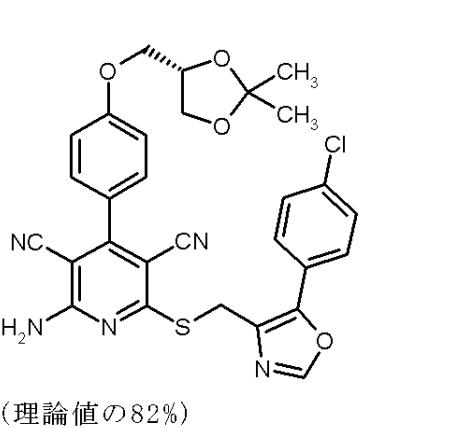
【 0 2 3 8 】

10

20

30

【表 27】

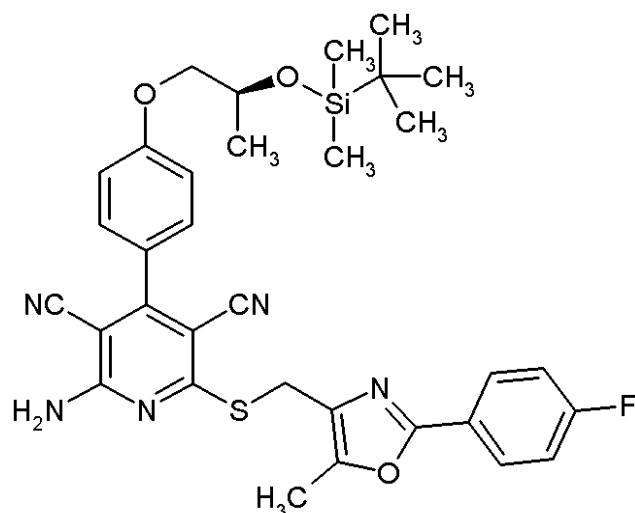
実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) : δ =
92A	 <p>(理論値の78%)</p>	2.76 分 (15); m/z = 568	8.13-7.94 (br. s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.12 (d, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.47-4.41 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.78 (dd, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H).
93A	 <p>(理論値の99%)</p>	1.42 分 (14); m/z = 574	8.51 (s, 1H), 8.04-7.92 (br. s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
94A	 <p>(理論値の82%)</p>	1.42 分 (14); m/z = 574	8.50 (s, 1H), 8.04-7.90 (br. s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 3H), 3.79 (dd, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

【0239】

実施例 95A

2 - アミノ - 4 - (4 - { [(2 S) - 2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル] オキシ } フェニル) - 6 - ({ [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) ピリジン - 3,5 - ジカルボ

ニトリル
【化60】



10

乾燥DMF 2 ml 中の実施例7Aの化合物 100 mg (0.18 mmol)、4-(クロロメチル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール 45 mg (0.20 mmol) および重炭酸ナトリウム 46 mg (0.55 mmol) を、室温で20時間攪拌する。混合物を分取HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10:90 → 95:5) により直接精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、生成物を白色固体として得る。

20

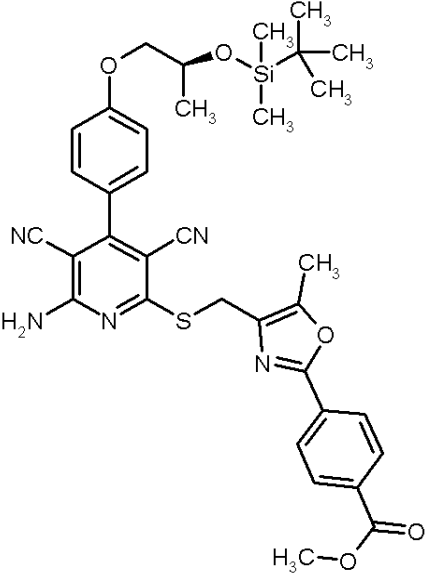
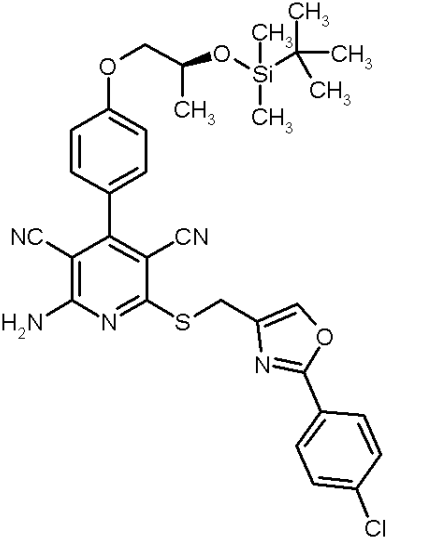
収量: 65 mg (理論値の57%)

LC-MS (方法3): $R_t = 3.53$ 分; MS (ESIpos): $m/z = 630$ $[M+H]^+$.

【0240】

表5に挙げる実施例は、実施例95Aと同様に、適当な出発物質から製造する:

【表 28】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
96A	 <p>(理論値の84%)</p>	5.04 分 (4); m/z = 670	8.37 (s, 1H), 8.29 -7.91 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.6 1 (d, 2H), 7.47 (d , 2H), 7.12 (d, 2H , 2H), 4.48-4.39 (m, 1 H), 4.42 (s, 2H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.77 (dd, 1H), 1. 37 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
97A	 <p>(理論値の99%)</p>	5.14 分 (4); m/z = 632 [M]] ⁺	

10

20

30

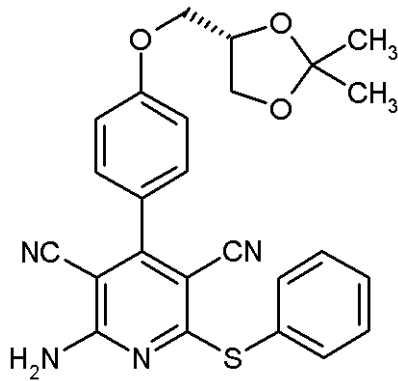
40

【0241】

実施例 98A

2 - アミノ - 4 - (4 - { [(4S) - 2,2 - ジメチル - 1,3 - ジオキソラン - 4 - イ
ル] メトキシ } フェニル) - 6 - (フェニルチオ) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 6 1】



10

実施例 9 A の化合物 1.63 g (6.90 mmol) を、先ず、乾燥エタノール 25 ml に加え、マロニトリル 957 mg (14.49 mmol)、チオフェノール 798 mg (7.24 mmol) およびトリエチルアミン 21 mg (0.21 mmol) を連続的に添加する。反応混合物を還流下で 2 時間加熱する。室温に冷却後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣をシリカゲル 60 のカラムクロマトグラフィー（移動相：ジクロロメタン/メタノール 60 : 1）により直接精製する。さらなる精製は、分取 HPLC（カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm；移動相グラジエント：アセトニトリル/水 10 : 90 95 : 5）により実施する。

20

収量：850 mg（理論値の 27%）

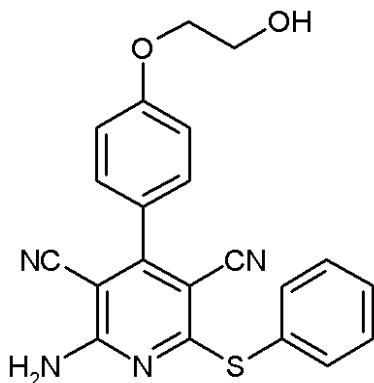
LC-MS（方法 3）： $R_t = 2.63$ 分；MS (ESIpos)： $m/z = 459$ [M+H]⁺。

【0242】

実施例 99A

2 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - (フェニルスルファニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化 6 2】



30

表題化合物は、実施例 98 A と同様に、4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - ベンズアルデヒドから製造する。

40

収量：理論値の 21%

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 7.83-7.19 (br. s, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.53-7.48 (m, 5H), 7.12 (d, 2H), 5.10-4.75 (br. s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.75 (t, 2H).

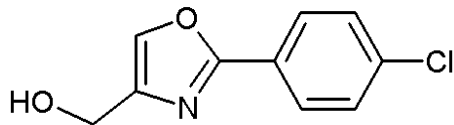
LC-MS（方法 7）： $R_t = 1.76$ 分；MS (ESIpos)： $m/z = 389$ [M+H]⁺。

【0243】

実施例 100A

[2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メタノール

【化63】



実施例17Aの化合物2.00g(8.77mmol)を、0.1N水酸化ナトリウム水溶液175ml(17.54mmol)に懸濁する。反応混合物を還流下で2時間攪拌する。次いで、氷を使用して、混合物を0℃に冷却すると、沈殿がゆっくりと形成される。ジクロロメタン約100mlおよびエタノール5mlを混合物に添加する。相を分離する。水相をpH7に調節し、各50mlのジクロロメタン(各3mlのエタノールを含む)で2回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、残渣を減圧下で乾燥させる。

10

収量：1.20g(理論値の65%)

LC-MS(方法8): $R_t = 3.05$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 210$ [M+H]⁺.

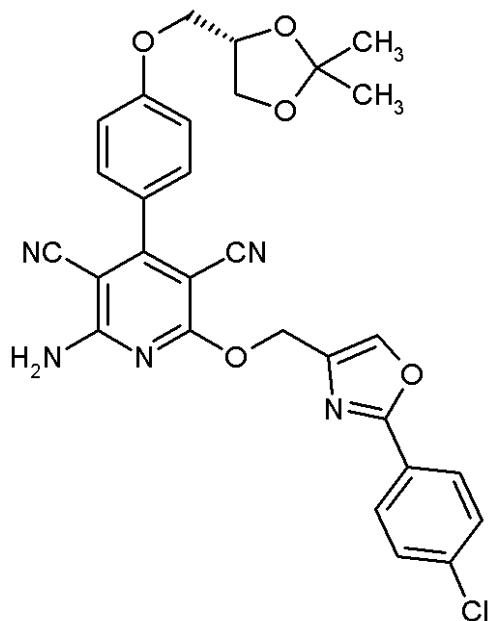
【0244】

実施例101A

2-アミノ-6-{{[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-(4-{{[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ}フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化64】

20



30

カリウムtert-ブトキシド122mg(1.09mmol)を乾燥1,2-ジメトキシエタン2mlに懸濁する。次いで、実施例100Aの化合物229mg(1.09mmol)および実施例98Aの化合物100mg(0.22mmol)を、連続的に添加する。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、冷却後、室温でさらに10時間攪拌する。次いで、水5mlを混合物に添加する。形成される沈殿を吸引濾過し、約2mlの冷水で1回洗浄する。これに続いて、分取HPLC(カラム:YMC GEL ODS-AQ S-5/15μm;移動相グラジエント:アセトニトリル/水10:90→95:5)により精製する。

40

収量：70mg(理論値の58%)

¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ = 8.47(s,1H), 8.18-7.89(br.s,2H), 8.01(d,2H), 7.62(d,2H), 7.48(d,2H), 7.12(d,2H), 5.41(s,2H), 4.48-4.41(m,1H), 4.15-4.04(m,3H), 3.79(dd,1H), 1.37(s,3H), 1.31(s,3H).

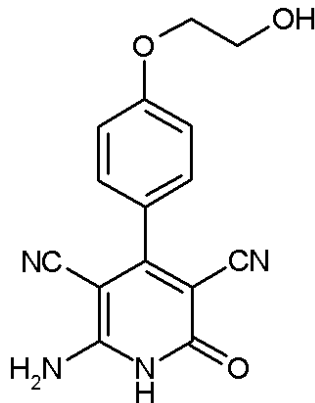
LC-MS(方法3): $R_t = 2.82$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 558$ [M+H]⁺.

【0245】

50

実施例 102A

6 - アミノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル
【化 6 5】



10

実施例 99A の化合物 500 mg (1.29 mmol) を、先ず、エタノール 6.4 ml に加える。水酸化ナトリウム 2.57 g (28.96 mmol) の添加後、混合物を 80 で 30 分間攪拌し、澄んだ溶液が形成される。室温に冷却後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を水 3 ml に取り、黄色がかった沈殿が形成されるまで 1 N 塩酸で酸性化する。懸濁液を室温で 3 時間攪拌する。沈殿を濾過し、約 5 ml の水および少量のエタノールで洗浄し、次いでエタノール約 10 ml から再結晶する。かくして得られる生成物を、さらに精製せずに後続の反応で使用する。

20

収量：153 mg (理論値の 36%、純度 89%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 11.85-11.72 (br. s, 1H), 7.87-7.60 (br. s, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.08-4.52 (br. s, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (t, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 1.29 分; MS (ESIpos): m/z = 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

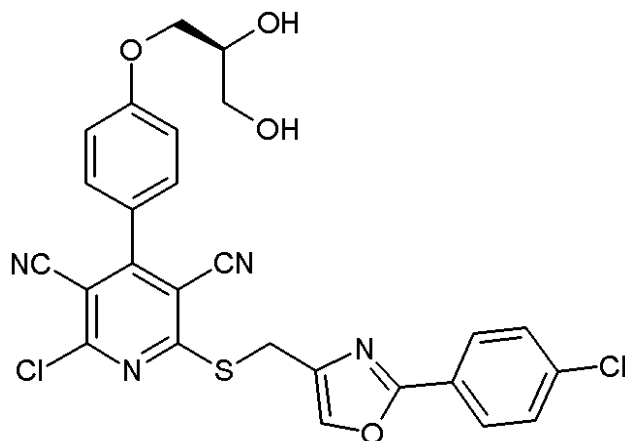
【0246】

実施例 103A

2 - クロロ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - (4 - { [(2S) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

30

【化 6 6】



40

亜硝酸イソペンチル 569 mg (4.86 mmol) および塩化銅 (II) 653 mg (4.86 mmol) を、先ず、乾燥アセトニトリル 20 ml に加え、実施例 58A の化合物 465 mg (0.81 mmol) を添加する。反応混合物を 60 で 3 時間攪拌する。室温に冷却後、1 N 塩酸 20 ml を混合物に添加する。水相を各 30 ml の酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機相を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 10 ml および飽和塩化ナトリウム水溶液 10 ml で 1 回ずつ洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶

50

媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を分取HPLC(カラム:YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント:アセトニトリル/水10:90 95:5)により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、生成物を得、それをさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量:108mg(理論値の18%、純度73%)

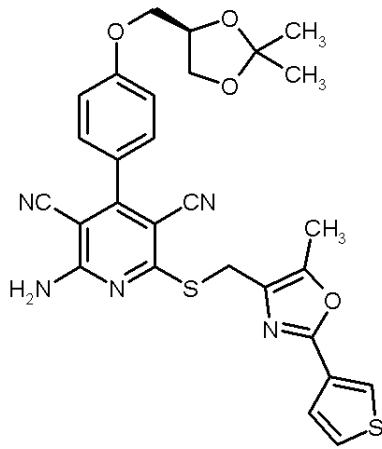
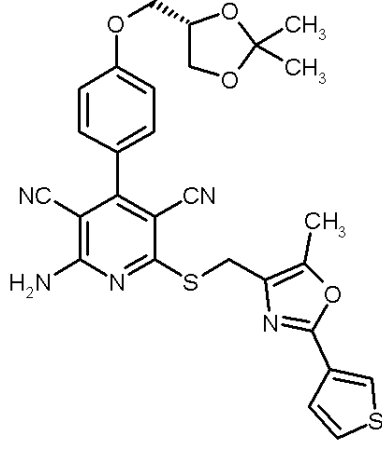
LC-MS(方法5): $R_t = 3.85$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 553$ [M+H]⁺.

【0247】

表6に挙げる実施例は、実施例46Aと同様に、適当な出発物質から製造する:

表6

【表29】

実施例番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS(ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR(DMSO-d ₆): $\delta =$
104A	 <p>(理論値の93%)</p>	2.82分(3); $m/z = 560$	8.16-7.95(br. s, 2H), 8.11(d, 1H), 7.71(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.12(d, 2H), 4.48(s, 2H), 4.47-4.40(m, 1H), 4.16-4.03(m, 3H), 3.79(dd, 1H), 2.45(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.31(s, 3H).
105A	 <p>(理論値の76%)</p>	2.82分(3); $m/z = 560$	8.17-7.95(br. s, 2H), 8.11(d, 1H), 7.70(dd, 1H), 7.52(d, 1H), 7.49(d, 2H), 7.12(d, 2H), 4.49(s, 2H), 4.47-4.40(m, 1H), 4.15-4.03(m, 3H), 3.78(dd, 1H), 2.45(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.31(s, 3H).

【0248】

表7に挙げる化合物は、実施例16Aおよび34Aの方法と同様に、適当な出発物質から製造できる:

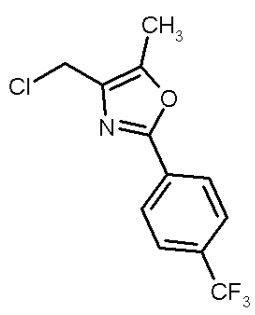
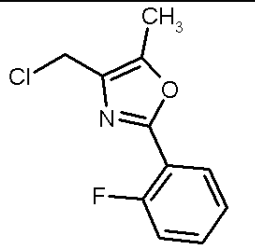
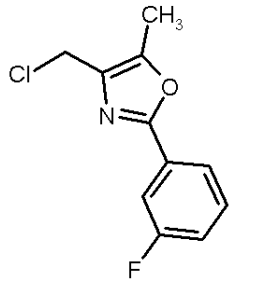
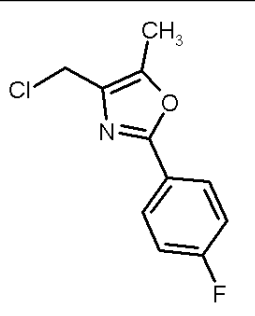
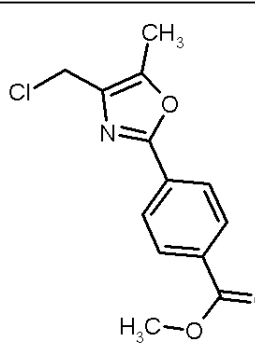
表7

10

20

30

40

実施例 番号	構造	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz , DMSO-d ₆): δ =
106A		2.73 分 (3); m/z = 276	8.13 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.48 (s, 3H).
107A		2.31 分 (3); m/z = 226	7.98 (dt, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).
108A		2.45 分 (3); m/z = 226	7.78 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.37 (dt, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).
109A		2.42 分 (3); m/z = 226	7.98 (dd, 2H), 7.37 (偽-t, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.44 (s, 3H).
110A		2.42 分 (3); m/z = 266	8.12-8.04 (m, 4H), 4.79 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

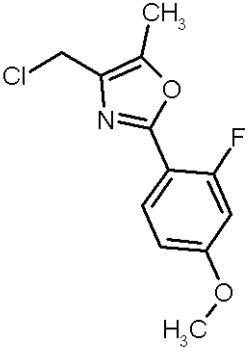
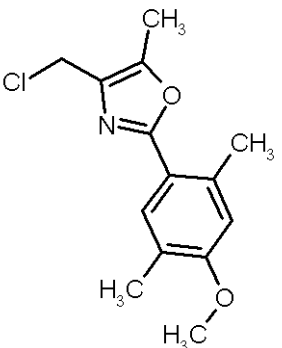
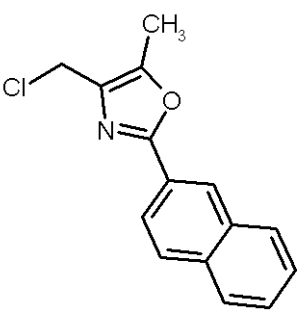
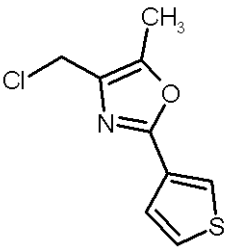
10

20

30

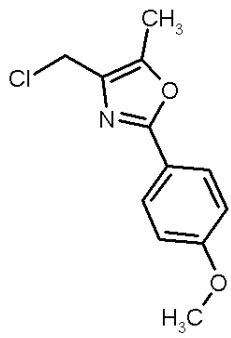
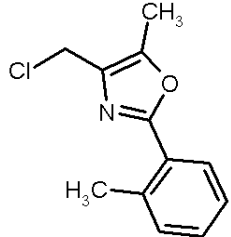
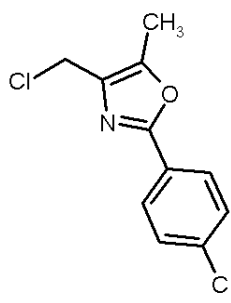
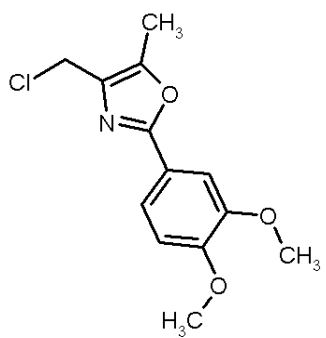
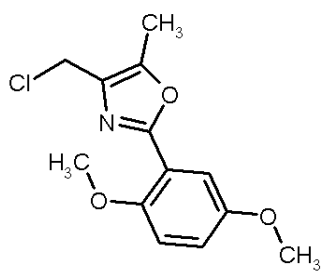
40

【表 3 0】

実施例 番号	構造	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz, D MSO-d ₆): δ =	
111A		2.38 分 (3); m/z = 256	7.88 (t, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.94 (d d, 1H), 4.76 (s, 2 H), 3.84 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).	10
112A		2.79 分 (3); m/z = 266	7.65 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.83 (s, 3H) , 2.59 (s, 3H), 2. 41 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).	20
113A		2.75 分 (3); m/z = 258	8.54 (s, 1H), 8.13 -8.08 (m, 1H), 8.0 5 (d, 2H), 8.02-7. 96 (m, 1H), 7.63-7. .58 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 2.49 (s, 3H).	30
114A		2.21 分 (3); m/z = 214	8.14 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d , 1H), 4.73 (s, 2H) , 2.41 (s, 3H).	40

【 0 2 5 0 】

【表 3 1】

実施例 番号	構造	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz , DMSO-d ₆): δ =
115A		2.36 分 (3); m/z = 238	7.87 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
116A		2.60 分 (3); m/z = 221	7.88 (d, 1H), 7.43-7.31 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
117A		2.63 分 (3); m/z = 242	7.94 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 2.45 (s, 3H).
118A		2.19 分 (3); m/z = 268	7.50 (dd, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
119A		2.21 分 (3); m/z = 268	7.30 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

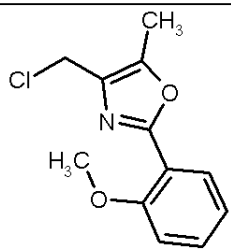
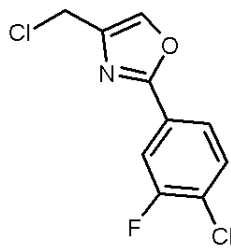
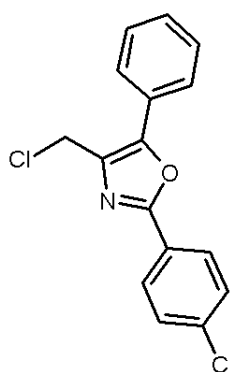
10

20

30

40

【表 3 2】

実施例 番号	構造	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (400 MHz , DMSO-d ₆): δ =
120A		2.19 分 (3); m/z = 238	7.78 (d, 1H), 7.49 (dt, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (t, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).
121A		1.28 分 (14); m/z = 246	
122A		2.84 分 (6); m/z = 304	8.10 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.60 (t, 2H), 7.50 (t, 1H), 4.98 (s, 2H).

10

20

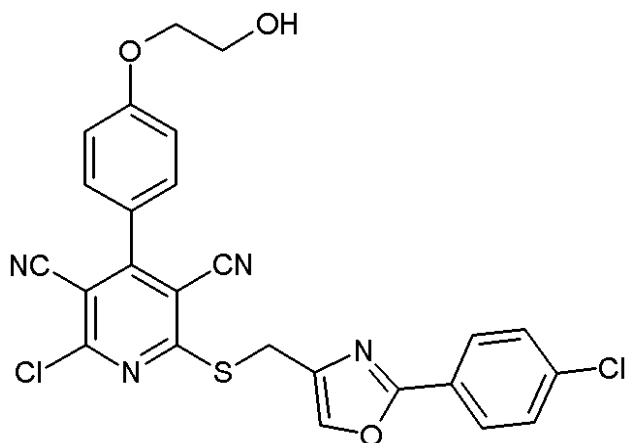
30

【 0 2 5 2 】

実施例 1 2 3 A

2 - クロロ - 6 - (({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 6 7】



40

50

亜硝酸イソペンチル 156 mg (1.33 mmol) および塩化銅 (II) 179 mg (1.33 mmol) を、先ず、乾燥アセトニトリル 17 ml に加え、実施例 15 の化合物 336 mg (0.67 mmol) を添加する。反応混合物を 60 °C で 3 時間撹拌する。次いで、1 N 塩酸 17 ml を添加し、混合物を各 30 ml の酢酸エチルで 2 回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させる。溶媒の除去後、粗生成物をさらに精製せずに後続の反応で使用する。

収量：410 mg (理論値の 78%、純度 67%)

粗生成物のアリコート 85 mg を、分取 HPLC (カラム：YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント：アセトニトリル / 水 10 : 90 → 95 : 5) により精製する。これにより、純粋な標的化合物 14 mg を得る。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (dd, 4H), 7.19 (d, 2H), 4.98-4.88 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.79-3.71 (br. s, 2H).

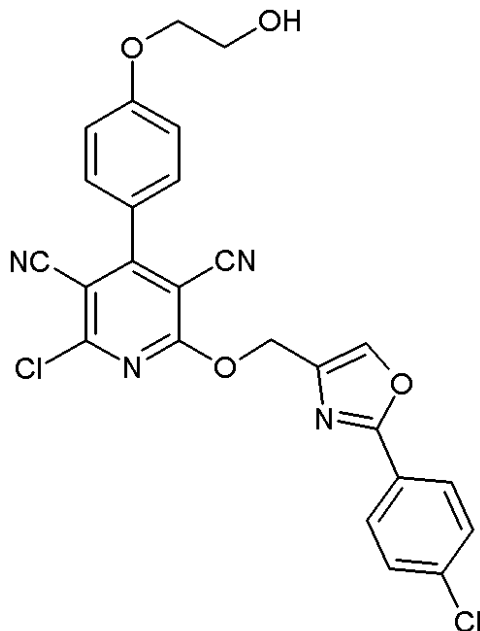
LC-MS (方法 14): R_t = 1.46 分; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H]⁺.

【0253】

実施例 124A

2-クロロ-6-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化68】



表題化合物を、実施例 123A と同様に、実施例 110 から出発して製造する。

LC-MS (方法 3): R_t = 2.76 分; MS (ESIpos): m/z = 507 [M+H]⁺.

【0254】

実施例 125A

2-クロロ-6-({[2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}スルファニル)-4-[3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

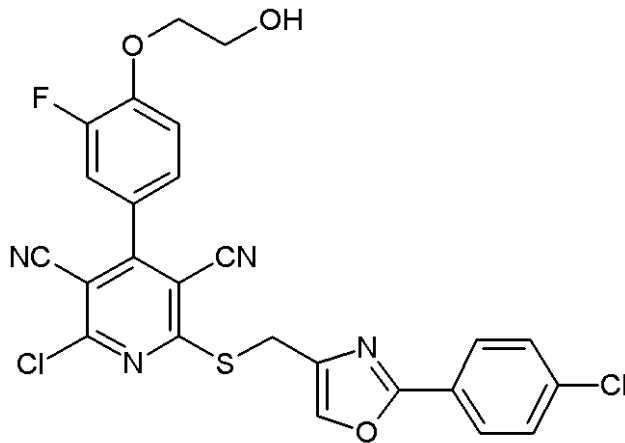
10

20

30

40

【化69】



10

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル (実施例 20) 150 mg (0.287 mmol) を、先ず、アセトニトリル 20 ml に加え、亜硝酸イソアミル 258 μl (1.724 mmol) および塩化銅 (II) 232 mg (1.724 mmol) を添加し、混合物を室温で終夜撹拌する。次いで、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に添加し、酢酸エチルで抽出する。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮する。残渣を分取 HPLC (移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製する。これにより、標的化合物 25 mg (理論値の 16%) を得る。

20

LC-MS (方法 7) : $R_t = 2.43$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 541$ [M+H]⁺.

【0255】

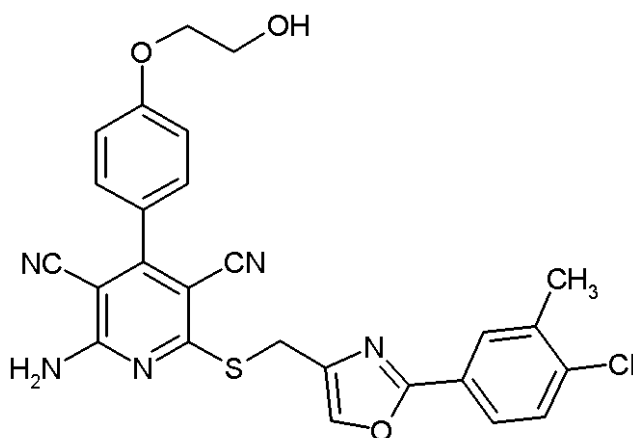
実施例 :

実施例 1

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

30

【化70】



40

実施例 1 A の化合物 52 mg (0.17 mmol) および実施例 28 A の化合物 89 mg (0.18 mmol) を、重炭酸ナトリウム 42 mg (0.50 mmol) と共に、乾燥 DMF 1.8 ml に懸濁する。反応混合物を室温で 12 時間撹拌する。次いで、混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC (カラム : YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により直接精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量 : 16 mg (理論値の 38%)

50

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): = 8.36 (s, 1H), 8.30-7.90 (br. s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 3.73 (dt, 2H), 2.41 (s, 3H).

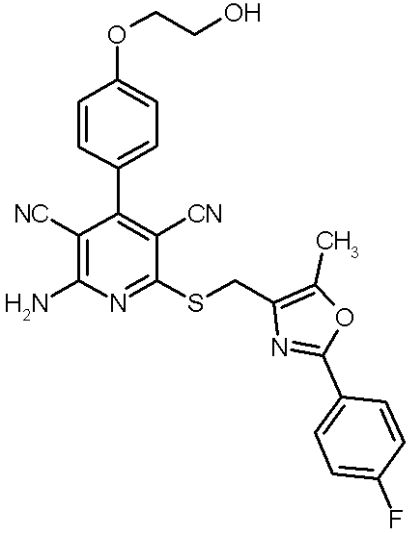
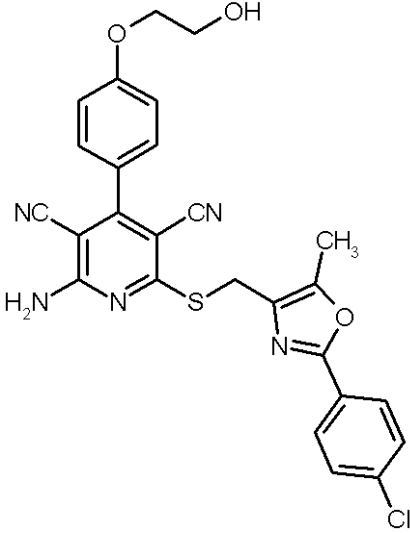
LC-MS (方法 6): R_t = 2.36 分; MS (ESIpos): m/z = 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 2 5 6 】

表 8 に挙げる実施例は、実施例 1 と同様に、適当な出発物質から製造する：

表 8

【表 3 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ =
2	 <p>(理論値の80%)</p>	3.63 分 (4); m/z = 502	8.22-7.93 (br. s, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (t, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.99 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (dt, 2H), 2.45 (s, 3H).
3	 <p>(理論値の47%)</p>	2.15 分 (7); m/z = 518	8.18-7.96 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (dt, 2H), 2.47 (s, 3H).

【 0 2 5 7 】

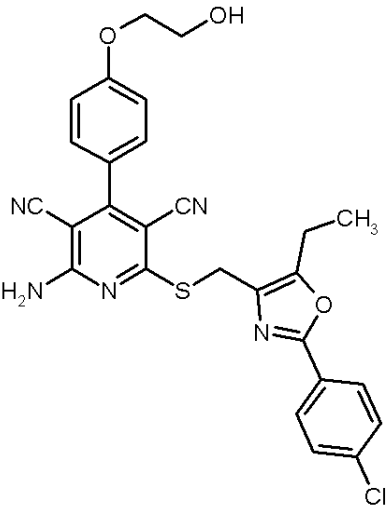
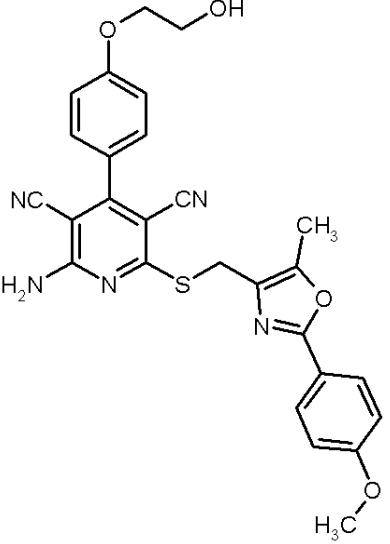
10

20

30

40

【表 3 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
4	 <p>(理論値の40%)</p>	2.43 分 (6); m/z = 532	8.23-7.89 (br. s, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 2.38 (dt, 2H), 1.20 (t, 3H)
5	 <p>(理論値の66%)</p>	2.53 分 (3); m/z = 514	8.17-7.92 (br. s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.73 (dt, 2H), 2.44 (s, 3H)

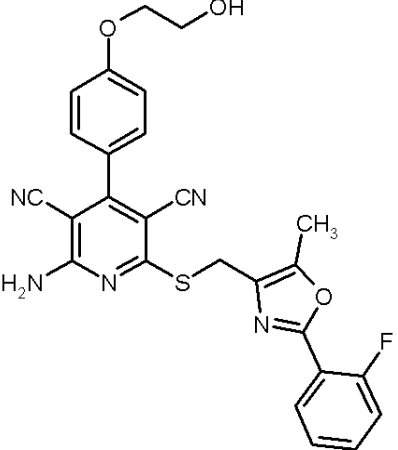
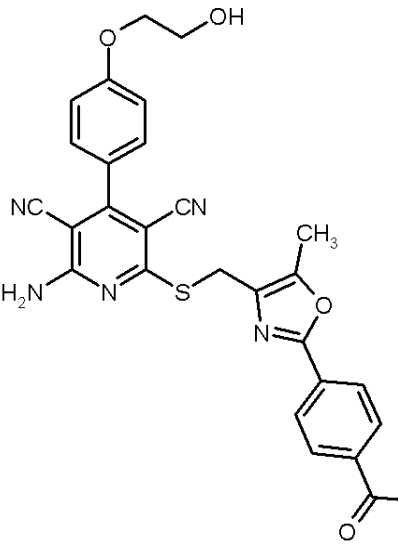
10

20

30

【 0 2 5 8 】

【表 3 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
6	 <p>(理論値の53%)</p>	2.50 分 (3); m/z = 502	8.19-7.92 (br. s, 2H), 7.96 (t, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.93-7.31 (m, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.48 (s, 3H).
7	 <p>(理論値の16%)</p>	3.44 分 (5); m/z = 542	8.12-7.98 (m, 6H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (dt, 2H), 2.50 (s, 3H).

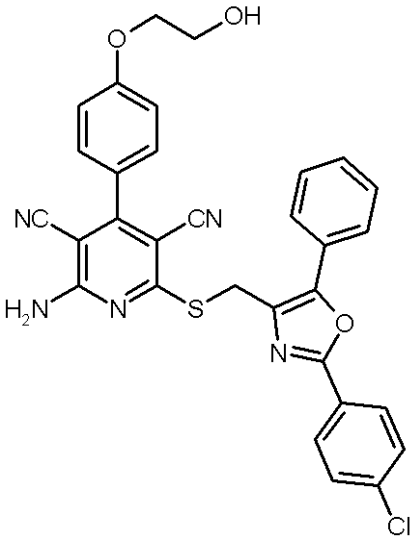
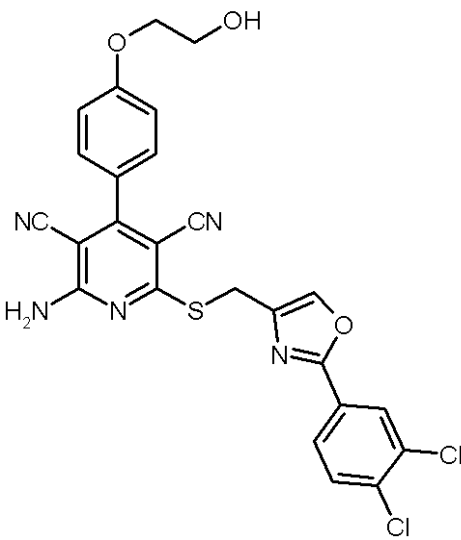
10

20

30

【 0 2 5 9 】

【表 3 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
8	 <p>(理論値の42%)</p>	3.10 分 (3); m/z = 580	8.10 (d, 2H), 7.99-7.89 (br. s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (dt, 2H).
9	 <p>(理論値の84%)</p>	2.84 分 (3); m/z = 538	8.41 (s, 1H), 8.28-7.97 (br. s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.75 (dt, 2H).

10

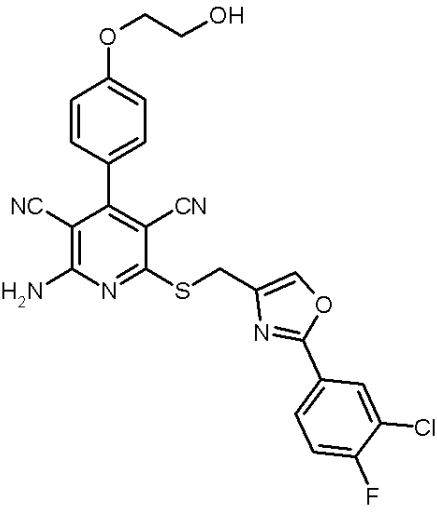
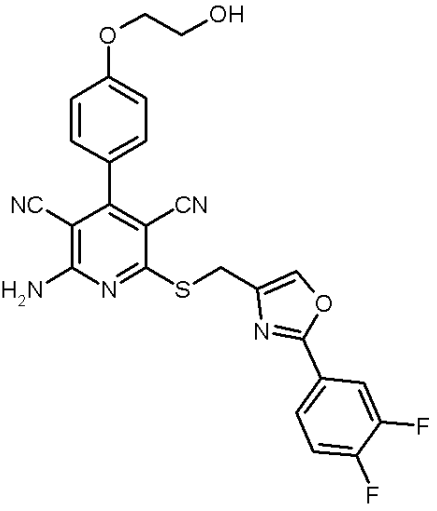
20

30

40

【 0 2 6 0 】

【表 3 7】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
10	 <p>(理論値の87%)</p>	2.70 分 (3); m/z = 522	8.39 (s, 1H), 8.28-7.91 (br. s, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.59 (偽-t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (dt, 2H).
11	 <p>(理論値の71%)</p>	2.43 分 (9); m/z = 506	8.39 (s, 1H), 8.30-7.91 (br. s, 2H), 7.96 (dt, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.11-4.03 (m, 2H), 3.73 (q, 2H).

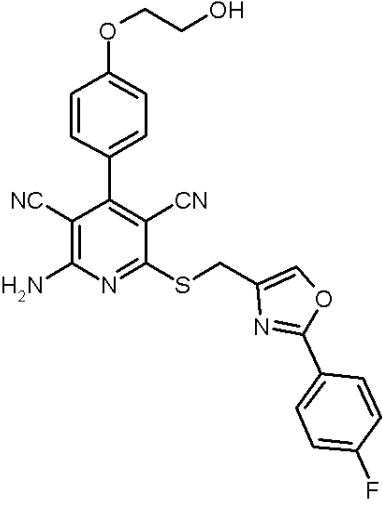
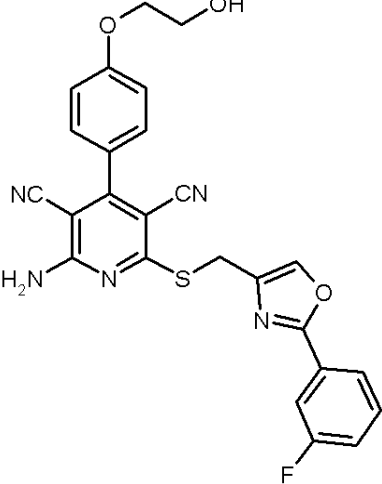
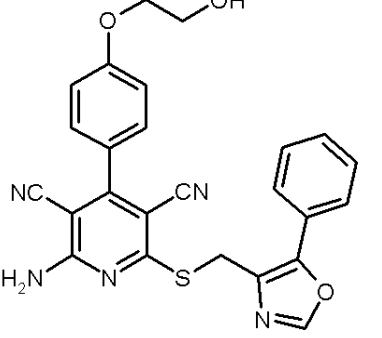
10

20

30

【 0 2 6 1 】

【表 3 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
12	 <p>(理論値の75%)</p>	2.44 分 (9); m/z = 488	8.34 (s, 1H), 8.26-7.93 (br. s, 2H), 8.02 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).
13	 <p>(理論値の72%)</p>	2.41 分 (9); m/z = 488	8.48 (s, 1H), 8.27-7.93 (br. s, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (q, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.39 (dt, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.75 (q, 2H).
14	 <p>(理論値の9%)</p>	2.29 分 (9); m/z = 470	8.48 (s, 1H), 7.98-7.82 (br. s, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.58-7.43 (m, 5H), 7.11 (d, 2H), 4.93 (t, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

【 0 2 6 2 】

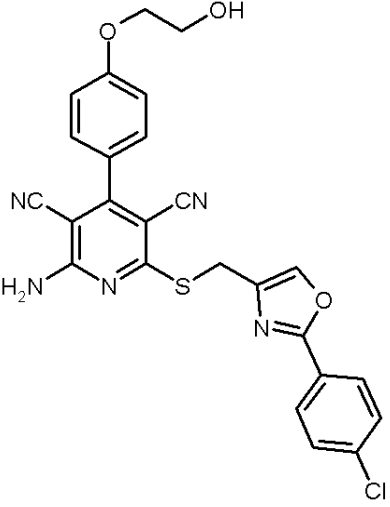
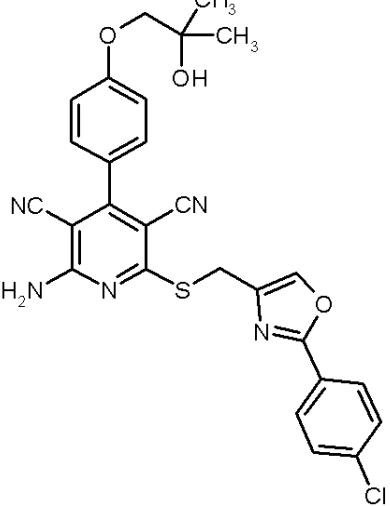
10

20

30

40

【表 3 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
15	 <p>(理論値の77%)</p>	2.53 分 (3); m/z = 504	8.37 (s, 1H), 8.31-7.89 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).
16	 <p>(理論値の27%)</p>	2.83 分 (3); m/z = 532	8.38 (s, 1H), 8.27-7.93 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

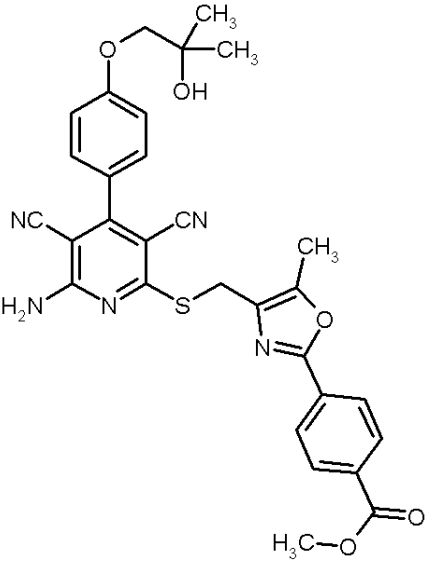
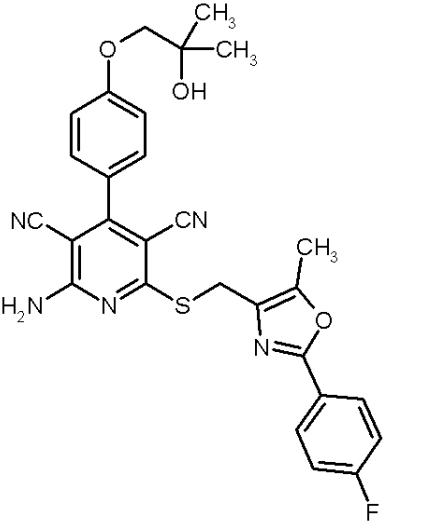
10

20

30

【 0 2 6 3 】

【表 40】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
17	 <p>(理論値の17%)</p>	3.83 分 (4); m/z = 570	8.20-7.94 (br. s, 2H), 8.13-8.05 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 1.21 (s, 6H).
18	 <p>(理論値の30%)</p>	2.76 分 (3); m/z = 530	8.20-7.93 (br. s, 2H), 7.97 (dd, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (偽-t, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

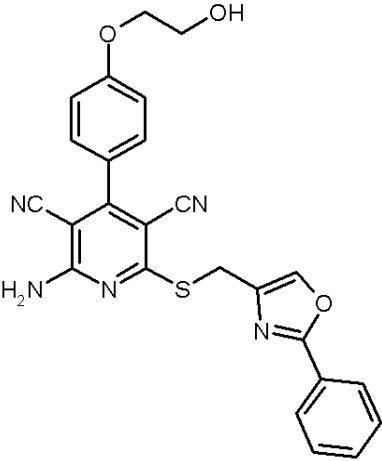
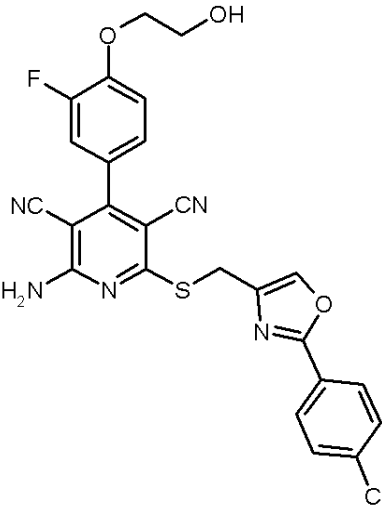
10

20

30

【 0 2 6 4 】

【表 4 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
19	 <p>(理論値の54%)</p>	2.49 分 (3); m/z = 470	8.34 (s, 1H), 8.27-7.89 (br. s, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (q, 2H).
20	 <p>(理論値の82%)</p>	1.30 分 (14); m/z = 522	8.36 (s, 1H), 8.31-8.02 (br. s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.76 (q, 2H).

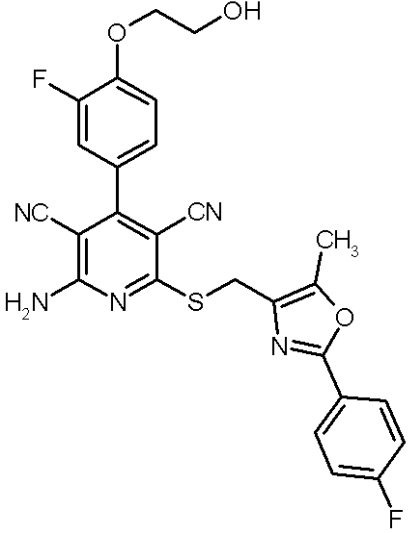
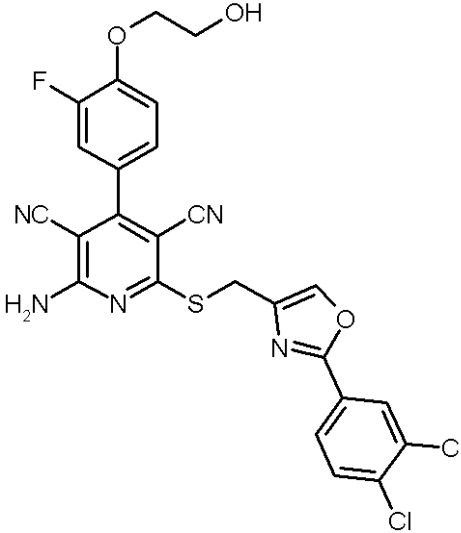
10

20

30

【 0 2 6 5 】

【表 4 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
21	 <p>(理論値の84%)</p>	1.26 分 (14) ; m/z = 520	8.25–8.00 (br. s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.40–7.30 (m, 4H), 4.96 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 2.47 (s, 3H).
22	 <p>(理論値の87%)</p>	1.39 分 (14) ; m/z = 556	8.42 (s, 1H), 8.34–7.98 (br. s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.49–7.39 (m, 4H), 4.97 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.78 (q, 2H).

10

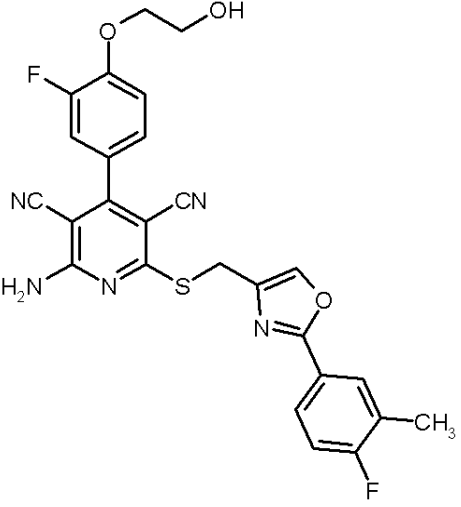
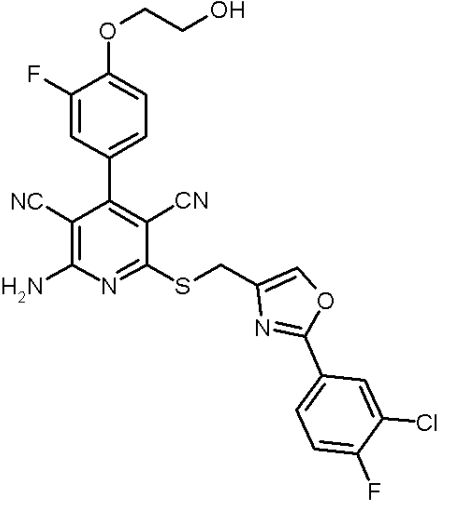
20

30

40

【 0 2 6 6 】

【表 4 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
23	 <p>(理論値の69%)</p>	1.29 分 (1 4); m/z = 520	8.33 (s, 1H), 8.29 -7.97 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7. 85-7.78 (m, 1H), 7 .49 (dd, 1H), 7.38 -7.27 (m, 3H), 4.9 6 (t, 1H), 4.41 (s , 2H), 4.15 (t, 2H) , 3.76 (q, 2H), 2 .31 (s, 3H).
24	 <p>(理論値の69%)</p>	2.76 分 (3) ; m/z = 5 40	8.39 (s, 1H), 8.33 -7.90 (br. s, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8. 00-7.93 (m, 1H), 7 .59 (t, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.35 (q, 1H), 7.33 (d, 1H) , 4.96 (t, 1H), 4. 42 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.77 (q, 2 H).

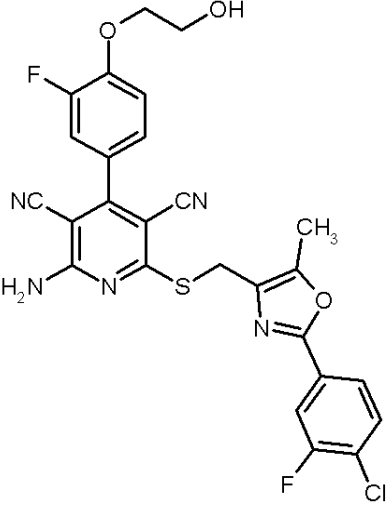
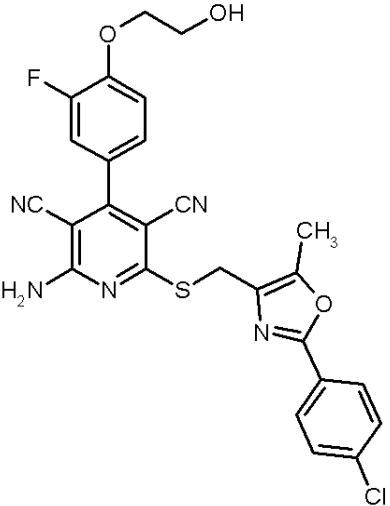
10

20

30

【 0 2 6 7 】

【表 4 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
25	 <p>(理論値の67%)</p>	2.87 分 (3); m/z = 54	8.27-7.98 (br. s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.97 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (q, 2H), 2.49 (s, 3H).
26	 <p>(理論値の74%)</p>	2.81 分 (3); m/z = 36	8.23-7.99 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.36 (q, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.77 (q, 2H), 2.46 (s, 3H).

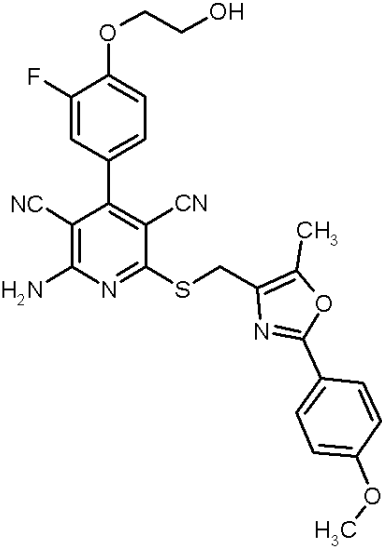
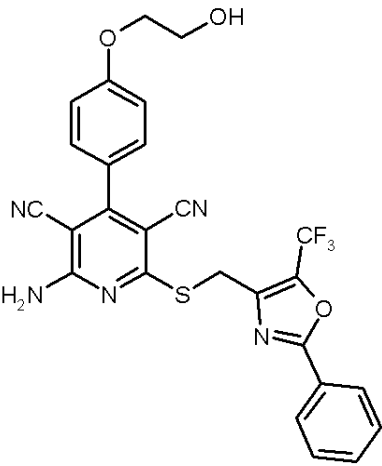
10

20

30

【 0 2 6 8 】

【表 4 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
27	 <p>(理論値の89%)</p>	2.61 分 (3); m/z = 532	8.24-8.03 (br. s, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.36 (q, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.07 (d, 2H), 4.96 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (q, 2H), 2.45 (s, 3H).
28	 <p>(理論値の80%)</p>	2.77 分 (3); m/z = 538	8.11-7.92 (br. s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).

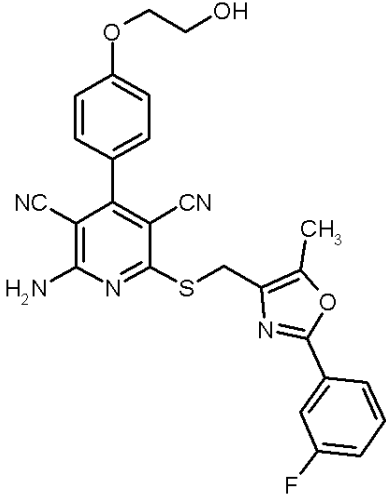
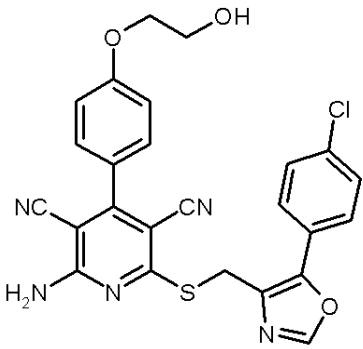
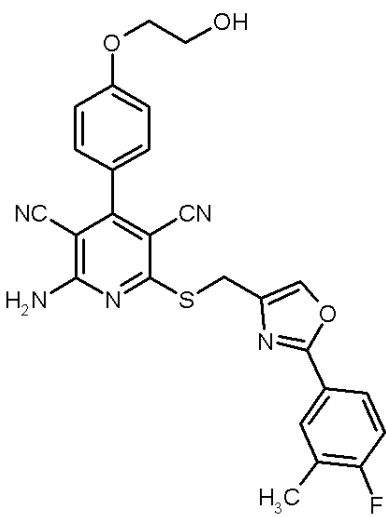
10

20

30

【 0 2 6 9 】

【表 4 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
29	 <p>(理論値の45%)</p>	2.20 分 (6); m/z = 502	8.19-7.95 (br. s, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (dt, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 2.48 (s, 3H).
30	 <p>(理論値の79%)</p>	1.22 分 (14); m/z = 504	8.49 (s, 1H), 8.06-7.89 (br. s, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H).
31	 <p>(理論値の56%)</p>	2.23 分 (6); m/z = 502	8.33 (s, 1H), 8.23-7.98 (br. s, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.31 (s, 3H).

【 0 2 7 0 】

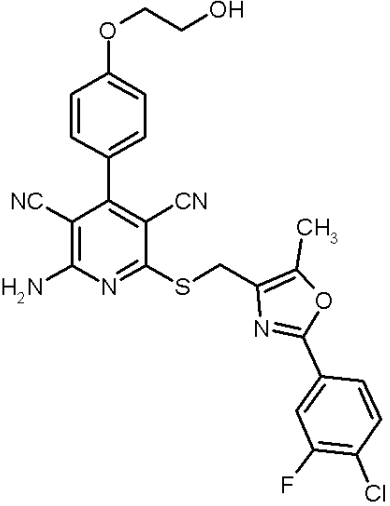
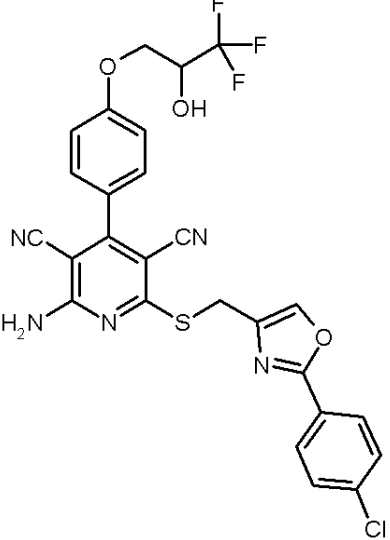
10

20

30

40

【表 47】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
32	 <p>(理論値の61%)</p>	2.83 分 (3); m/z = 536	8.22-7.93 (br. s, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.48 (s, 3H).
33	 <p>(理論値の48%)</p>	2.34 分 (7); m/z = 572	8.37 (s, 1H), 8.27-7.91 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.17 (d, 1H).

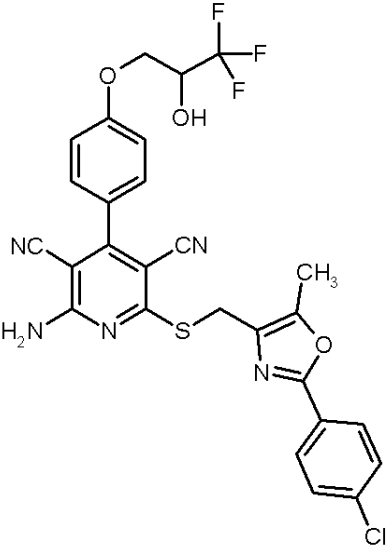
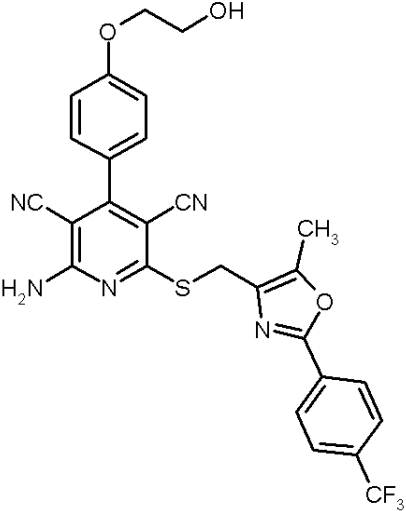
10

20

30

【 0 2 7 1 】

【表 4 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
34	 <p>(理論値の61%)</p>	2.41 分 (7); m/z = 586	8.21-7.98 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H).
35	 <p>(理論値の46%)</p>	2.20 分 (7); m/z = 552	8.17-7.95 (br. s, 2H), 8.11 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 2.50 (s, 3H).

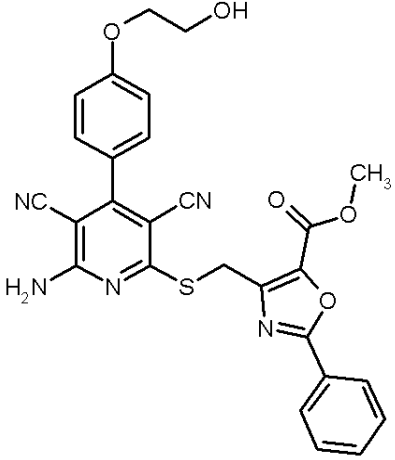
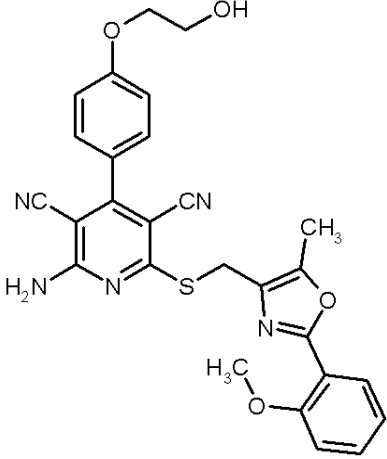
10

20

30

【 0 2 7 2 】

【表 4 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
36	 <p>(理論値の35%)</p>	2.60 分 (3); m/z = 528	8.11-7.91 (br. s, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.67-7.06 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (q, 2H).
37	 <p>(理論値の80%)</p>	1.16 分 (14); m/z = 514	8.17-7.96 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.06 (t, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (q, 2H), 2.45 (s, 3H).

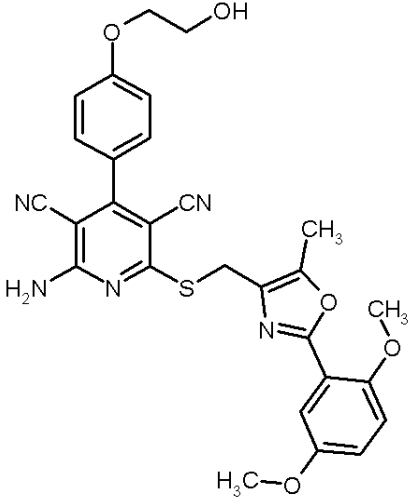
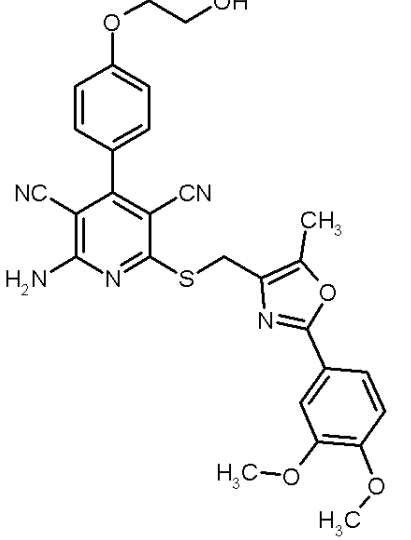
10

20

30

【 0 2 7 3 】

【表 5 0】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
38	 <p>(理論値の86%)</p>	1.16 分 (14); m/z = 544	8.13-7.99 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.08 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.71 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).
39	 <p>(理論値の59%)</p>	2.29 分 (34); m/z = 544	8.15-7.96 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 2.45 (s, 3H).

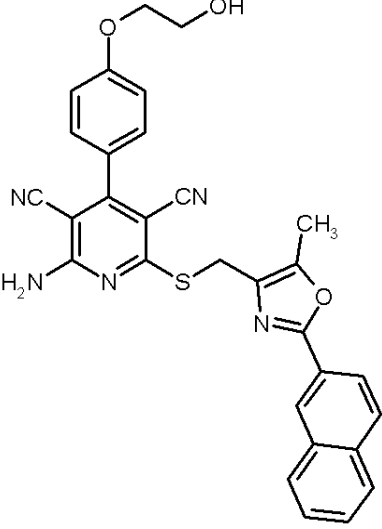
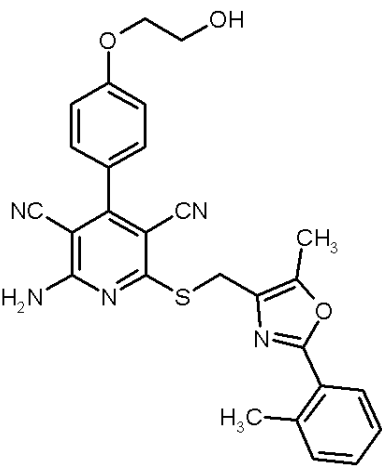
10

20

30

【 0 2 7 4 】

【表 5 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
40	 <p>(理論値の91%)</p>	1.35 分 (1 4); m/z = 534	8.53 (s, 1H), 8.22 -7.94 (br. s, 2H), 8.15-8.08 (m, 1H) , 8.04 (s, 2H), 8. 01-7.95 (m, 1H), 7 .65-7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.92 (t, 1H), 4.57 (s, 2H) , 4.08 (t, 2H), 3. 73 (q, 2H), 2.49 (s, 3H).
41	 <p>(理論値の97%)</p>	1.30 分 (1 4); m/z = 498	8.17-7.93 (br. s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.4 1-7.30 (m, 3H), 7. 11 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.53 (s, 2 H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

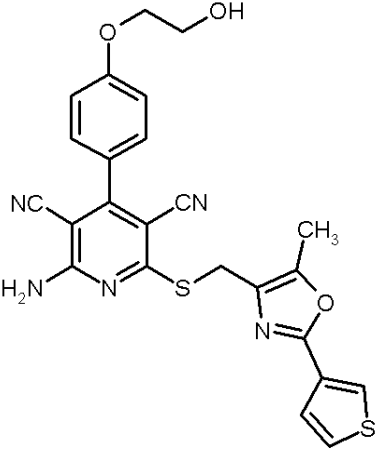
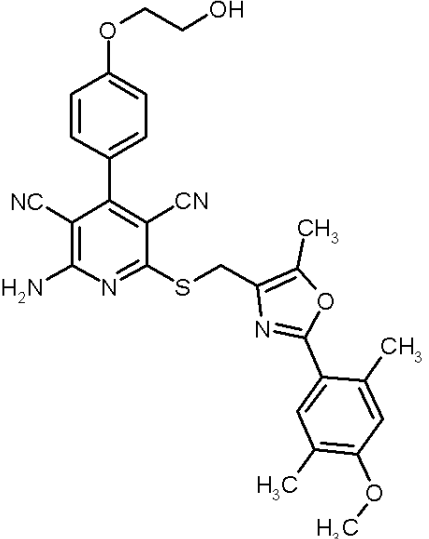
10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 5 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
42	 <p>(理論値の85%)</p>	2.17 分 (15); m/z = 490	8.17-7.94 (br. s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 2.45 (s, 3H)
43	 <p>(理論値の93%)</p>	2.21 分 (74); m/z = 542	8.17-7.95 (br. s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (q, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

10

20

30

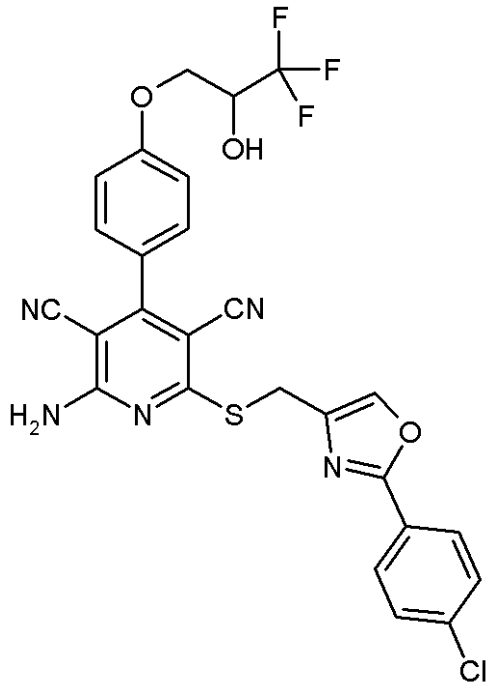
【 0 2 7 6 】

実施例 4 4

(+) - 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

40

【化 7 1】



10

実施例 3 3 (6 7 m g) のラセミ化合物を、キラル相の H P L C クロマトグラフィーに
より、2 個のエナンチオマーに分離する (実施例 4 5 も参照) [カラム : Daicel Chiralp
ak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm ; 移動相 : エタノール ; 流速 : 1 0 m l / 分 ; 温度 : 3
5 ; 検出 : 2 2 0 n m] 。

20

(+) - エナンチオマー :

収量 : 3 3 m g

$R_t = 6.86$ 分 [カラム : Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 :
エタノール ; 流速 : 1 m l / 分 ; 温度 : 4 0]

比旋光度 : + 1.2 $^\circ$ ($c = 0.43$ g / 1 0 0 m l 、メタノール、 $n = 589$ nm、 $T =$
2 0.4)

1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 8.37 (s, 1H), 8.28-7.91 (br. s, 2H), 7.98 (d, 2H)
(7.61 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.
43 (s, 2H), 4.28 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H).

30

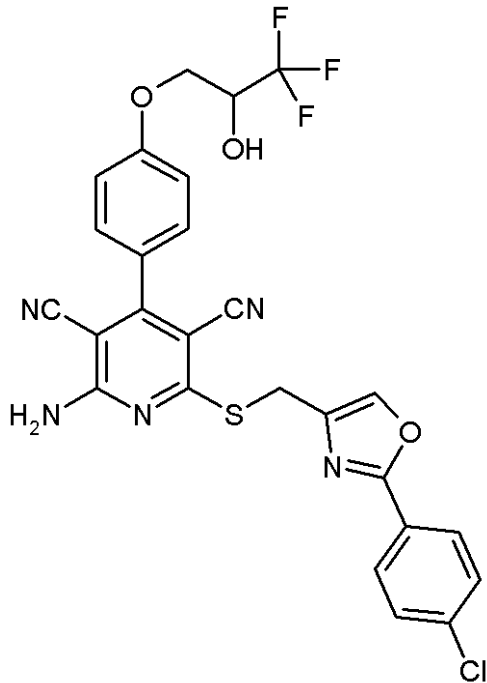
LC-MS (方法 7) : $R_t = 2.34$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 572$ [M+H] $^+$.

【 0 2 7 7 】

実施例 4 5

(-) - 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール -
4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロ
キシプロポキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 7 2】



10

実施例 3 3 (6 7 m g) のラセミ化合物を、キラル相の H P L C クロマトグラフィーに
より、2 個のエナンチオマーに分離する (実施例 4 4 も参照) [カラム : Daicel Chiralpak
ak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm ; 移動相 : エタノール ; 流速 : 1 0 m l / 分 ; 温度 : 3
5 ; 検出 : 2 2 0 n m] 。

20

(-) - エナンチオマー :

収量 : 3 3 m g

$R_t = 8.73$ 分 [カラム : Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 :
エタノール ; 流速 : 1 m l / 分 ; 温度 : 4 0]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.37 (s, 1H), 8.29-7.90 (br. s, 2H), 7.98 (d, 2H
) , 7.61 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.
43 (s, 2H), 4.28 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H).

30

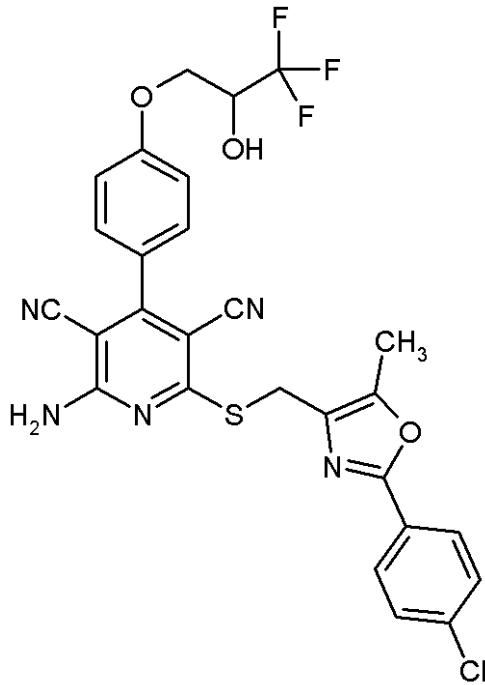
LC-MS (方法 7) : $R_t = 2.35$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 572$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

【 0 2 7 8 】

実施例 4 6

(+) - 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1,3 - オ
キサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (3,3,3 - トリフルオロ
- 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化 7 3】



10

実施例 3 4 のラセミ化合物 (8 7 m g) を、キラル相の H P L C クロマトグラフィーに 20
より、2 個のエナンチオマーに分離する (実施例 4 7 も参照) [カラム : Daicel Chiralpak
ak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm ; 移動相 : イソヘキサン / イソプロパノール 1 : 1 (v
/ v) ; 流速 : 1 5 m l / m i n ; 温度 : 4 0 ; 検出 : 2 2 0 n m]。

(+) - エナンチオマー :

収量 : 3 0 m g

$R_t = 4.58$ 分 [カラム : Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 :
イソヘキサン / イソプロパノール 1 : 1 (v / v) ; 流速 : 1 m l / 分 ; 温度 : 4 0]
比旋光度 : + 1 1 . 1 $^{\circ}$ (c = 0 . 4 3 5 g / 1 0 0 m l 、 D M F 、 n = 5 8 9 n m 、 T =
1 9 . 6)

1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ = 8.20-7.88 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.58 (d, 2H) 30
, 7.49 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.37 (m, 1H), 4.
28 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H).

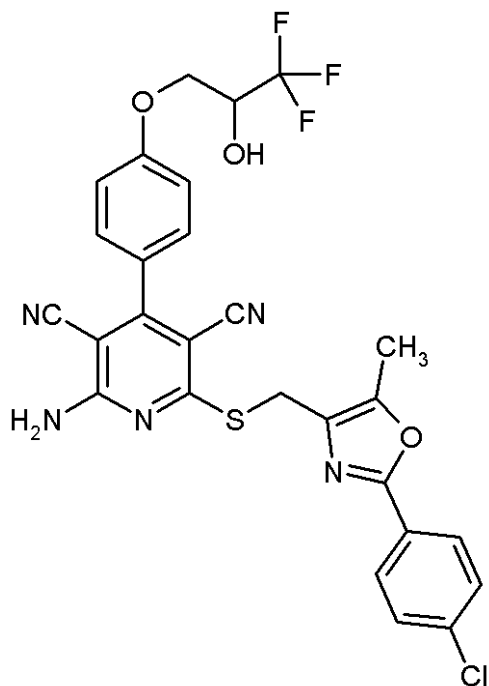
LC-MS (方法 7) : $R_t = 2.43$ 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 586 [M+H] $^+$.

【 0 2 7 9 】

実施例 4 7

(-) - 2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オ
キサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロ
- 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 7 4】



10

実施例 3 4 (8 7 m g) のラセミ化合物を、キラル相の H P L C クロマトグラフィーに
より、2 個のエナンチオマーに分離する (実施例 4 6 も参照) [カラム : Daicel Chiralp
ak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm ; 移動相 : イソヘキサン / イソプロパノール 1 : 1 (v
/ v) ; 流速 : 1 5 m l / 分 ; 温度 : 4 0 ; 検出 : 2 2 0 n m]。

20

(-) - エナンチオマー :

収量 : 3 1 m g

$R_t = 5.56$ 分 [カラム : Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4.6 mm ; 移動相 :
イソヘキサン / イソプロパノール 1 : 1 (v / v) ; 流速 : 1 m l / 分 ; 温度 : 4 0]
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.21-7.89 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.58 (d, 2H
) , 7.50 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.
29 (dd, 1H), 4.17 (dd, 1H), 2.48 (s, 3H).

30

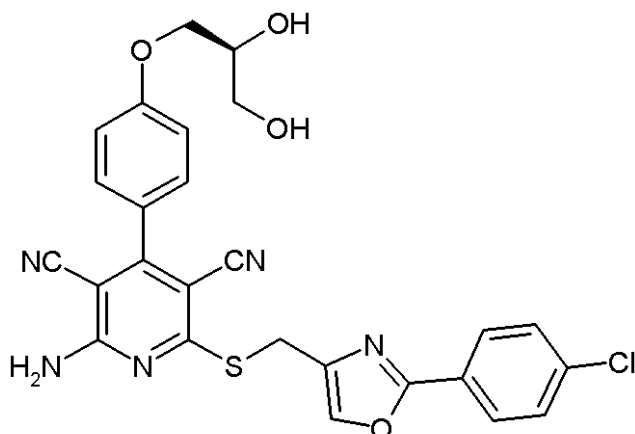
LC-MS (方法 7) : $R_t = 2.43$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 586$ [M+H] $^+$.

【 0 2 8 0 】

実施例 4 8

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル
] メチル } スルファニル) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル]
オキシ } フェニル) ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 7 5】



40

実施例 4 6 A の化合物 4 0 0 m g (0 . 7 0 m m o l) を、先ず、酢酸 1 7 m l に加え

50

、次いで、水 8.6 ml を注意深く添加する。混合物を室温で 12 時間攪拌する。反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮した後、残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により直接精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量: 340 mg (理論値の 91%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.37 (s, 1H), 8.27-7.91 (br. s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.70 (q, 1H), 3.46 (t, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.48 分; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

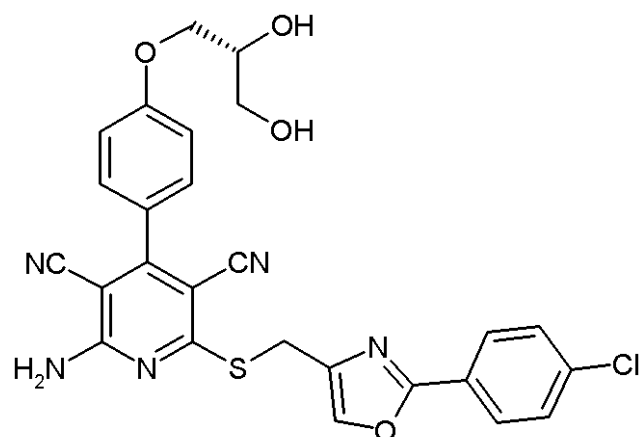
10

【0281】

実施例 49

2-アミノ-6-({ [2-(4-クロロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル } スルファニル) -4-(4-{ [(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ } フェニル)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

【化76】



20

実施例 47A の化合物 403 mg (純度 80%、0.56 mmol) を、先ず、酢酸 23.5 ml に加え、次いで、水 23.5 ml を注意深く添加する。反応混合物を室温で終夜攪拌し、次いでロータリーエバポレーターで濃縮する。残渣を少量の DMF に取り、分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

30

収量: 259 mg (理論値の 86%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.37 (s, 1H), 8.30-7.89 (br. s, 2H), 7.98 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.51 分; MS (ESIpos): m/z = 534 [M+H]⁺.

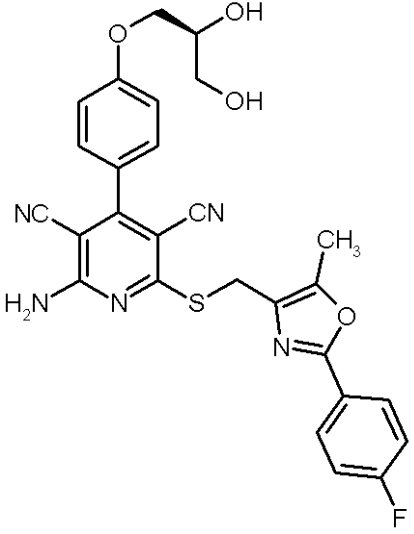
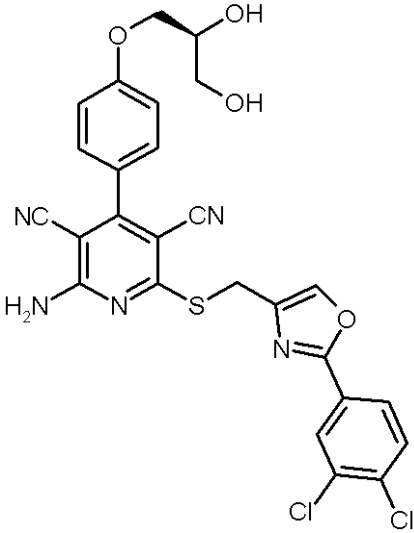
40

【0282】

表 9 に挙げる実施例は、実施例 48 および 49 と同様に、適当な出発物質から製造する

表 9

【表 5 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
50	 <p>(理論値の94%)</p>	2.43 分 (3); m/z = 532	8.20-7.92 (br. s, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.35 (偽-t, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.43 (s, 3H).
51	 <p>(理論値の71%)</p>	2.65 分 (3); m/z = 568	8.41 (s, 1H), 8.32-7.97 (br. s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).

10

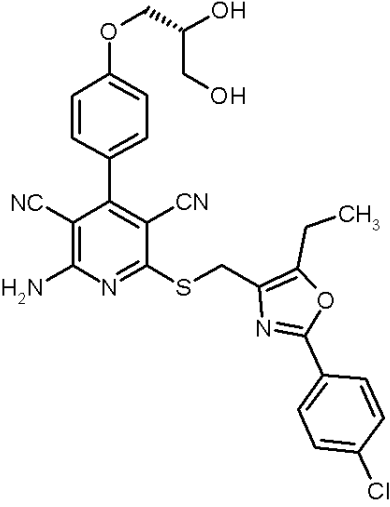
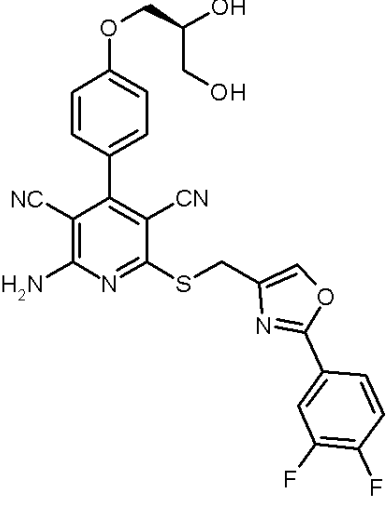
20

30

40

【 0 2 8 3 】

【表 5 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
52	 <p>(理論値の75%)</p>	2.69 分 (3); m/z = 562	8.24-7.89 (br. s, 2H), 7.95 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.21 (t, 3H).
53	 <p>(理論値の62%)</p>	2.43 分 (3); m/z = 363	8.39 (s, 1H), 8.32-7.91 (br. s, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.63 (q, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.05-4.58 (2 br. s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.46 (d, 2H).

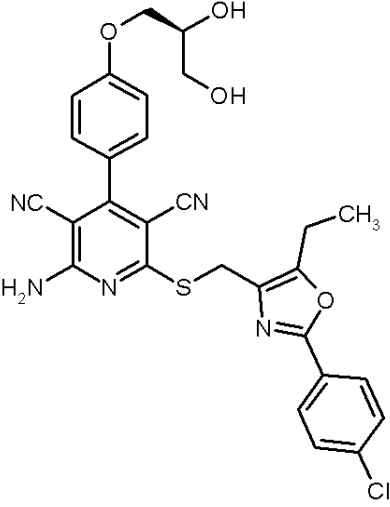
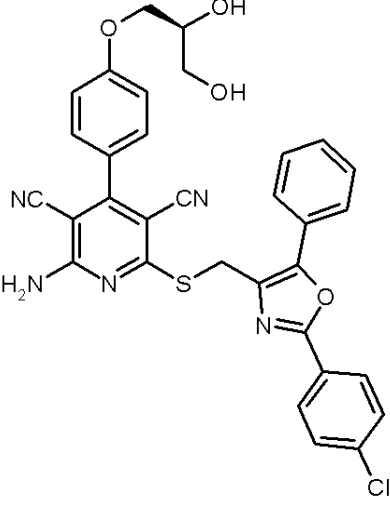
10

20

30

【 0 2 8 4 】

【表 5 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
54	 <p>(理論値の74%)</p>	2.68 分 (3); m/z = 562	8.21-7.88 (br. s, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.88 (q, 2H), 1.19 (t, 3H).
55	 <p>(理論値の49%)</p>	2.48 分 (6); m/z = 610 [M] ⁺	8.10 (d, 2H), 7.99-7.87 (br. s, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).

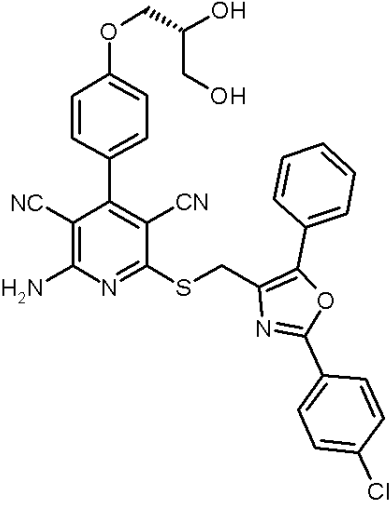
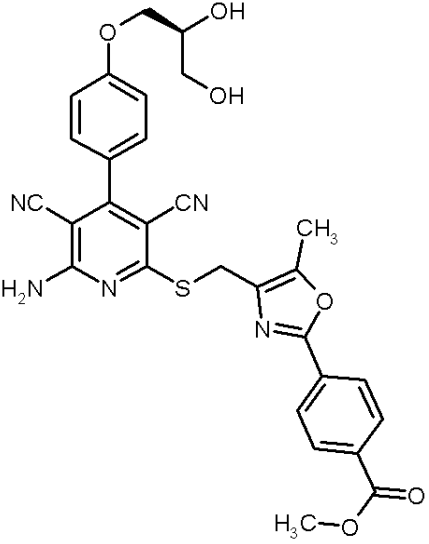
10

20

30

【 0 2 8 5 】

【表 5 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
56	 <p>(理論値の67%)</p>	2.48 分 (6); m/z = 610 [M] ⁺	8.10 (d, 2H), 7.98-7.87 (br. s, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.48 (t, 2H).
57	 <p>(理論値の99%)</p>	3.26 分 (5); m/z = 572	8.17-7.98 (m, 6H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).

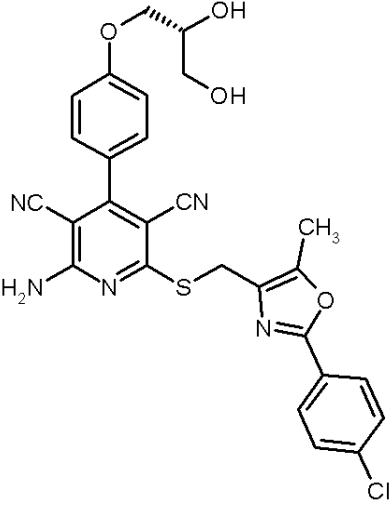
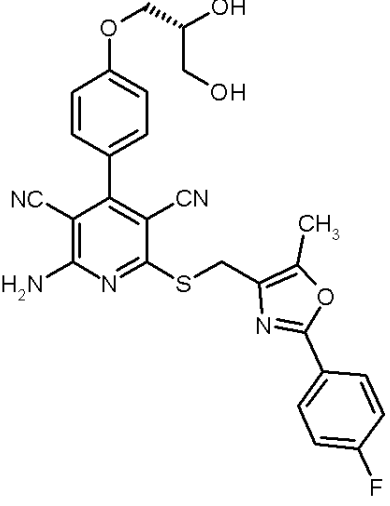
10

20

30

【 0 2 8 6 】

【表 5 7】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
58	 <p>(理論値の79%)</p>	2.58 分 (3); m/z = 548	8.24-7.89 (br. s, 2H), 7.92 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.48 (s, 3H).
59	 <p>(理論値の72%)</p>	2.42 分 (3); m/z = 532	8.19-7.91 (br. s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.36 (偽-t, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.71-3.26 (br. s, 2H), 3.47 (t, 2H), 2.47 (s, 3H).

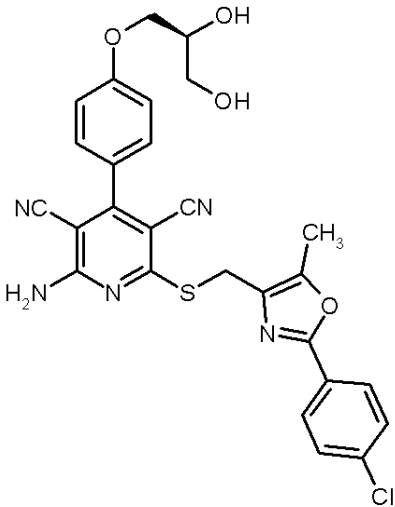
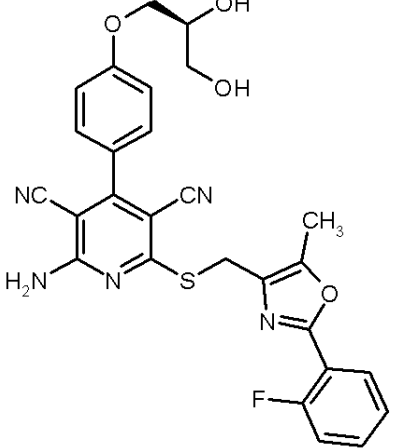
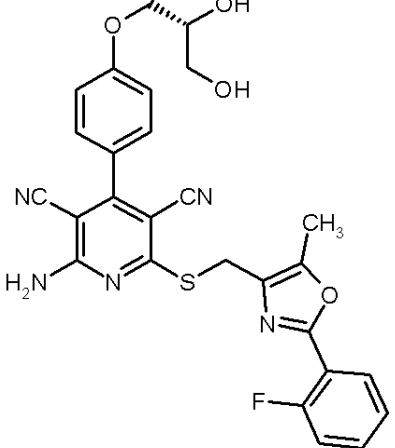
10

20

30

【 0 2 8 7 】

【表 5 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
60	 <p>(理論値の92%)</p>	2.58 分 (3); m/z = 548	8.27-7.96 (br. s, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).
61	 <p>(理論値の70%)</p>	1.79 分 (7); m/z = 532	8.20-7.92 (br. s, 2H), 7.97 (dt, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.72 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.47 (s, 3H).
62	 <p>(理論値の62%)</p>	1.79 分 (7); m/z = 532	8.19-7.90 (br. s, 2H), 7.97 (dt, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.71 (q, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.47 (s, 3H).

【 0 2 8 8 】

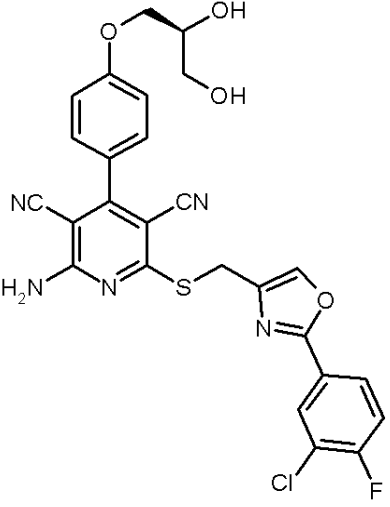
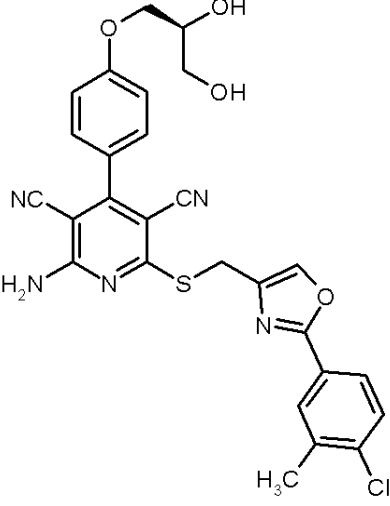
10

20

30

40

【表 5 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
63	 <p>(理論値の74%)</p>	2.54 分 (3); m/z = 552	8.39 (s, 1H), 8.31-7.89 (br. s, 2H), 8.10 (dd, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.60 (偽-t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (d, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.46 (t, 2H).
64	 <p>(理論値の99%)</p>	2.64 分 (3); m/z = 548	8.36 (s, 1H), 8.30-7.90 (br. s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.41 (s, 3H).

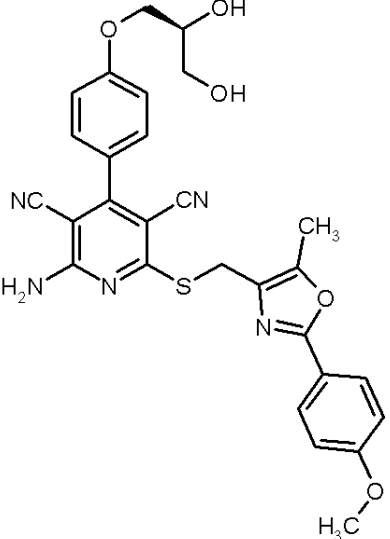
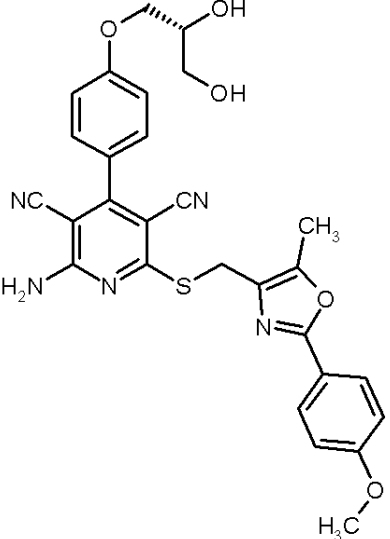
10

20

30

【 0 2 8 9 】

【表 60】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
65	 <p>(理論値の48%)</p>	2.39 分 (3); m/z = 544	8.21-7.91 (br. s, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 2.43 (s, 3H).
66	 <p>(理論値の68%)</p>	2.39 分 (3); m/z = 544	8.18-7.94 (br. s, 2H), 7.86 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

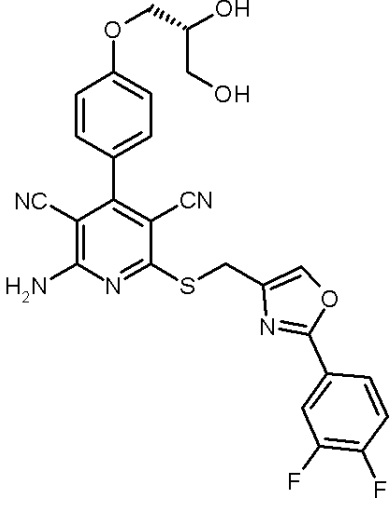
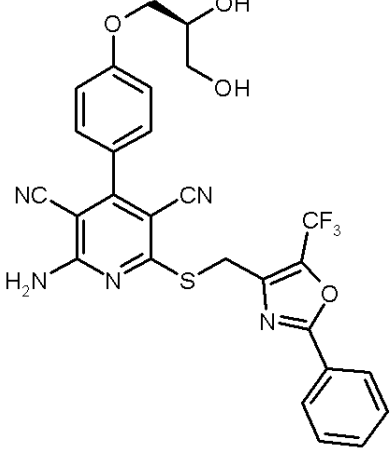
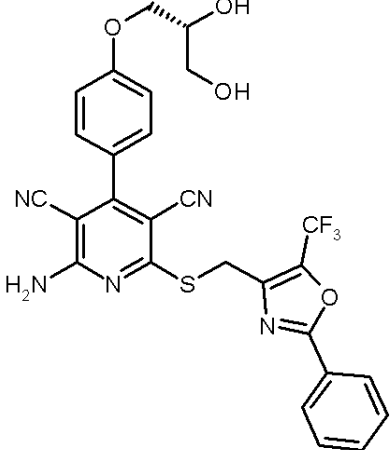
10

20

30

【 0 2 9 0 】

【表 6 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
67	 <p>(理論値の51%)</p>	2.02 分 (6); m/z = 536	8.39 (s, 1H), 8.34-7.91 (br. s, 2H), 7.96 (dd, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.63 (q, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.45 (d, 2H).
68	 <p>(理論値の89%)</p>	2.22 分 (6); m/z = 568	8.09-7.93 (br. s, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).
69	 <p>(理論値の93%)</p>	2.22 分 (6); m/z = 568	8.09-7.90 (br. s, 2H), 8.03 (d, 2H), 7.68-7.56 (m, 3H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.86-3.79 (m, 1H), 3.48 (t, 2H).

【 0 2 9 1 】

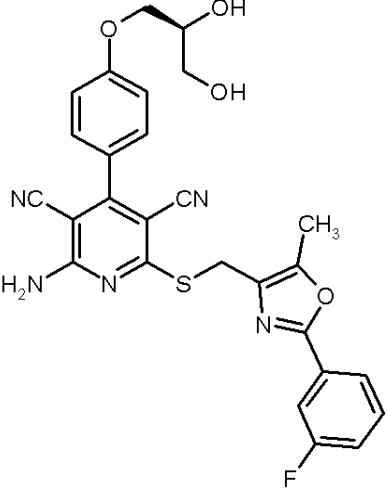
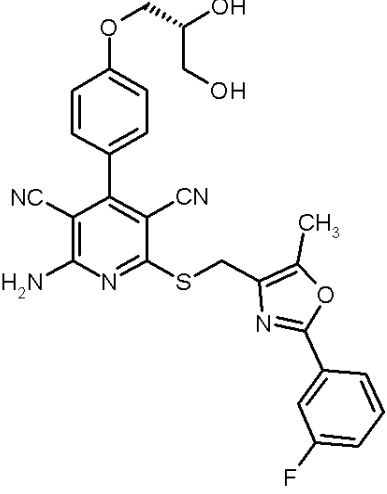
10

20

30

40

【表 6 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
70	 <p>(理論値の88%)</p>	2.05 分 (6); m/z = 532	8.20-7.90 (br. s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.58 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.38 (dt, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.48 (s, 3H).
71	 <p>(理論値の83%)</p>	2.05 分 (6); m/z = 532	8.19-7.92 (br. s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.57 (q, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (dt, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.48 (s, 3H).

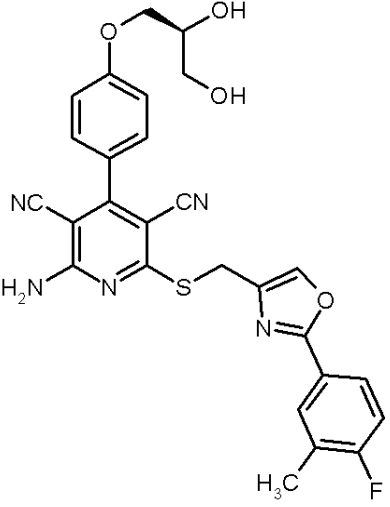
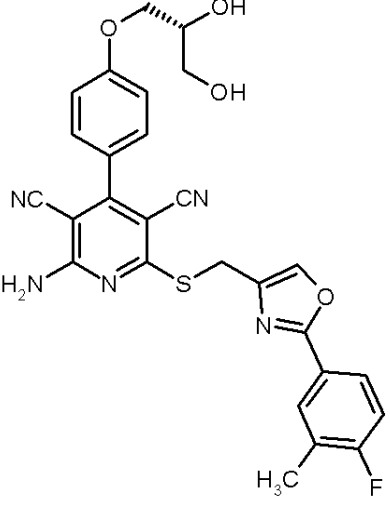
10

20

30

【 0 2 9 2 】

【表 6 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
72	 <p>(理論値の88%)</p>	2.49 分 (3); m/z = 532	8.32 (s, 1H), 8.26-7.96 (br. s, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.85-7.79 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).
73	 <p>(理論値の87%)</p>	2.50 分 (3); m/z = 532	8.32 (s, 1H), 8.27-7.97 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.32 (s, 3H).

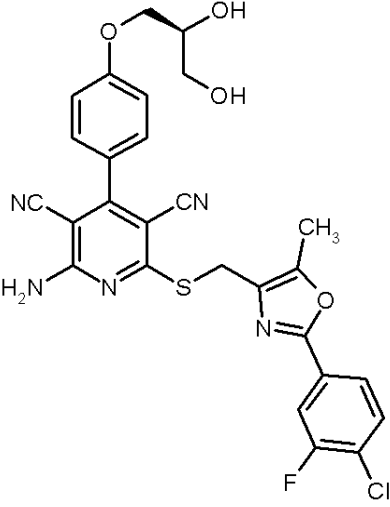
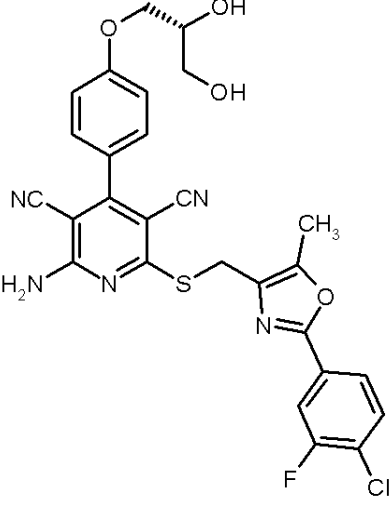
10

20

30

【 0 2 9 3 】

【表 6 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
74	 <p>(理論値の47%)</p>	2.04 分 (7); m/z = 566	8.20-7.92 (br. s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).
75	 <p>(理論値の66%)</p>	2.05 分 (7); m/z = 566	8.22-7.95 (br. s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.77 (q, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).

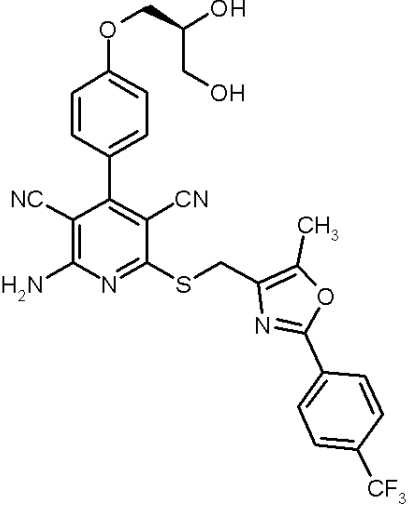
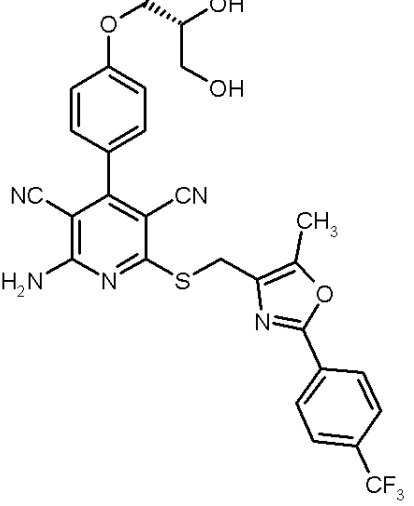
10

20

30

【 0 2 9 4 】

【表 6 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
76	 <p>(理論値の84%)</p>	2.57 分 (3); m/z = 582	8.18-7.96 (br. s, 2H), 8.12 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).
77	 <p>(理論値の70%)</p>	2.58 分 (3); m/z = 582	8.18-7.97 (br. s, 2H), 8.13 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.49 (s, 3H).

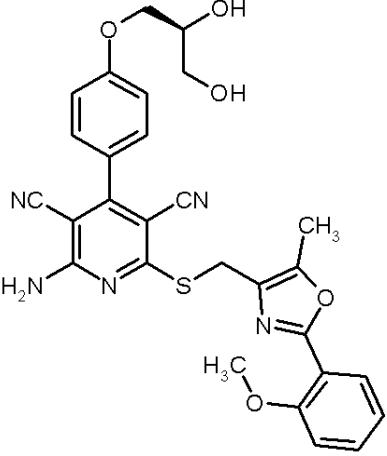
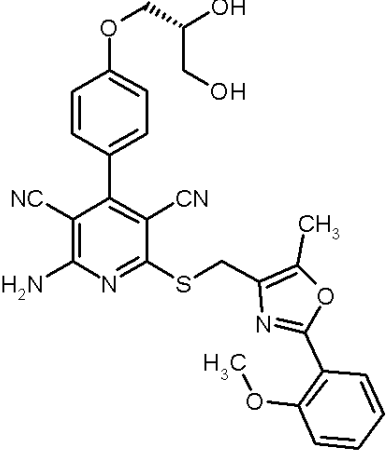
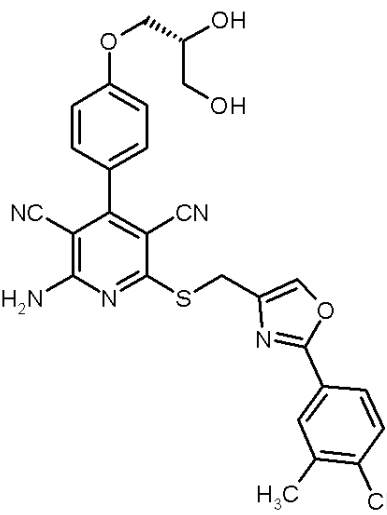
10

20

30

【 0 2 9 5 】

【表 6 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
78	 <p>(理論値の62%)</p>	1.10 分 (1 4); m/z = 544	8.22-7.95 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H) , 7.53-7.45 (m, 1H) , 7.49 (d, 2H), 7 .20 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.5 1 (s, 2H), 4.09 (d d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H) , 3.50-3.42 (m, 2H) , 2.43 (s, 3H).
79	 <p>(理論値の85%)</p>	1.10 分 (1 4); m/z = 544	8.18-7.96 (br. s, 2H), 7.76 (dd, 1H) , 7.52-7.44 (m, 1H) , 7.49 (d, 2H), 7 .19 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.05 (t, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.5 1 (s, 2H), 4.09 (d d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.86 (s, 3H) , 3.46 (t, 2H), 2. 43 (s, 3H).
80	 <p>(理論値の80%)</p>	2.67 分 (3); m/z = 5 48	8.36 (s, 1H), 8.27 -7.98 (br. s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.7 9 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 2 H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H) , 3.96 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.4 1 (s, 3H).

【 0 2 9 6 】

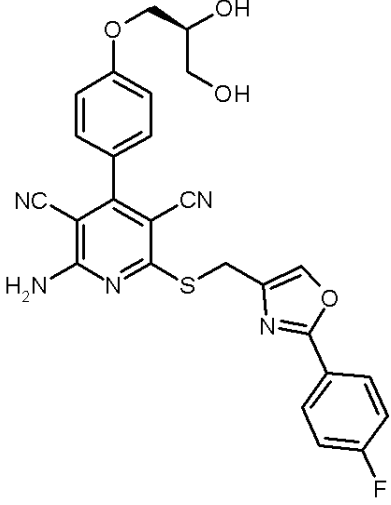
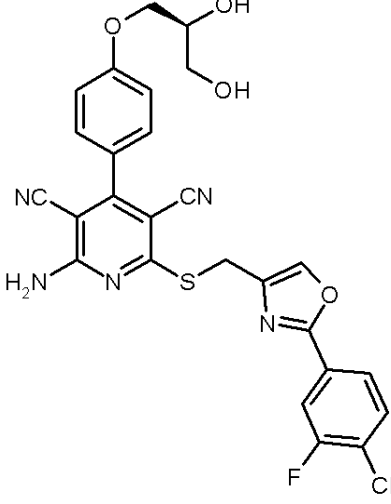
10

20

30

40

【表 6 7】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
81	 <p>(理論値の83%)</p>	2.38 分 (3); m/z = 518	8.34 (s, 1H), 8.27-7.91 (br. s, 2H), 8.01 (dd, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).
82	 <p>(理論値の78%)</p>	2.44 分 (3); m/z = 552	8.41 (s, 1H), 8.31-7.96 (br. s, 2H), 7.91 (dd, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.48 (t, 2H).

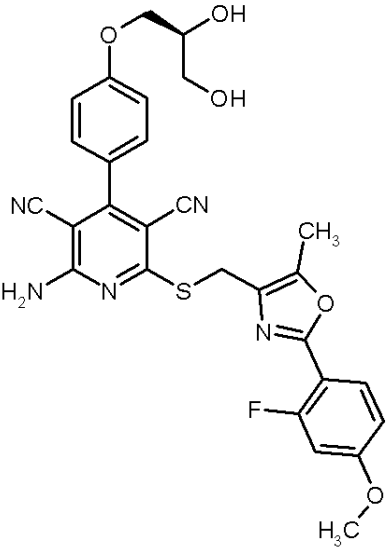
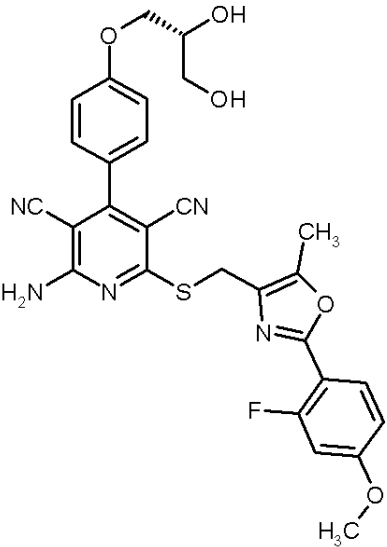
10

20

30

【 0 2 9 7 】

【表 6 8】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
83	 <p>(理論値の80%)</p>	2.28 分 (3); m/z = 562	8.15-7.96 (br. s, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).
84	 <p>(理論値の62%)</p>	2.28 分 (3); m/z = 562	8.14-7.95 (br. s, 2H), 7.87 (t, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

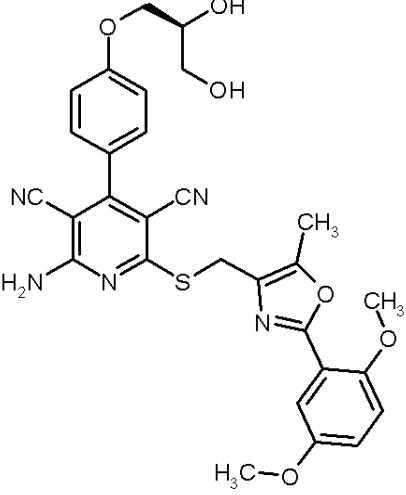
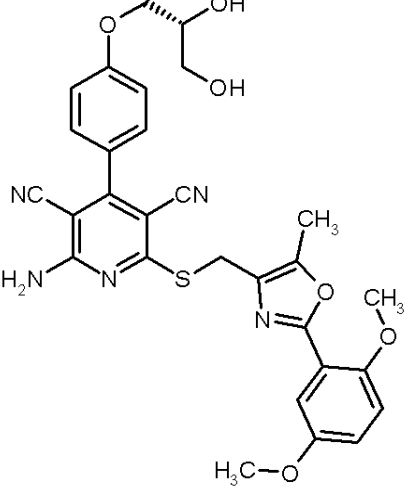
10

20

30

【 0 2 9 8 】

【表 6 9】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
85	 <p>(理論値の57%)</p>	2.19 分 (3); m/z = 574	8.14-7.97 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 2.44 (s, 3H).
86	 <p>(理論値の63%)</p>	2.19 分 (3); m/z = 574	8.13-7.97 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.15-7.09 (m, 3H), 7.05 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.51 (d, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).

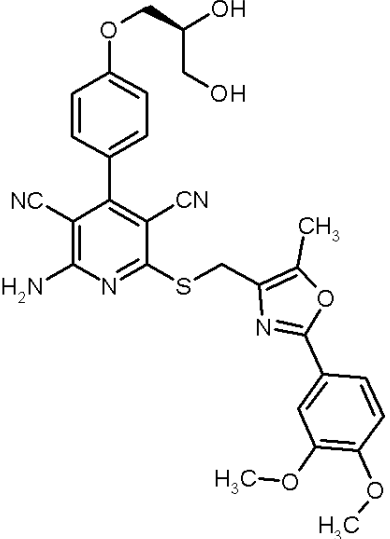
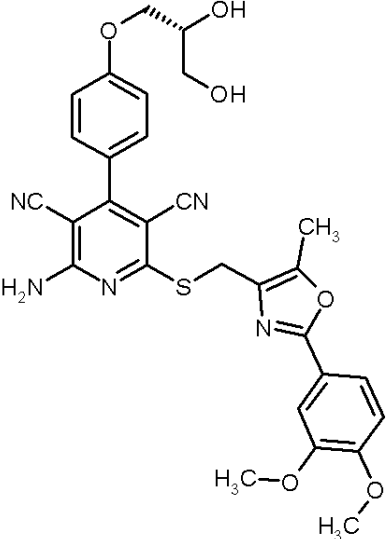
10

20

30

【 0 2 9 9 】

【表 70】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
87	 <p>(理論値の51%)</p>	1.69 分 (7); m/z = 574	8.15-7.98 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.46 (s, 3H).
88	 <p>(理論値の63%)</p>	1.68 分 (7); m/z = 574	8.17-7.98 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.46 (s, 3H).

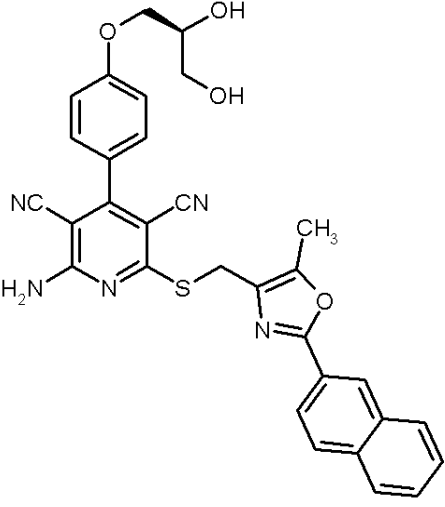
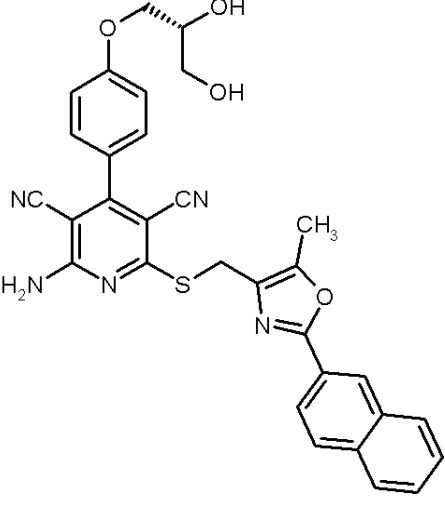
10

20

30

【 0 3 0 0 】

【表 7 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
89	 <p>(理論値の80%)</p>	2.61 分 (3); m/z = 564	8.52 (s, 1H), 8.18-7.95 (br. s, 2H), 8.14-8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 2H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.09 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).
90	 <p>(理論値の85%)</p>	2.61 分 (3); m/z = 564	8.52 (s, 1H), 8.20-7.94 (br. s, 2H), 8.13-8.07 (m, 1H), 8.04 (s, 2H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).

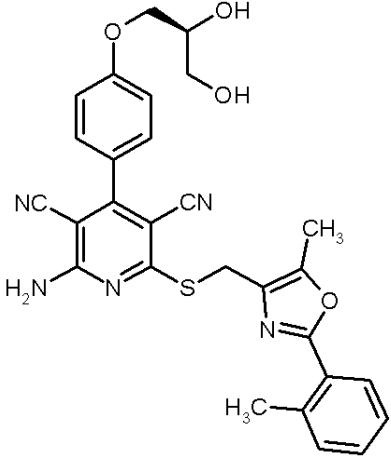
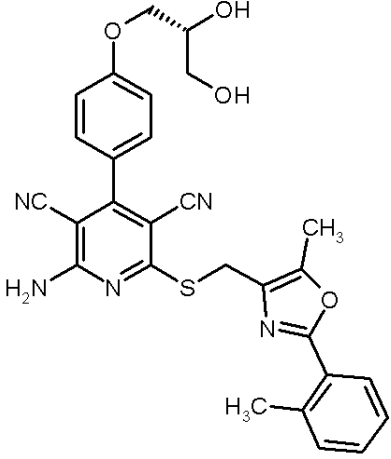
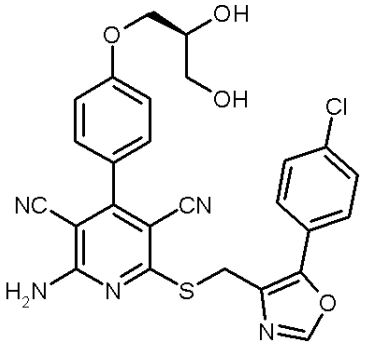
10

20

30

【 0 3 0 1 】

【表 7 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
91	 <p>(理論値の80%)</p>	1.95 分 (7); m/z = 528	8.18-7.95 (br. s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.10 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.10 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.48 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).
92	 <p>(理論値の77%)</p>	1.95 分 (7); m/z = 528	8.17-7.94 (br. s, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).
93	 <p>(理論値の41%)</p>	2.15 分 (15); m/z = 534	8.51 (s, 1H), 8.04-7.89 (br. s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.48 (t, 2H).

10

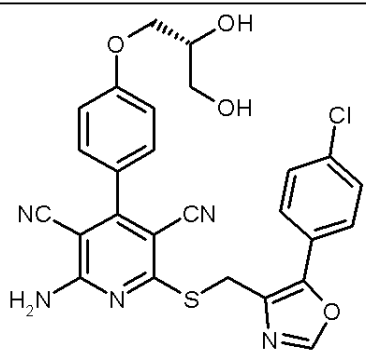
20

30

40

【 0 3 0 2 】

【表 7 3】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
94	 (理論値の71%)	2.15 分 (1 5); m/z = 534	8.51 (s, 1H), 8.04 -7.89 (br. s, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.6 1 (d, 2H), 7.49 (d , 2H), 7.11 (d, 2H , 2H), 5.00 (d, 1H), 4 .75 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H , 1H), 3.86-3.78 (m, 1 H), 3.47 (t, 2H).

10

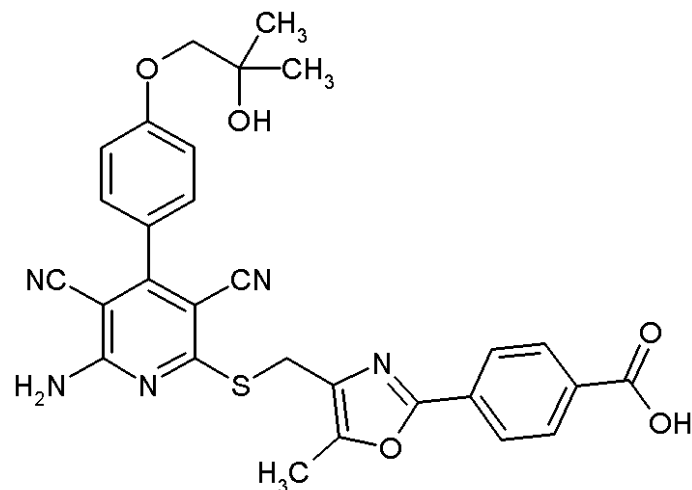
【 0 3 0 3】

実施例 9 5

4 - { 4 - [({ 6 - アミノ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メ
チルプロポキシ)フェニル]ピリジン - 2 - イル}チオ)メチル] - 5 - メチル - 1, 3
- オキサゾール - 2 - イル}安息香酸

20

【化 7 7】



30

実施例 17 の化合物 40 mg (0.07 mmol) および水酸化ナトリウム 11 mg (0.28 mmol) を、1, 2 - ジメトキシエタン 12.8 ml、メタノール 0.7 ml およ
び水 2.8 ml に溶解する。反応溶液を室温で 3 時間攪拌する。次いで、混合物をロータ
リーエバポレーターで濃縮する。水 5 ml を残渣に添加する。1 N 塩酸の添加により、p
H を 4 に調節する。得られる沈殿を濾過し、分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5
/ 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10 : 90 95 : 5) により精製
する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

40

収量: 19 mg (理論値の 47%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.19 (s, 1H), 8.23-7.96 (br. s, 2H), 8.09-8.02
(m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2
.50 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.41 分; MS (ESIpos): m/z = 556 [M+H]⁺.

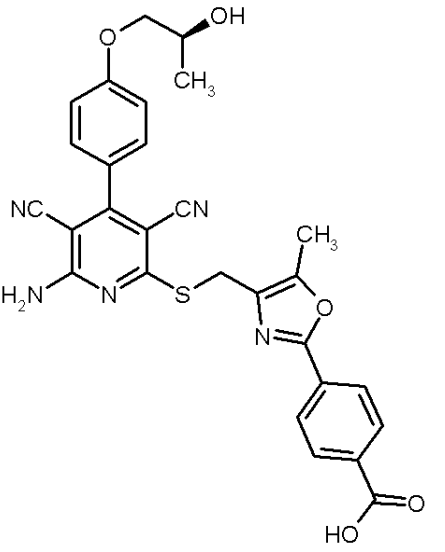
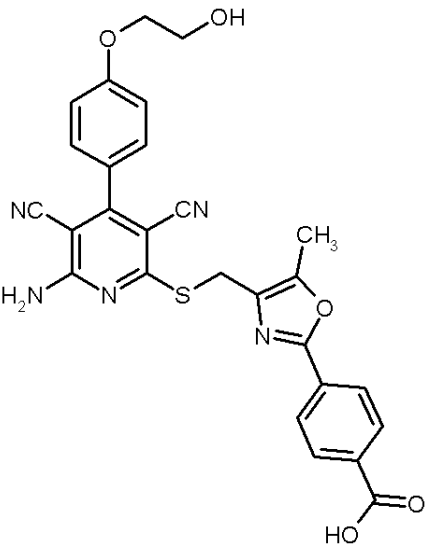
【 0 3 0 4】

表 10 に挙げる実施例は、実施例 95 と同様に、適当な出発物質から製造する:

50

表 1 0

【表 7 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
96	 <p>(理論値の15%)</p>	2.32 分 (3); m/z = 542	13.20 (s, 1H), 8.1 8-7.98 (br. s, 2H) , 8.08-8.01 (m, 4H) , 7.48 (d, 2H), 7 .09 (d, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.93-3.86 (m , 2H), 2.49 (s, 3H) , 1.18 (d, 3H).
97	 <p>(理論値の15%)</p>	1.73 分 (17)	13.19 (s, 1H), 8.2 9-7.95 (br. s, 2H) , 8.10-7.99 (m, 4H) , 7.48 (d, 2H), 7 .10 (d, 2H), 4.95- 4.88 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.78-3.70 (m , 2H), 2.48 (s, 3H)).

10

20

30

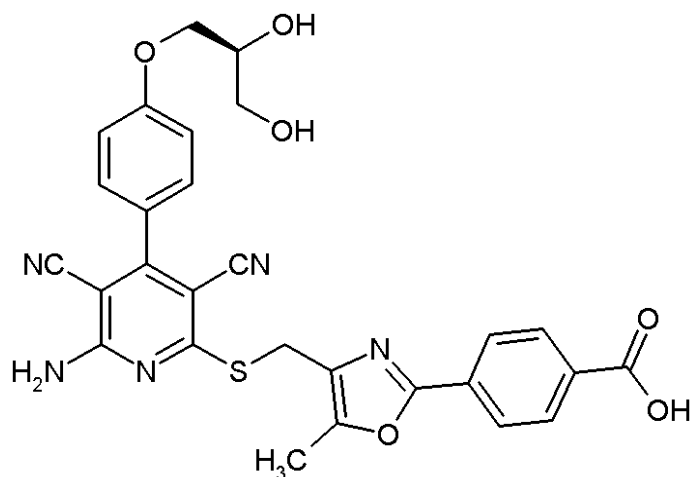
40

【 0 3 0 5 】

実施例 9 8

4 - [4 - ({ [6 - アミノ - 3 , 5 - ジシアノ - 4 - (4 - { [(2 S) - 2 , 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] チオ } メチル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル] 安息香酸

【化 7 8】



10

実施例 57 の化合物 63 mg (0.11 mmol) を、THF 3 ml に溶解し、1 M 水酸化リチウム水溶液 220 μ l (0.22 mmol) を添加する。マイクロ波中、反応混合物を 140 に加熱し、混合物をこの温度で 15 分間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を水 3 ml に取り、1 N 塩酸約 0.5 ml を使用して pH 4 に調節する。沈殿が形成され、それを濾過し、分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

20

収量: 3 mg (理論値の 5%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 13.19 (br. s, 1H), 8.19-7.91 (m, 6H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.82 (q, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.50 (s, 3H).

LC-MS (方法 11): R_t = 1.56 分; MS (ESIpos): m/z = 558 [M+H] $^+$.

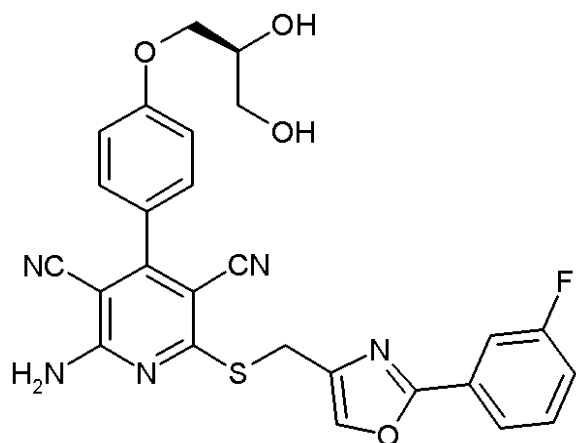
【0306】

実施例 99

2-アミノ-4-(4-{[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル]オキシ}フェニル)-6-({[2-(3-フルオロフェニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メチル}チオ)ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

30

【化 7 9】



40

実施例 10A の化合物 75 mg (0.17 mmol) および実施例 21A の化合物 38 mg (0.18 mmol) を、乾燥 DMF 2 ml に溶解し、炭酸カリウム 50 mg (0.36 mmol) を添加し、混合物を室温で 8 時間攪拌する。次いで、2 N 塩酸 0.82 ml (1.65 mmol) を滴下して添加し、混合物を室温でさらに 1 時間攪拌する。濾過後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去する。残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL

50

ODS-AQ S-5 / 15 μm ; 移動相グラジエント: アセトニトリル/水 10 : 90 95 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量: 17 mg (理論値の20%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.39 (s, 1H), 8.27-7.89 (br. s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.39 (dt, 1H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.47 (t, 2H).

LC-MS (方法 2): R_t = 2.06 分; MS (ESIpos): m/z = 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

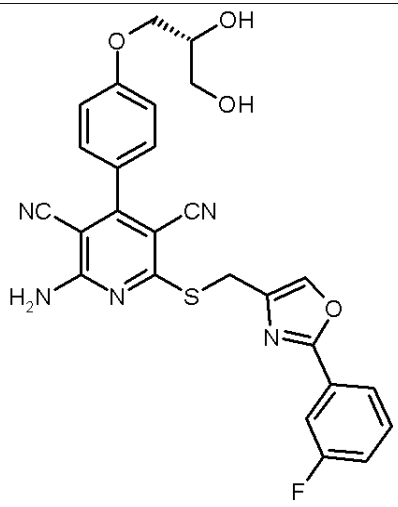
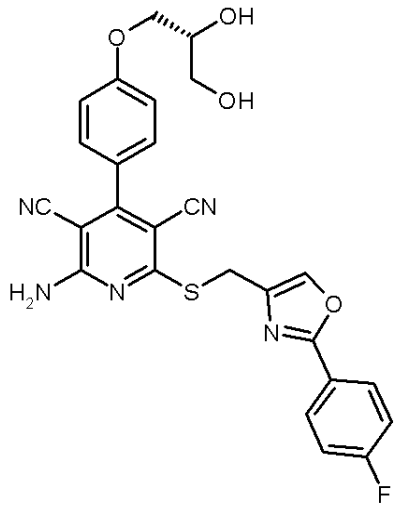
【0307】

10

表 11 に挙げる実施例は、実施例 99 と同様に、適当な出発物質から得る:

表 11

【表 75】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ =
100	 <p>(理論値の23%)</p>	2.39 分 (10); m/z = 518	8.38 (s, 1H), 8.29-7.90 (br. s, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (q, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.40 (dt, 1H), 7.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.69 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.08 (d, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.81 (q, 1H), 3.46 (t, 2H).
101	 <p>(理論値の39%)</p>	2.08 分 (2); m/z = 518	8.33 (s, 1H), 8.27-7.93 (br. s, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).

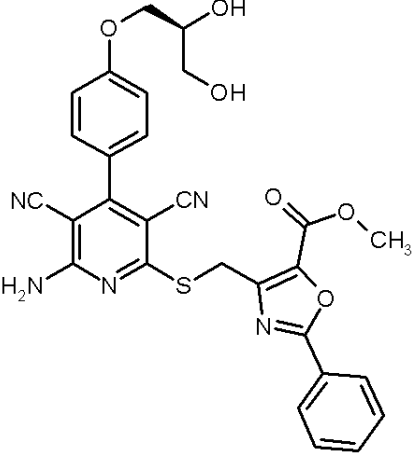
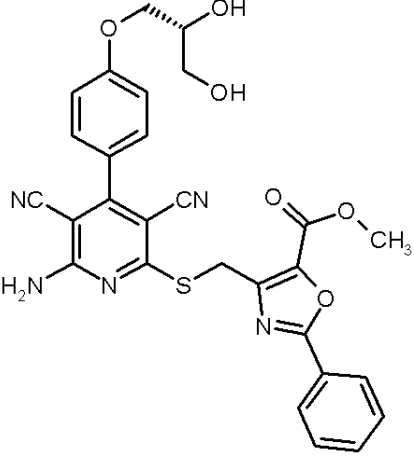
20

30

40

【0308】

【表 7 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
102	 <p>(理論値の58%)</p>	1.83 分 (7); m/z = 558	8.09-7.94 (br. s, 2 H), 8.05 (d, 2H), 7.68-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).
103	 <p>(理論値の68%)</p>	1.84 分 (7); m/z = 558	8.08-7.93 (br. s, 2 H), 8.05 (d, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.47 (t, 2H).

10

20

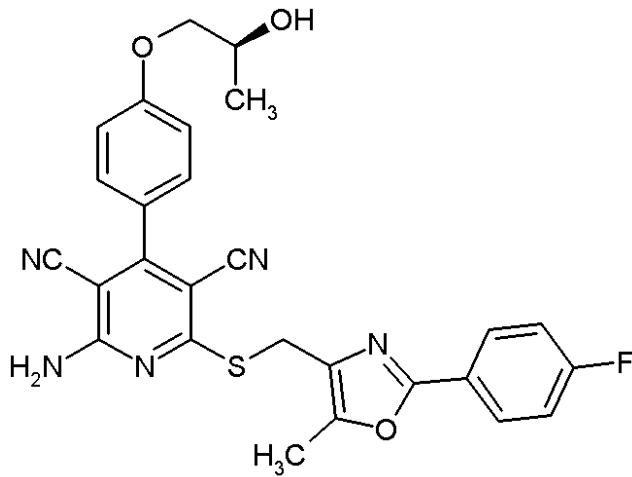
30

【 0 3 0 9 】

実施例 1 0 4

2 - アミノ - 6 - ({ [2 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 , 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 4 - (4 - { [(2 S) - 2 - ヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3 , 5 - ジカルボニトリル

【化 8 0】



10

実施例 9 5 A の化合物 6 5 m g (0 . 1 0 m m o l) を、メタノール 4 m l に溶解し、1 N 塩酸 1 . 5 m l を添加する。混合物を室温で 1 2 時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取 H P L C (カラム : YMC GEL ODS-AQ S-5 / 1 5 μ m ; 移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 1 0 : 9 0 9 5 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量 : 4 8 m g (理論値の 9 1 %)

20

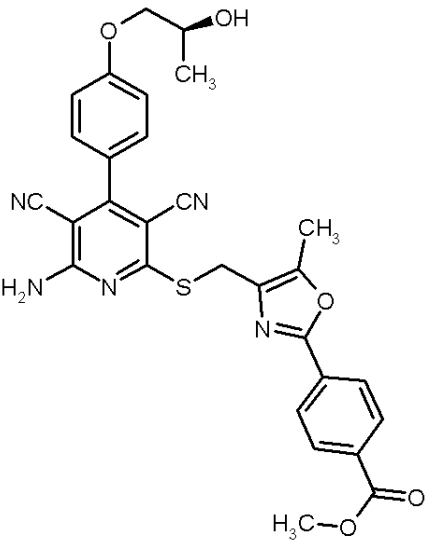
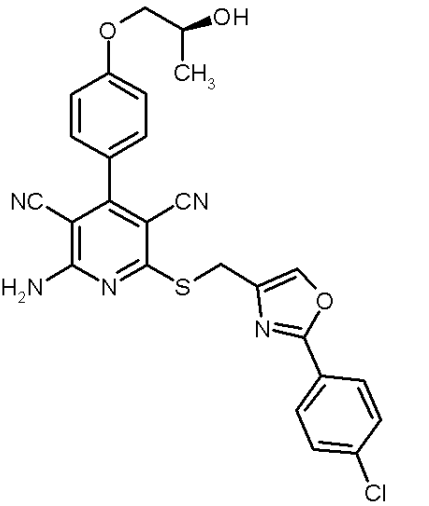
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : = 8.20-7.91 (br. s, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.35 (偽-t, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.91 (d, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

LC-MS (方法 3) : $R_t = 2.67$ 分 ; MS (ESIpos) : $m/z = 516$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【 0 3 1 0 】

表 1 2 に挙げる実施例は、実施例 1 0 4 と同様に、適当な出発物質から製造する :
表 1 2

【表 77】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
105	 <p>(理論値の74%)</p>	2.64 分 (3); m/z = 556	8.20-7.95 (br. s, 2H), 8.11-8.03 (m, 4H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.18 (d, 3H)
106	 <p>(理論値の55%)</p>	2.76 分 (3); m/z = 518	8.37 (s, 1H), 8.27-7.91 (br. s, 2H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 4.92 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).

10

20

30

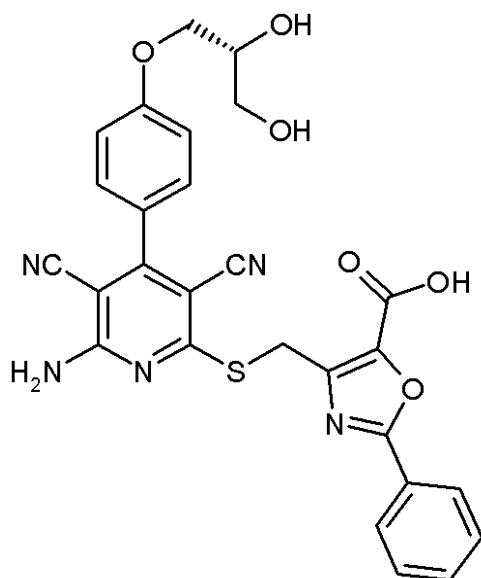
【0311】

実施例 107

4 - ({ [6 - アミノ - 3, 5 - ジシアノ - 4 - (4 - { [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] スルファニル } メチル) - 2 - フェニル - 1, 3 - オキサゾール - 5 - カルボン酸

40

【化 8 1】



10

実施例 103 の化合物 30 mg (0.05 mmol) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.22 ml (0.22 mmol) を、1,2-ジメトキシエタン 2 ml、水 2 ml およびメタノール 0.5 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエ

20

バポレーターで除去し、残渣を水 2 ml に取る。1 N 塩酸の添加により pH を 4 に調節する。白色沈殿が形成され、これを吸引濾過し、減圧下で乾燥させる。

収量：8 mg (理論値の 26%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 14.15-13.93 (br. s, 1H), 8.08-7.92 (br. s, 2H), 8.04 (d, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.05-4.97 (br. s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.74-4.66 (br. s, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.87-3.79 (br. s, 1H), 3.51-3.43 (m, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.19 分; MS (ESIpos): m/z = 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

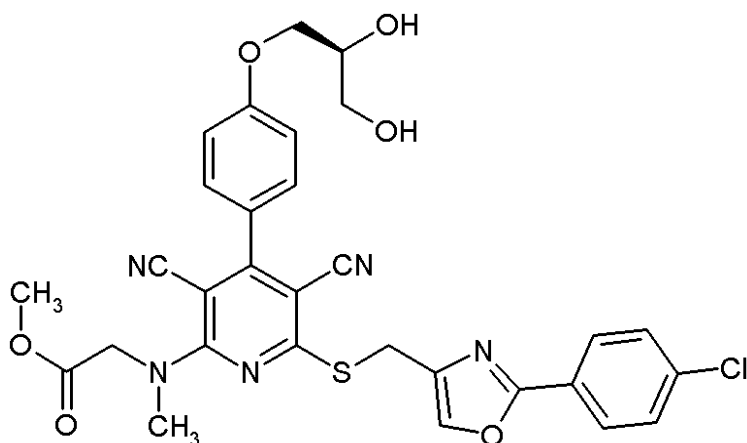
【 0 3 1 2 】

実施例 108

メチル N - [6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } チオ) - 3,5 - ジシアノ - 4 - (4 - { [(2 S) - 2,3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 2 - イル] - N - メチルグリシネート

30

【化 8 2】



40

実施例 103A の化合物 108 mg (0.20 mmol) を、乾燥 DMF 3 ml に溶解し、メチル N - メチルグリシネート塩酸塩 54 mg (0.39 mmol) およびトリエチルアミン 59 mg (0.59 mmol) を添加する。反応混合物を室温で 8 時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取 HPLC (カラム : YM

50

C GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m ; 移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 (95 : 5) により直接精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量 : 13 mg (理論値の11%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.19 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.71 (t, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.43 (m, 5H).

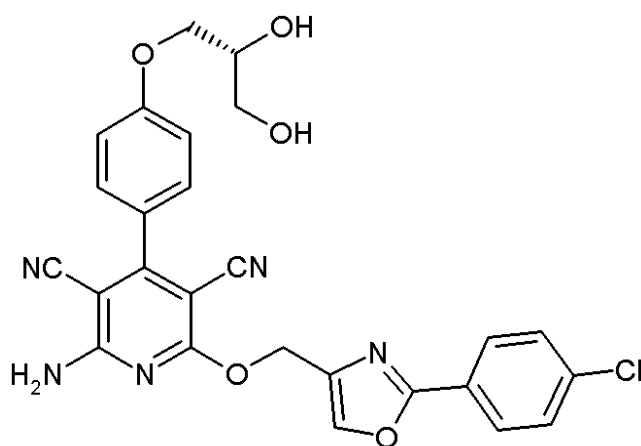
LC-MS (方法 5): R_t = 3.65 分; MS (ESIpos): m/z = 620 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0313】

実施例 109

2 - アミノ - 6 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - (4 - { [(2R) - 2,3 - ジヒドロキシプロピル] オキシ } フェニル) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

【化83】



実施例 101A の化合物 65 mg (0.12 mmol) を、酢酸 6 ml に溶解し、水 3 ml を添加する。混合物を室温で 30 分間攪拌する。次いで、混合物を 70 $^{\circ}\text{C}$ に加熱し、この温度でさらに 30 分間攪拌する。澄んだ溶液が形成される。次いで、混合物からロータリーエバポレーターで溶媒を除去し、残渣を分取 HPLC (カラム : YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m ; 移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 10 : 90 (95 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量 : 60 mg (理論値の100%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.48 (s, 1H), 8.25-7.80 (br. s, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.48 (t, 2H).

LC-MS (方法 3): R_t = 2.30 分; MS (ESIpos): m/z = 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0314】

実施例 110

2 - アミノ - 6 - { [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メトキシ } - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

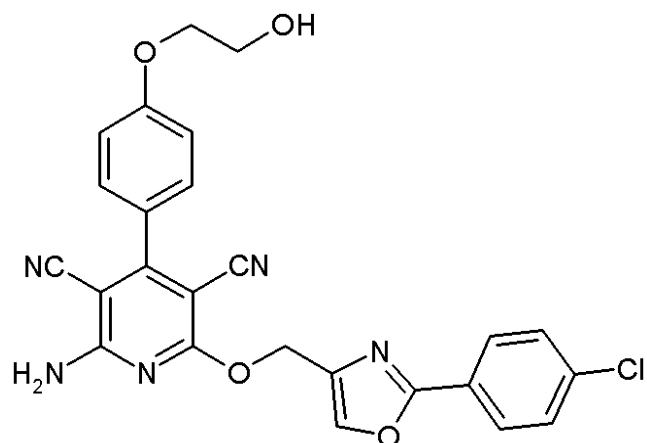
10

20

30

40

【化 8 4】



10

カリウム *tert*-ブトキシド 72 mg (0.64 mmol) を、乾燥 1,2-ジメトキシエタン 1 ml に懸濁する。次いで、連続的に、実施例 100 A の化合物 270 mg (1.29 mmol) および実施例 99 A の化合物 50 mg (0.13 mmol) を添加する。反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌し、次いで室温に冷却し、この温度でさらに 8 時間攪拌する。次いで、水 5 ml および 2 N 酢酸 1 ml を混合物に添加する。沈殿が形成され、これを吸引濾過し、分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μm; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 → 95 : 5) により精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、生成物を黄色固体として得る。

20

収量: 44 mg (理論値の 70%)

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.48 (s, 1H), 8.18-7.85 (br. s, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (q, 2H).

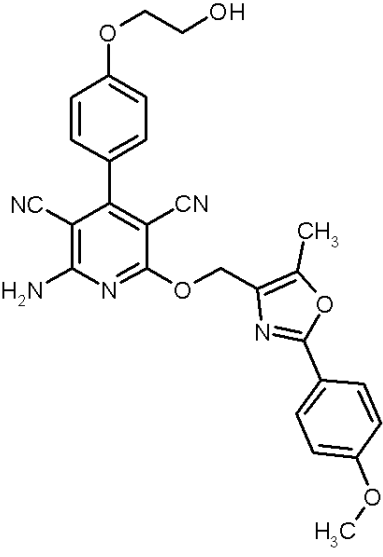
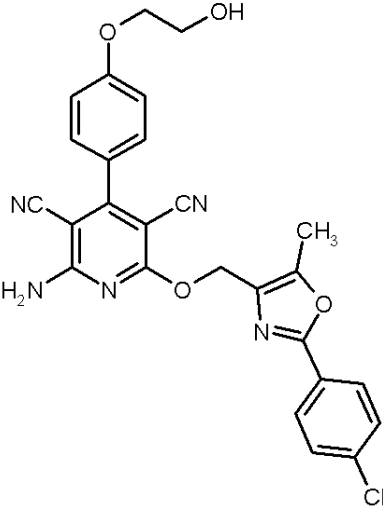
LC-MS (方法 14): R_t = 1.22 分; MS (ESIpos): m/z = 488 [M+H]⁺.

【0315】

表 13 に挙げる実施例は、実施例 110 と同様に、適当な出発物質から得る:

表 13

【表 78】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
111	 <p>(理論値の21%)</p>	1.15 分 (14); m/z = 498	8.11-7.85 (br. s, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (q, 2H), 2.50 (s, 3H).
112	 <p>(理論値の20%)</p>	2.41 分 (15); m/z = 536	8.16 (d, 2H), 8.10-7.83 (br. s, 2H), 7.90 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 2.47 (s, 3H).

10

20

30

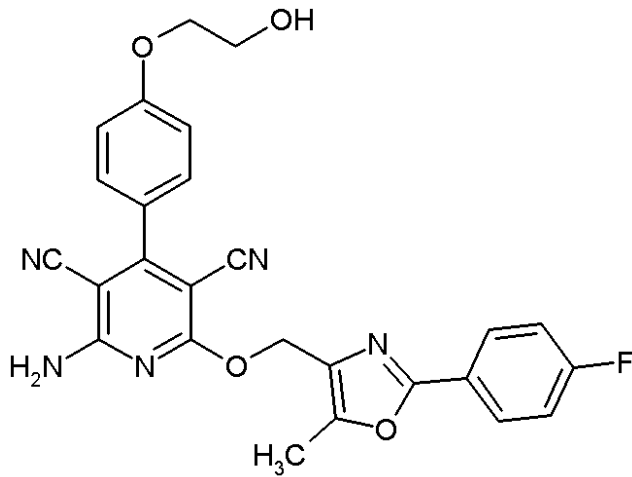
【0316】

実施例 113

2-アミノ-6-{{[2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ}-4-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]ピリジン-3,5-ジカルボニトリル

40

【化 8 5】



10

実施例 102A の化合物 250 mg (0.81 mmol)、4-(クロロメチル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1,3-オキサゾール 228 mg (1.013 mmol) および炭酸カリウム 224 mg (1.62 mmol) を、先ず、乾燥 DMF 8.6 ml に加え、70 で 2 時間攪拌する。次いで、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、残渣を分取 HPLC (カラム: YMC GEL ODS-AQ S-5 / 15 μ m; 移動相グラジエント: アセトニトリル / 水 10 : 90 95 : 5) により精製する。次いで、生成物を HPLC (カラム: Waters Sunfire C 18 5 μ m, 250 mm x 20 mm; 移動相グラジエント: 水 / エタノール 55 : 45 5 : 95; 流速: 2.5 ml / 分; 温度: 30 ; 検出: 210 nm) によりもう一度精製する。

20

収量: 56 mg (理論値の 14%)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8.07-7.87 (br. s, 2H), 8.03-7.98 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (q, 2H), 2.49 (s, 3H).

LC-MS (方法 14): R_t = 1.18 分; MS (ESIpos): m/z = 486 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

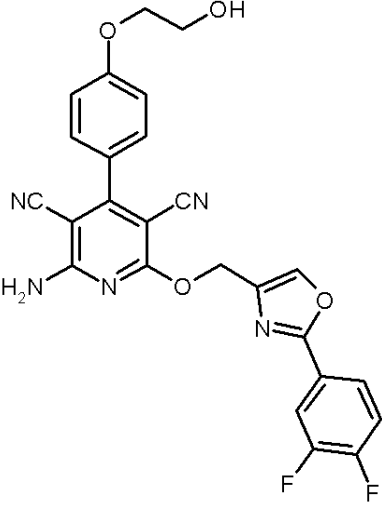
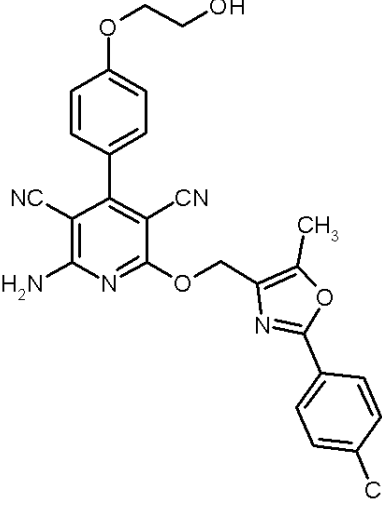
【0317】

表 14 に挙げる実施例は、実施例 113 と同様に、適当な出発物質から製造する:

30

表 14

【表 79】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
114	 <p>(理論値の29%)</p>	2.33 分 (9); m/z = 490	8.51 (s, 1H), 8.25-7.80 (br. s, 2H), 8.01 (dt, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.62 (q, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.93 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.23 (q, 2H).
115	 <p>(理論値の16%)</p>	1.26 分 (14); m/z = 502	8.08-7.95 (br. s, 2H), 7.96 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.07 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 2.50 (s, 3H).

10

20

30

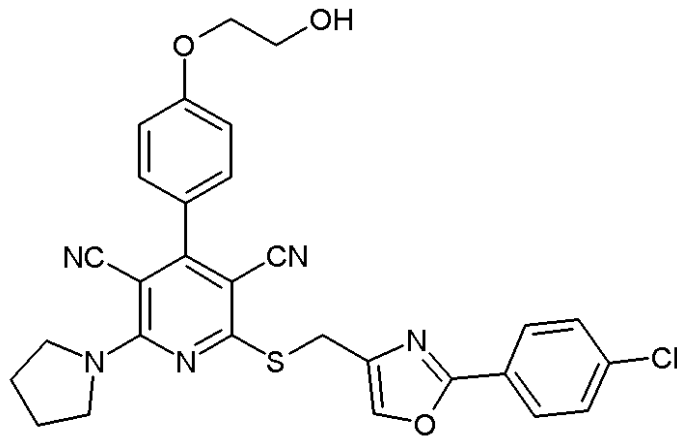
【0318】

実施例 116

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル

40

【化 8 6】



10

実施例 1 2 3 A の化合物 8 0 m g (0 . 1 5 m m o l) を、先ず、乾燥 T H F 2 m l に加え、ピロリジン 2 2 m g (0 . 3 1 m m o l) を添加する。反応混合物を室温で 1 0 時間攪拌する。次いで約 2 m l の水を添加し、混合物を分取 H P L C (カラム : YMC GEL OD S-AQ S-5 / 15 μ m ; 移動相グラジエント : アセトニトリル / 水 1 0 : 9 0 9 5 : 5) により直接精製する。溶媒をロータリーエバポレーターで除去した後、生成物を白色固体として得る。

収量 : 2 6 m g (理論値の 3 0 %)

20

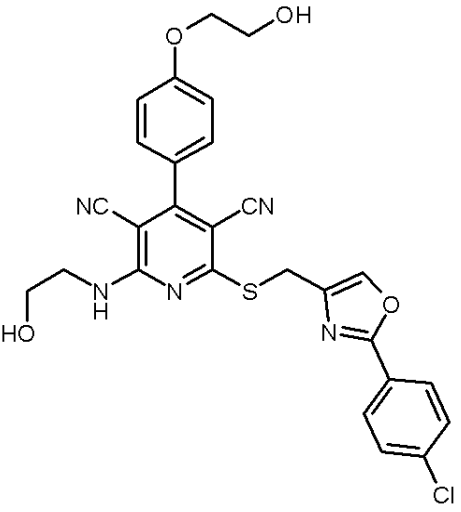
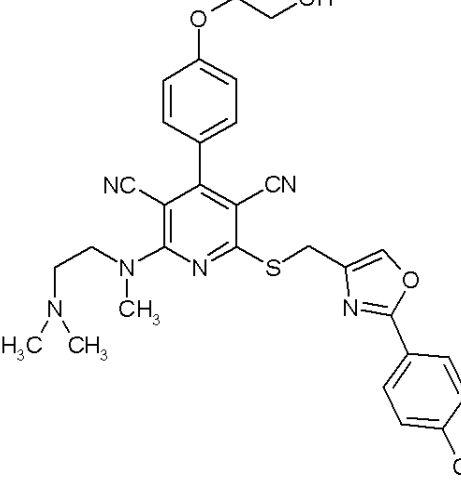
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.91-3.81 (br. s, 4H), 3.74 (q, 2H), 2.02-1.91 (br. s, 4H).

LC-MS (方法 3) : R_t = 3.02 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 558 [M+H]⁺.

【 0 3 1 9 】

表 1 5 に挙げる実施例は、実施例 1 1 6 と同様に、適当な出発物質から製造する :
表 1 5

【表 80】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
117	 <p>(理論値の37%)</p>	2.53 分 (3); m/z = 548	8.20 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.83 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.67-3.61 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 2H).
118	 <p>(理論値の30%)</p>	1.75 分 (3); m/z = 589	8.19 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.14 (s, 6H).

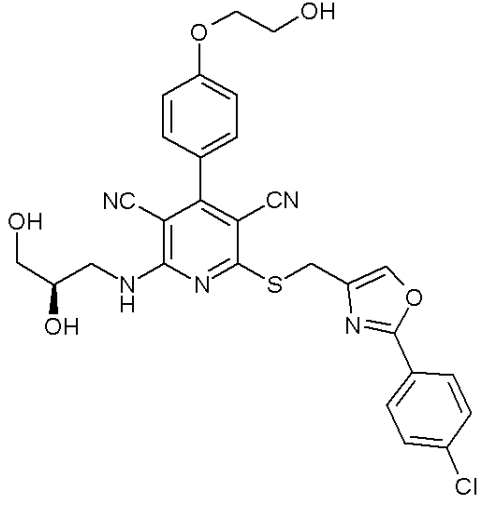
10

20

30

【 0 3 2 0 】

【表 8 1】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
119	 <p>(理論値の34%)</p>	2.36 分 (3); m/z = 578	8.21 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.73 (t, 1H), 4.57 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H).

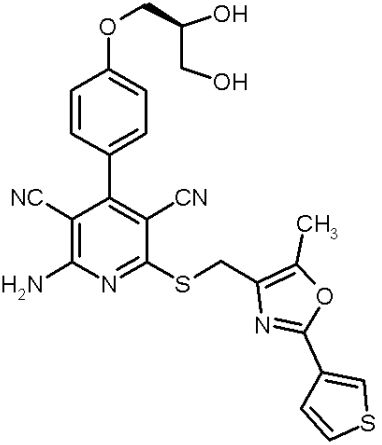
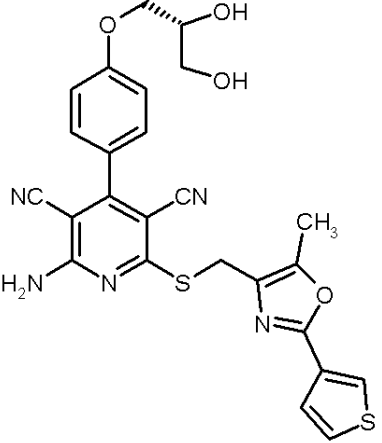
10

20

【 0 3 2 1 】

表 1 6 に挙げる実施例は、実施例 4 8 と同様に、適当な出発物質から製造する：
表 1 6

【表 8 2】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
120	 <p>(理論値の79%)</p>	2.25 分 (3); m/z = 520	8.19-7.93 (br. s, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 2.45 (s, 3H).
121	 <p>(理論値の74%)</p>	2.25 分 (3); m/z = 520	8.18-7.93 (br. s, 2H), 8.11 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.70 (t, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 2.44 (s, 3H).

10

20

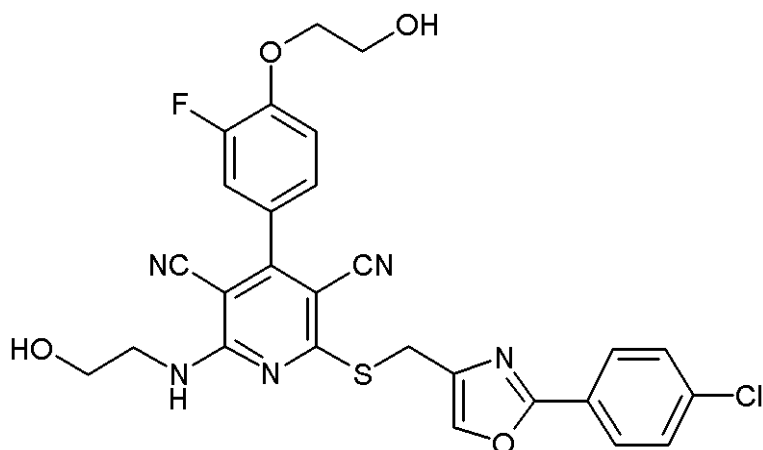
30

【 0 3 2 2 】

実施例 1 2 2

2 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1, 3 - オキサゾール - 4 - イル] メチル } スルファニル) - 4 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] - 6 - [(2 - ヒドロキシエチル) アミノ] ピリジン - 3, 5 - ジカルボニトリル

【化 8 7】



2 - クロロ - 6 - ({ [2 - (4 - クロロフェニル) - 1,3 - オキサゾール - 4 - イ
ル] メチル } スルファニル) - 4 - [3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェ
ニル] ピリジン - 3,5 - ジカルボニトリル (実施例 1 2 5 A) 2 5 m g (0 . 0 4 6 m
m o l) を、先ず、T H F 1 m l に加え、2 - アミノエタノール 6 μ l を添加し、混合物
を室温で 3 0 分間攪拌する。次いで、反応混合物を分取 H P L C (移動相グラジエント：
アセトニトリル / 水 1 0 : 9 0 9 5 : 5) により直接精製する。これにより、標的化合
物 2 4 m g (理論値の 9 4 %) を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.20 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.61 (d
, 2H), 7.51 (dd, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.76 (t, 2H
, 3.67-3.62 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 2H).

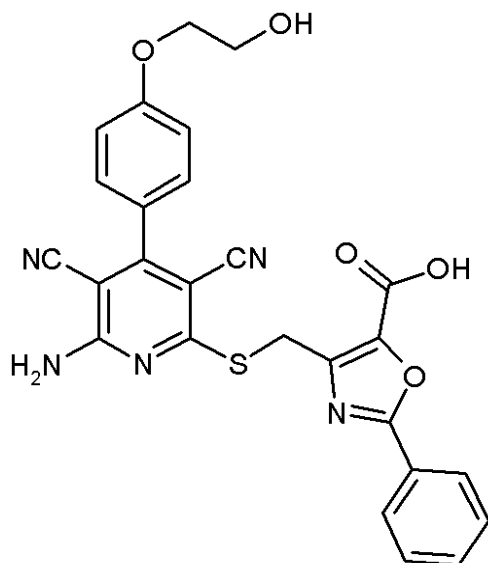
LC-MS (方法 3): R_t = 2.52 分; MS (ESIpos): m/z = 566 [M+H] $^+$.

【 0 3 2 3 】

実施例 1 2 3

4 - [({ 6 - アミノ - 3,5 - ジシアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) フェ
ニル] ピリジン - 2 - イル } スルファニル) メチル] - 2 - フェニル - 1,3 - オキサゾ
ール - 5 - カルボン酸

【化 8 8】



メチル 4 - [({ 6 - アミノ - 3,5 - ジシアノ - 4 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ
シ) フェニル] ピリジン - 2 - イル } スルファニル) メチル] - 2 - フェニル - 1,3 -
オキサゾール - 5 - カルボキシレート (実施例 3 6) 1 0 0 m g (0 . 1 9 0 m m o l)
を、先ず、T H F 6 m l に加え、1 N 水酸化リチウム水溶液 3 7 9 μ l (0 . 3 7 9 m m
o l) を添加し、混合物を室温で 3 0 分間攪拌する。次いで、反応混合物を濃縮し、水を

10

20

30

40

50

残渣に添加し、混合物を1 N塩酸で酸性化する。沈殿した固体を濾過し、分取HPLC（移動相グラジエント：アセトニトリル/水10：90 95：5）により精製する。これにより、標的化合物23 mg（理論値の23%）を得る。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.03 (dd, 2H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.50 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.74 (t, 2H).

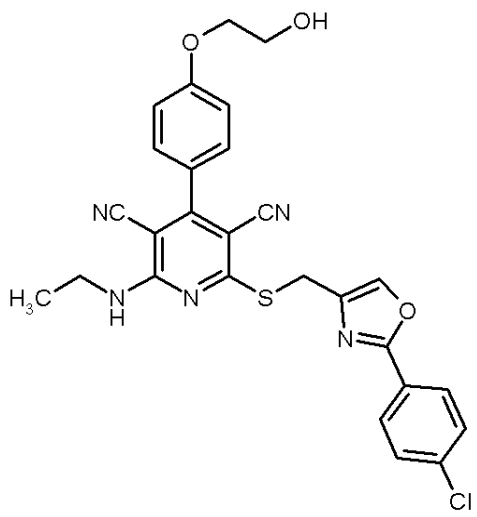
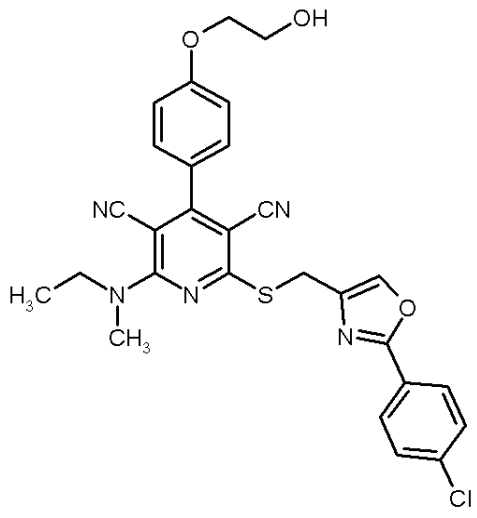
LC-MS (方法 3): R_t = 2.38 分; MS (ESIpos): m/z = 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0324】

表17に挙げる実施例は、実施例116と同様に、適当な出発物質から製造する：

表17

【表83】

実施例番号	構造 (収率)	LC-MS: R_t [分] (方法); MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ =
124	 <p>(理論値の67%)</p>	2.81 分 (3); m/z = 532	8.21 (t, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.53 (q, 2H), 1.11 (t, 3H).
125	 <p>(理論値の72%)</p>	2.87 分 (3); m/z = 546	8.19 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.80 (q, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.20 (t, 3H).

【0325】

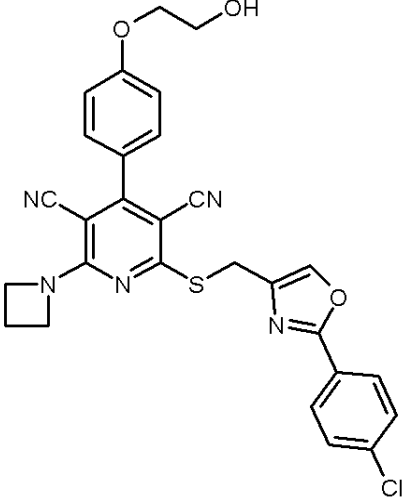
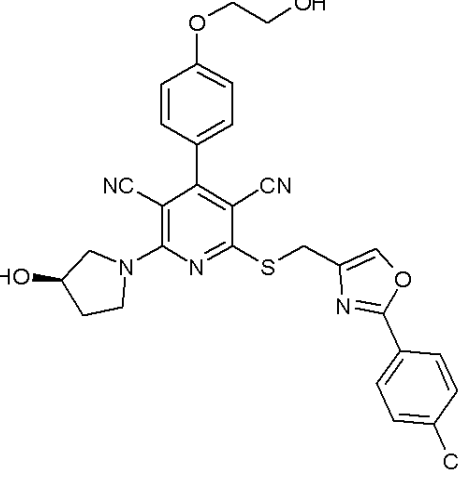
10

20

30

40

【表 8 4】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
126	 <p>(理論値の40%)</p>	2.39 分 (7); m/z = 544	8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 4.89 (br. s, 1H), 4.58-4.34 (m, 6H), 4.09 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 2.39 (quin, 2H).
127	 <p>(理論値の84%)</p>	2.07 分 (7); m/z = 574	8.19 (s, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.14 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.41 (br. s, 1H), 4.08 (t, 2H), 4.01-3.82 (m, 3H), 3.80-3.71 (m, 3H), 2.09-1.88 (m, 2H).

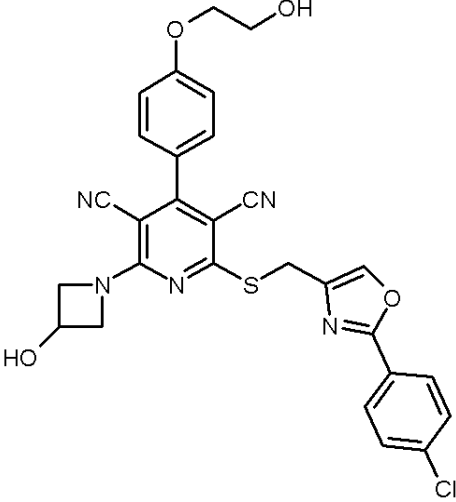
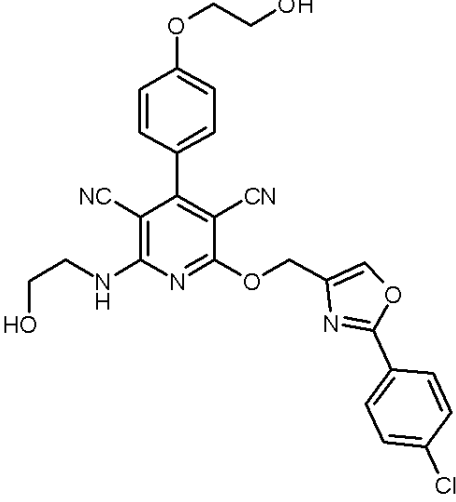
10

20

30

【 0 3 2 6 】

【表 8 5】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
128	 <p>(理論値の52%)</p>	2.06 分 (7); m/z = 560	8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.88 (d, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.73-4.55 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.18 (d, 2H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (q, 2H).
129	 <p>(理論値の65%)*</p>	2.37 分 (3); m/z = 532	8.38 (s, 1H), 8.09-7.97 (m, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.91 (t, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.73 (q, 2H), 3.64-3.57 (m, 4H).

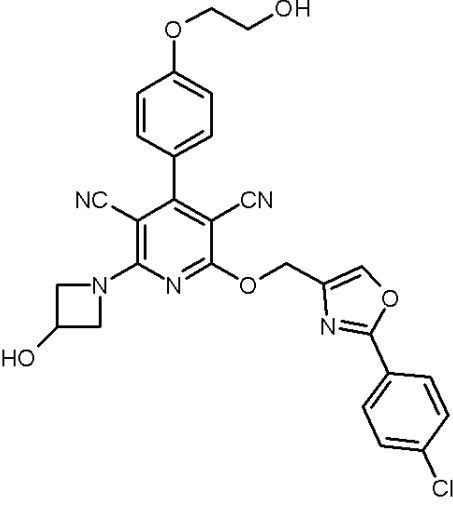
10

20

30

【 0 3 2 7 】

【表 8 6】

実施例 番号	構造 (収率)	LC-MS: R _t [分] (方法); MS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H-NMR (DMSO-d ₆): δ =
130	 <p>(理論値の60%)*</p>	2.43 分 (3); m/z = 544	8.36 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 5.89 (d, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.90 (t, 1H), 4.75-4.56 (m, 3H), 4.25-4.07 (m, 4H), 3.73 (q, 2H)

10

20

* 溶媒としての DMF (THF の代わりに) 中で反応を実施する

【0328】

B. 薬理および生理活性の評価

本発明による化合物の薬理および生理活性は、以下のアッセイで立証できる：

B-1. 遺伝子発現によるアデノシンアゴニズムの間接的測定

CHO (チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary)) 永続細胞株の細胞を、アデノシン受容体サブタイプ A₁、A_{2a} および A_{2b} の cDNA で安定に形質移入する。アデノシン A₁ 受容体は、G_i タンパク質によりアデニル酸シクラーゼと共役し、一方、アデノシン A_{2a} および A_{2b} 受容体は、G_s タンパク質により共役する。これに対応して、細胞における cAMP の形成は、各々、阻害または刺激される。その後、ルシフェラーゼの発現は、cAMP 依存性プロモーターにより調節される。高い感度および再現性、低い変動性およびロボットシステムでの実施に対する良好な適合性を目的として、細胞密度、増殖期および試験のインキュベーションの期間、フォルスコリン濃度および培地組成などのいくつかの試験パラメーターを変更することにより、ルシフェラーゼ試験を最適化する。以下の試験プロトコルを、細胞を薬理的に特徴解析するために、そして、ロボットに補助される物質のスクリーニングのために使用する：

30

【0329】

保存培養物を、37 °C で、5% CO₂ 下で、10% FCS (ウシ胎児血清) を含有する DMEM/F12 培地中、各場合で 2、3 日後に 1:10 に分けて増殖させる。試験培養物を細胞 2000 個/ウェルで 384 ウェルのプレートに播き、37 °C で約 48 時間増殖させる。次いで、培地を、生理的塩化ナトリウム溶液 (130 mM 塩化ナトリウム、5 mM 塩化カリウム、2 mM 塩化カルシウム、20 mM HEPES、1 mM 塩化マグネシウム六水和物、5 mM 重炭酸ナトリウム、pH 7.4) で置き換える。DMSO に溶解した被験物質を、5 × 10⁻¹¹ M ないし 3 × 10⁻⁶ M (最終濃度) の連続希釈で、試験培養物にピペットで加える (試験混合物中の DMSO の最大最終濃度: 0.5%)。10 分後、フォルスコリンを A₁ の細胞に添加し、その後、全ての培養物を 37 °C で 4 時間インキュベートする。その後、溶解剤 (30 mM リン酸水素二ナトリウム、10% グリセロール、3% Triton X100、25 mM Tris HCl、2 mM ジチオスレイトール

40

50

(D T T)、 p H 7 . 8) 5 0 % およびルシフェラーゼ基質溶液 (2 . 5 m M A T P、 0 . 5 m M ルシフェリン、 0 . 1 m M 補酵素 A、 1 0 m M トリシン、 1 . 3 5 m M 硫酸マグネシウム、 1 5 m M D T T、 p H 7 . 8) 5 0 % からなる溶液 3 5 μ l を試験培養物に添加し、それを約 1 分間振盪し、カメラシステムを使用してルシフェラーゼ活性を測定する。 E C ₅₀ 値、即ち、各々、 A 1 細胞の場合、ルシフェラーゼ応答の 5 0 % が阻害され、 A 2 b および A 2 a 細胞の場合、対応する物質による最大刺激の 5 0 % が達成される濃度を決定する。全てのアデノシン受容体サブタイプに高い親和性で結合し、アゴニスト的効果を有するアデノシン類似化合物 N E C A (5 - N - エチルカルボキシアミドアデノシン) を、これらの実験において参照化合物として使用する [Klotz, K.N., Hessling, J., Hegler, J., Owman, C., Kull, B., Fredholm, B.B., Lohse, M.J., "Comparative pharmacology of human adenosine receptor subtypes - characterization of stably transfected receptors in CHO cells", Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 357 (1998), 1-9)。

10

【 0 3 3 0 】

下表 1 8 は、アデノシン A 1、 A 2 a および A 2 b 受容体サブタイプの受容体刺激について、代表的実施例の E C ₅₀ 値を列挙する：

表 1 8

【表 8 7】

実施例 番号	EC ₅₀ A1 [nM] (1 μ M フォ ルスコリン)	EC ₅₀ A2a [nM]	EC ₅₀ A2b [nM]
10	0.5	1130	922
11	0.3	703	845
31	0.9	467	315
48	0.3	138	4.4
49	0.4	300	100
50	0.4	3000	118
57	0.2	525	44
60	0.3	3000	236
61	0.7	439	221
66	0.9	575	370
80	0.8	461	89
81	0.3	64	20
93	8.9	522	336
95	0.5	3000	3000
101	0.4	72	226
106	0.3	318	48
110	0.3	497	95
114	0.2	1970	969
116	0.4	3000	698
117	0.2	1440	1090
119	0.3	1950	3000
122	4.1	3000	2250
126	0.5	684	78
127	0.4	984	283
128	0.1	1050	237
129	0.4	3000	3000
130	0.6	3000	245

20

30

40

50

【 0 3 3 1 】

B - 2 . 単離した血管での研究

麻酔したラットの尾動脈を切り取り、単離された血管を測定するための常套の器具に載せる。加熱浴中で血管を灌流し、フェニレフリンを使用して収縮させる。収縮の程度を、収縮測定装置を使用して測定する。予め収縮させた血管に試験物質を添加し、血管の収縮の減少を測定する。収縮の減少は、血管の拡張に対応する。血管の収縮が50%まで減少する濃度を、その弛緩特性に関する試験物質のEC₅₀値として示す。

【 0 3 3 2 】

B - 3 . 覚醒しているラットの血圧および心拍数の測定

様々な投与量の試験物質を、血圧および心拍数の両方を持続的に測定できる内部の伝達装置（血行動態パラメーターの遠隔測定モニタリング）を保有する、覚醒しているSHRラット（自然発症高血圧ラット）に経口投与する。次いで、血圧、心拍数およびそれらの変化を24時間にわたり記録する。

10

【 0 3 3 3 】

B - 4 . 覚醒しているマーマセットの血圧および心拍数の測定

様々な濃度の試験物質を、血圧および心拍数の両方を測定できる内部の伝達装置（血行動態パラメーターの遠隔測定モニタリング）を保有する、覚醒しているマーマセットに経口投与する。次いで、血圧、心拍数およびそれらの変化を6 - 24時間にわたり記録する。

【 0 3 3 4 】

B - 5 . 静脈内および経口投与後の薬物動態学的パラメーターの測定

被験物質を液剤として動物（例えば、マウス、ラット、イヌ）に静脈内投与し、経口投与は液剤または懸濁剤として胃管栄養法により行う。物質の投与後、所定の時間に血液を動物から取り、ヘパリン処理し、次いでそこから遠心分離により血漿を得る。血漿中の物質をLC/MS-MSにより分析的に定量する。かくして判明した血漿濃度/時間経過を使用して、AUC（濃度 - 時間曲線の下面積）、C_{max}（最大血漿濃度）、T_{1/2}（半減期）およびCL（クリアランス）などの薬物動態学的パラメーターを、有効な薬物動態学のコンピュータープログラムを利用して算出する。

20

【 0 3 3 5 】

B - 6 . 溶解度の測定必要な試薬：

・PBSバッファーpH6.5：NaCl p.a.（例えば、Merckより、Art. No. 1.06404.1000）90.00g、KH₂PO₄ p.a.（例えば、Merckより、Art. No. 1.04873.1000）13.61gおよび1N水酸化ナトリウム水溶液（例えば、Bernd Kraft GmbHより、Art. No. 01030.4000）83.35gを、1lのメスフラスコ中に量り入れ、フラスコを蒸留水で満たして1lとし、混合物を1時間攪拌する。次いで、1N塩酸（例えば、Merckより、Art. No. 1.09057.1000）を使用して、pHを6.5に調節する。

・PEG/水溶液（70：30v/v）：ポリエチレングリコール400（例えば、Merckより、Art. No. 8.17003.1000）70mlおよび蒸留水30mlを、100mlのメスフラスコ中でホモジナイズする。

40

・PEG/PBSバッファーpH6.5（20：80v/v）：ポリエチレングリコール400（例えば、Merckより、Art. No. 8.17003.1000）20mlおよびPBSバッファー（pH6.5）80mlを、100mlのメスフラスコ中でホモジナイズする。

・ジメチルスルホキシド（例えば、Bakerより、Art. No. 7157.2500）

・蒸留水。

【 0 3 3 6 】

出発溶液（原液）の調製：

少なくとも4mgの試験物質を、適合するスクリーキャップおよび隔壁を有する広口の10mmスクリーV型バイアル（Glastechnik Graefenroda GmbHより、Art. No. 8004-WM-H/V15μ）に正確に量り入れ、ピペット操作用口ボット中で、DMSOを50mg

50

/ ml の濃度まで添加し、混合物を 10 分間振盪する。

【0337】

校正溶液の調製：

校正溶液用の出発溶液（原液）の調製：ピペット操作用ロボットを利用して、原液 10 μ l を、マイクロタイタープレートに移し、DMSO で 600 μ g / ml の濃度とする。全てが溶解するまで、サンプルを振盪する。

校正溶液 1 (20 μ g / ml) : DMSO 1000 μ l を原液 34.4 μ l に添加し、混合物をホモジナイズする。

校正溶液 2 (2.5 μ g / ml) : DMSO 700 μ l を 100 μ l の校正溶液 1 に添加し、混合物をホモジナイズする。

10

【0338】

サンプル溶液の調製：

PBS バッファー (pH 6.5) 中で 5 g / l までの溶解度のためのサンプル溶液：原液 10 μ l をマイクロタイタープレートに移し、PBS バッファー (pH 6.5) 1000 μ l を添加する。

PEG / 水 (70 : 30) 中で 5 g / l までの溶解度のためのサンプル溶液：原液 10 μ l をマイクロタイタープレートに移し、PEG / 水 (70 : 30) 1000 μ l を添加する。

PEG / PBS バッファー pH 6.5 (20 : 80) 中で 5 g / l までの溶解度のためのサンプル溶液：原液 10 μ l をマイクロタイタープレートに移し、PEG / PBS バッファー pH 6.5 (20 : 80) 1000 μ l を添加する。

20

【0339】

実施：

かくして調製されたサンプル溶液を、1400 rpm で、温度調節可能な振盪機（例えば、互換性ブロック Art. No. 5362.000.019 を備えた Eppendorf Thermomixer comfort Art. No. 5355 000.011）で、20 で 24 時間振盪する。これらの溶液から各 180 μ l を取り、Beckman Polyallomer Centrifuge Tubes (Art. No. 343621) に移す。これらの溶液を約 223000 x g で 1 時間遠心分離する（例えば Beckman Optima L-90K Ultracentrifuge、Type 42.2 Ti Rotor を用いて、42000 rpm で）。各サンプル溶液から、上清 100 μ l を取り、DMSO で 1 : 5 および 1 : 100 に希釈する。各希釈物から、サンプルを HPLC 分析に適する容器に移す。

30

【0340】

分析：

サンプルを RP - HPLC により分析する。DMSO 中の試験化合物の 2 点校正曲線を使用して定量を実施する。溶解度を mg / l で表示する。分析順序：1) 校正溶液 2.5 mg / ml ; 2) 校正溶液 20 μ g / ml ; 3) サンプル溶液 1 : 5 ; 4) サンプル溶液 1 : 100。

【0341】

酸用の HPLC 方法：

DAD (G1315A)、定量ポンプ (G1311A)、オートサンプラー CTC HTS PAL、脱気装置 (G1322A) およびカラムサーモスタット (G1316A) を備えた Agilent 1100 ; カラム : Phenomenex Gemini C18, 50 mm x 2 mm, 5 μ ; 温度 : 40 ; 移動相 A : 水 / リン酸 pH 2 ; 移動相 B : アセトニトリル ; 流速 : 0.7 ml / 分 ; グラジエント : 0 - 0.5 分 85 % A、15 % B ; 勾配 : 0.5 - 3 分 10 % A、90 % B ; 3 - 3.5 分 10 % A、90 % B ; 勾配 : 3.5 - 4 分 85 % A、15 % B ; 4 - 5 分 85 % A、15 % B。

40

【0342】

塩基用の HPLC 方法：

DAD (G1315A)、定量ポンプ (G1311A)、オートサンプラー CTC HTS PAL、脱気装置 (G1322A) およびカラムサーモスタット (G1316A) を備えた Agilent 1100 ; カラム : VDS optilab Kromasil 100 C18, 60 mm x 2.1 mm, 3.5 μ ; 温度 : 30 ; 移動相 A : 水 + 5

50

m l 過塩素酸 / l ; 移動相 B : アセトニトリル ; 流速 : 0.75 ml / 分 ; グラジエント : 0 - 0.5 分 98 % A、2 % B ; 勾配 : 0.5 - 4.5 分 10 % A、90 % B ; 4.5 - 6 分 10 % A、90 % B ; 勾配 : 6.5 - 6.7 分 98 % A、2 % B ; 6.7 - 7.5 分 98 % A、2 % B。

【0343】

B - 7. 代謝安定性の測定

試験化合物の代謝安定性を測定するために、後者を、様々な動物種（例えば、ラットおよびイヌから）およびヒト起源の、肝臓ミクロソームと、または、好ましくは、初代の新鮮な肝細胞と、インビトロでインキュベートし、できるだけ完全な肝臓の第 I 相および第 II 相の代謝の代謝プロファイルを手し、比較する。

10

【0344】

試験化合物を、10 - 20 μ M の濃度でインキュベートする。この目的で、アセトニトリル中の濃度 1 - 2 mM の物質の原液を調製し、次いで 1 : 100 希釈でピペティングし、インキュベーション混合物とする。肝臓ミクロソームを、37 °C で、50 mM リン酸カリウムバッファー (pH 7.4) 中、1 mM NADP⁺、10 mM グルコース 6 - ホスフェートおよび 1 ユニットのグルコース 6 - ホスフェートデヒドロゲナーゼからなる NADPH - 生成システムがある場合とない場合で、インキュベートする。また、初代肝細胞を、37 °C で、Williams E 培地中で懸濁してインキュベートする。0 - 4 時間のインキュベーション期間の後、インキュベーション混合物をアセトニトリル (最終濃度約 30 %) でクエンチし、タンパク質を約 15000 x g で遠心分離する。かくしてクエンチしたサンプルを、直接分析するか、または、分析するまで - 20 °C で保存する。

20

【0345】

高速液体クロマトグラフィーを、紫外および質量分析的検出 (HPLC - UV - MS / MS) と共に使用して、分析を実施する。この目的で、インキュベーションサンプルの上清を、適する C18 逆相カラムおよびアセトニトリルと 10 mM ギ酸アンモニウム水溶液の様々な移動相混合物を使用して、クロマトグラフィーする。質量分析の MS / MS データと組み合わせた UV クロマトグラムは、代謝物の同定とそれらの構造の解明に役立つ。

【0346】

C. 医薬組成物の実施例

本発明の化合物は、以下の方法で医薬製剤に変換できる：

30

錠剤：

組成：

本発明の化合物 100 mg、ラクトース (一水和物) 50 mg、トウモロコシデンブ (天然) 50 mg、ポリビニルピロリドン (PVP 25) 10 mg (BASF より、Ludwigs hafen, Germany) およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

製造：

本発明の化合物、ラクトースおよびスターチの混合物を、5 % 強度 PVP 水溶液 (m / m) で造粒する。顆粒を乾燥させ、ステアリン酸マグネシウムと 5 分間混合する。この混合物を常套の打錠機で打錠する (錠剤の形状について、上記参照)。打錠のためのガイドラインの打錠力は、15 kN である。

40

【0347】

経口投与できる懸濁剤：

組成：

本発明の化合物 1000 mg、エタノール (96 %) 1000 mg、Rhodigel (登録商標) (FMC のキサントガム、Pennsylvania, USA) 400 mg および水 99 g。

経口懸濁剤 10 ml は、本発明の化合物 100 mg の単回用量に相当する。

製造：

Rhodigel をエタノールに懸濁し、本発明の化合物を懸濁液に添加する。攪拌しながら水を添加する。Rhodigel の膨潤が完了するまで、混合物を約 6 時間攪拌する。

50

【 0 3 4 8 】

経口投与できる液剤：

組成：

本発明の化合物 5 0 0 m g、ポリソルベート 2 . 5 g およびポリエチレングリコール 4 0 0 9 7 g。経口液剤 2 0 g は、本発明の化合物 1 0 0 m g の単回用量に相当する。

製造：

本発明の化合物を、ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に攪拌しながら懸濁する。本発明の化合物が完全に溶解するまで、混合工程を継続する。

【 0 3 4 9 】

i . v . 液剤：

本発明の化合物を、生理的に耐受される溶媒（例えば、等張塩水、5 % グルコース溶液および / または 3 0 % P E G 4 0 0 溶液）に飽和溶解度より低い濃度で溶解する。溶液を濾過滅菌し、無菌のピロジェンを含まない注射容器に満たすのに使用する。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 3/04 (2006.01)		A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06
C 0 7 D 413/14 (2006.01)		C 0 7 D 413/14 C S P
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4439

(74)代理人 100106518
弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆

(74)代理人 100146259
弁理士 橋本 諭志

(72)発明者 ペーター・ネル
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 5 ヴッパータール、プリラー・ヘーエ 1 2 番

(72)発明者 ヴァルター・ヒュップシュ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ヴィルトシュタイヒ 2 2 番

(72)発明者 バルバラ・アルブレヒト - キュッパー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 2 8 9 ビュルフラート、ハイデシュトラッセ 9 番

(72)発明者 イェルク・ケルデニツヒ
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 1 1 3 ヴッパータール、ダマシュケヴェーク 4 9 番

(72)発明者 アレクサンドロス・ヴァカロポウロス
ドイツ連邦共和国デー - 4 0 7 2 1 ヒルデン、ハインリヒ - ハイネ - シュトラッセ 7 9 アー番

(72)発明者 フランク・ジュスメイヤー
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 2 7 7 ヴッパータール、アンドレアス - ホーファー - シュトラッセ 2 0 番

(72)発明者 カトヤ・ツィンメルマン
ドイツ連邦共和国デー - 4 0 4 7 0 デュッセルドルフ、フローベンシュトラッセ 8 番

(72)発明者 ディーター・ラング
ドイツ連邦共和国デー - 4 2 5 5 3 フェルベルト、ヴィンマースベルガー・シュトラッセ 6 0 番

(72)発明者 ダニエル・マイボム
ドイツ連邦共和国デー - 5 1 3 7 3 レーフエルクーゼン、デーナーホーフシュトラッセ 8 0 番

審査官 磯部 洋一郎

(56)参考文献 特開 2 0 0 7 - 1 4 5 8 2 8 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 1 1 3 7 1 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 2 2 7 9 2 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 3 1 4 9 0 (J P , A)
国際公開第 0 7 / 0 7 3 8 5 5 (W O , A 1)
国際公開第 0 9 / 0 8 0 1 9 8 (W O , A 1)
国際公開第 0 9 / 0 8 0 1 9 7 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
A 6 1 K 3 1 / 4 4 3 9
A 6 1 P 3 / 0 4
A 6 1 P 3 / 0 6
A 6 1 P 3 / 1 0

A 6 1 P 9 / 0 0
A 6 1 P 9 / 1 0
A 6 1 P 9 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 1 4
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)